



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CAAGUAZÚ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**Curso de Especialización en**  
**Tracto Genital Inferior - TIG**

**CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS DE**  
**PAPANICOLAOU-COLPOSCOPIA EN PACIENTES DE 45**  
**A 65 AÑOS**

**DRA. ANDREA MICAELA HERMOSA**

**DRA. MADY LIZ NUÑEZ**

**Coronel Oviedo, Paraguay**

**2018**



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CAAGUAZÚ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**SEDE CORONEL OVIEDO**

**CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS DE  
PAPANICOLAOU-COLPOSCOPIA EN PACIENTES DE 45  
A 65 AÑOS**

**Monografía presentada para optar por el título de  
Especialista en Tracto Genital Inferior - TIG**

**Autoras:**

**Dra. Andrea Micaela Hermosa**

**Dra. Mady Liz Nuñez**

**Coronel Oviedo, Paraguay**

**2018**

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar damos gracias a Dios por habernos dado el tiempo necesario para realizar este trabajo, por habernos permitido conocer a muchas personas que colaboraron con nosotros para hacer posible la culminación de este trabajo y porque en todo momento aunque no siempre los percibimos, él estuvo con nosotras.

A nuestro asesor el Dr. Fabio Gutiérrez, a quién consideramos una persona muy profesional, pero sobre todo de quién admiramos su inteligencia y gran calidad humana.

A todos los Profesores, en especial a los que no olvidan que también fueron estudiantes.

A todos nuestros amigos por su confianza, apoyo y cariño.

Andrea - Mady

# DEDICATORIA

A mis Padres, por apoyarme en todo el proyecto.

A mis Hermanos, por brindarme su tiempo cuando más necesitaba.

A mi Esposo e Hijos, por la comprensión y amor incondicional en todo momento.

Andrea

# INDICE

Agradecimiento	III
Dedicatoria	IV
Índice	V
Lista de Tabla	VIII
Resumen	IX
1.- Introducción	1
1.1.- Planteamiento de Problema	3
1.2.- Pregunta de la Investigación	4
2.- Objetivos de la Investigación	5
Objetivo General	5
Objetivos Específicos	5
2.1.- Justificación	6
2.2.- Antecedentes	8
3.-Marco Teórico	10
3.1.- Generalidades y epidemiología	10
3.2.- Citología cervical (PAPANICOLAU)	13
3.3.- Colposcopia	17
3.4.- Biopsia de Cérvix	19
3.5.- Discordancia Cito-Colpo-Histológica	22

3.6.- Citopatología de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino	22
3.6.1.- Lesiones escamosas intraepiteliales.	22
3.6.1.1.- Lesión intraepitelial de bajo grado.	23
3.6.1.1.1.- Criterios citológicos	23
3.6.1.1.2.- Criterios histológicos	24
3.6.1.2.- Lesión intraepitelial de alto grado	26
3.6.1.2.1.- Criterios citológicos	26
3.6.1.2.1.- Criterios histológicos	27
3.6.1.3.- Adenocarcinoma in situ (AIS)	28
3.6.1.3.1.- Criterios citológicos	28
3.6.1.3.2.- Criterios histológicos	28
3.7.- Factores de riesgo	29
3.7.1.- Edad	29
3.7.2.- Paridad	29
3.7.3.- Conducta sexual	30
3.7.4.- Factores infecciosos	30
3.8.- Clasificación de las lesiones	31
3.9.- Diagnóstico	32
3.9.1.- Historia y examen físico	33
3.10.- Sistemas de valoración colposcópica.	34

3.10.1.- Índice colposcópico de reid	34
4.- Marco Metodológico	37
4.1.- Tipo de estudio	37
4.2.- Delimitación espacio - temporal	37
4.3.- Población, Muestra y Muestreo	37
4.4.- Criterios de Inclusión y Exclusión	37
4.5.- Operacionalización de las Variables	38
4.6.- Recolección de datos	39
4.7- Análisis estadísticos	40
4.8- Consideraciones Éticas	40
5.- Análisis de Resultados	41
6.- Discusión	50
7.- Conclusión	52
8- Bibliografía	53

## LISTA DE TABLAS

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
1: Edad de las Pacientes	41
2: Procedencia	42
3: Métodos de anticonceptivos utilizados	42
4: Inicio de la vida sexual activa	43
5: Gestación previa	44
6: Antecedentes de ITS	44
7: Resultado colposcópico	45
8: Resultado citológico	45
9: Resultado citológico y colposcópico	45
10: Correlación cito-colposcópica	46

## RESUMEN

**Introducción:** Una buena correlación entre las pruebas de cito-colposcópico de las alteraciones cervicales optimiza su manejo, evita procedimientos innecesarios y maximiza recursos disponibles. **Objetivo:** Determinar concordancia entre los resultados de Papanicolaou- colposcopia en pacientes de 45 a 65 años atendida en el servicio de ginecología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social de marzo 2017 a marzo del 2018. **Diseño:** Investigación observacional analítica correlativa. **Resultados:** la distribución por edad, se encontró con el 33% correspondían al grupo etáreo de 45 a 50 años, seguida con el grupo de 51 a 55 años, representó el 28%, así el grupo de 55 a 60 años con el 21%, la mayoría con el 59% procedían de áreas rurales, los métodos de anticonceptivos utilizado el 91% ya no utilizan y las que las utilizan están entre ACO he inyectables, inicio de la vida sexual activa represento el 44% la empezaron siendo mayores de 25 años, seguido por las comprendida entre 20 a 24 años con el (34%), gestaciones previa, el 44% presentan más de cuatros hijo, seguida por el 34% entre 2 a 3 hijos, así referente a antecedentes de ITS se encontró que el 82% no tenían antecedentes conocidos, al ser comparados las muestras de alteraciones cervicales por citología y colposcopia se obtuvo un índice de acuerdo alta ( $K_p=0,90$ ). La proporción de concordancia es aceptable ya que se obtuvo un  $P_o =0.96\%$ . **Conclusión:** No existe un solo método diagnóstico (citología y colposcopia incluso la biopsia guiada), que pueda realizar un diagnóstico exacto de lesiones cervicales, pero una correlación mayor a 90% es bien aceptada.

**Palabras clave:** Colposcopia – Citología – Correlación - Alteraciones cervicales – lesiones intraepiteliales.

# 1. INTRODUCCIÓN

En muchos países desarrollados, los últimos 30 años fueron testigos de la incidencia y mortalidad por patologías cervicales. La descripción de la técnica citológica para detectar alteraciones de cérvix que efectuó Papanicolaou en 1941 dio origen a una de las pruebas de detección precoz más exitosas del mundo (1). El cáncer de cuello uterino es el tumor maligno más frecuente en las mujeres provenientes de los países en desarrollo y ocupa el tercer lugar en mortalidad relacionada con las neoplasias malignas en la población en general (2).

Entre las herramientas de detección precoz para esta patología, destaca la citología cérvico-vaginal: papanicolaou, es una prueba sensible para detectar las lesiones sobre todo en estadio inicial, altamente específica y de bajo costo, de fácil aplicación y con buena aceptación por la mayoría de la población femenina, con posibilidades de ser masiva y con una eficacia que gira en torno del 80% en los servicios especializados. Su eficacia es confirmada por estudios colposcópicas e histológicos que corroboran el diagnóstico inicial de la citología, con el fin de identificar oportunamente las alteraciones o lesiones premalignas del cuello uterino, por lo que se utilizan como métodos de diagnóstico y de tratamiento precoz de las mismas lo cual provee a las mujeres mejor pronóstico (3).

Con la generalización de las pruebas de papanicolau, la colposcopia y las biopsias del cuello uterino, se han producido cambios notables en la terminología y se ha profundizado en la etiopatogenia de las lesiones premalignas del cuello uterino, con logros importantes. La colposcopia,

visualiza la lesión y permite la obtención de fragmentos de tejido de las áreas afectadas más representativas para el estudio histológico, lo que constituye el tercer elemento básico en el triplete del diagnóstico de las lesiones cervicales preinvasoras e invasivas del cuello uterino y está incluido en los programas de rastreo para el diagnóstico confirmativo (4).

La importancia del presente estudio radica en conocer la concordancia entre los resultados de las pruebas de tamizaje, llevadas a cabo en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social, ya que un buen nivel de correlación nos habla de un manejo adecuado que permitirá disminuir al mínimo los procedimientos innecesarios y aprovechar al máximo los recursos disponibles. Estos resultados establecen evidencia para el desarrollo y/o actualización de las guías de práctica clínica del servicio en mención. Así mismo, aporta datos importantes para el futuro desarrollo de trabajos similares en la región o estudios de mayor valor epidemiológico.

## **Planteamiento del problema**

La citología cérvico-vaginal complementada con la colposcopia y la biopsia dirigida, son considerados como método de diagnóstico clásico para la detección de la patología pre invasivas. Aunque en la mayoría de los países desarrollados, los programas de detección con frotis de Papanicolaou han logrado disminuir la incidencia y la mortalidad de cáncer cervical, en países en desarrollo este ha demostrado no tener el mismo desempeño sobre todo por discrepancias en el rendimiento diagnóstico de las pruebas utilizadas para el tamizaje, especialmente la citología y la colposcopia (5).

No obstante, al igual que todos los procedimientos de diagnósticos, las pruebas mencionadas tienen ciertas limitaciones. El despistaje de las alteraciones del cuello uterino en nuestro país está basado en el Papanicolaou, por otro lado, conocer las limitaciones de la colposcopia es igualmente importante, ya que esta prueba se rige a la observancia estricta de un protocolo de diagnóstico, dependiendo también de la capacitación y experiencia del personal el cual la realiza (6).

A pesar de la importancia trascendental de estas pruebas, así como el conocimiento de sus limitaciones, la concordancia cito-colpo-histopatológica ha sido poco estudiada sobre todo en países en vías de desarrollo. Es por ello que debe ser de interés los métodos que nos ayuden al diagnóstico y tratamiento, tanto clínicamente como histológicamente (6).

Por ello, es importante la realización del estudio en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social ya que permitirá conocer la concordancia de estas pruebas,

para mejorar la efectividad y detección de lesiones premalignas de cuello uterino, además de conocer cuáles son las características más importantes en las pacientes con colposcopia e histología positiva para lesiones intraepiteliales en presencia de citología negativa.

Por lo que se ha planteado como pregunta principal:

### **Pregunta de la investigación**

¿Cuál es la concordancia entre los resultados de Papanicolaou-colposcopia en pacientes de 45 a 65 años atendida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social de marzo 2017 a marzo del 2018?

## **2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Objetivo General**

Determinar la concordancia entre los resultados de papanicolaou-colposcopia en pacientes de 45 a 65 años atendida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social de marzo 2017 a marzo del 2018.

### **Objetivos Específicos:**

- Conocer características sociodemográficas y antecedentes de salud reproductiva de pacientes atendidas en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social de marzo 2017 a marzo del 2018.
- Describir los resultados histológicos y citológicos obtenidos mediante métodos de Papanicolaou y colposcopia cervicales en pacientes atendidas en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social de marzo 2017 a marzo del 2018.
- Correlacionar resultados de colposcopia-Papanicolaou en pacientes atendidas en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social de marzo 2017 a marzo del 2018.

## **2.1.- Justificación**

El impacto creciente de las alteraciones y lesiones del cérvix en las últimas décadas, ha obligado a expertos a estudiar diversas alternativas de manejo cada vez menos invasivo (7).

Es un desafío para los profesionales de la salud el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del cuello uterino, por tratarse de una enfermedad asintomática y sin manifestaciones al examen ginecológico en estadios iniciales, pero con alto por ciento de cura cuando el diagnóstico se realiza en esos momentos (7).

Ya que es prevenible, y es por ello q se han diseñado estrategias, para que la población tenga acceso a los medios diagnósticos, como el PAP y o según sea el caso la realización de colposcopia-biopsia o como método diagnóstico-terapéutico, al mismo tiempo constituyen en procedimientos exitosos para el manejo de las lesiones tempranas dado a sus abordajes rápidos, baratos, ambulatorios y de fácil seguimiento por citología continua (7).

Por ser estos los métodos diagnósticos utilizados en la mayor parte de hospitales de referencia nacional, por lo que la realización del presente estudio podría establecer un diagnóstico oportuno, concluyente y eficaz para la toma de decisiones a tiempo lo que evitará tratamientos excesivos o poco agresivos mejorando la calidad de vida, proveer elementos de suma importancia con el fin de conocer el verdadero valor diagnóstico de los métodos mencionados anteriormente, de esta forma contribuir a la optimización de recursos designados para el diagnóstico de esta entidad utilizando el conocimiento del rendimiento de los mismos, a su vez fortalecer los conocimientos sobre el

abordaje diagnóstico de las lesiones cervicales y otras alteraciones del cérvix,  
para generar elementos para futuras investigaciones.

## **2.2.- Antecedentes**

Sánchez M., Olivare A., Contreras N., Díaz M. en el periodo de tiempo 2010-2011, en Hospital de la Mujer, en México, efectuó una investigación de tipo descriptivo, retrospectivo, en 673 mujeres para determinar el grado de certeza diagnóstica cito-colpo-histológica para el hallazgo de lesiones intraepiteliales de cérvix uterino. En consecuencia, se determinó que existe una asociación mayor al 90% entre las pruebas colpo-histológicas, pero con mayor especificidad en la prueba citológica (70%) a comparación de la hallada en la colposcópicas (43%) (8).

Cordero en el periodo de tiempo 2011-2012, en el Nosocomio Universitario "Leopoldo Martínez" ubicado en la ciudad de San José de las Lajas, Cuba, se ejecutó un proyecto de tipo retrospectivo, descriptivo tomando como población a las pacientes quienes presentaban un diagnóstico citológico alterado, para determinar la correlación cito-colpo-histológica. Los resultados determinaron que hubo buena correlación cito-histológica tanto en lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, a diferencia de la cito-colposcópica y la colpo-histológica donde no obtuvieron buena correlación, esto se atribuye a no contar con colposcopistas entrenados en los centros asistenciales (9).

Carrascal, et al. En el año 2013 en el IPS Universitaria, Barranquilla, Colombia, se realizó un proyecto analítico ambispectivo con el fin de valorar las pruebas diagnósticas a 50 pacientes en las que se busca la correlación entre las pruebas diagnósticas de citología, colposcopia y reporte histopatológico cervical. Los resultados determinaron que la colposcopia tenía mayor correlación con la histología a diferencia de la citología cervical, a su vez la colposcopia tuvo buena sensibilidad, pero menor que la citología, pero con

mayor especificidad, en conclusión, la colposcopia tuvo mayor precisión que la citología para el diagnóstico de lesiones premalignas (10).

Moreno, et al. En el 2013, en el Hospital Aeronáutico de Córdoba, Argentina, se estudiaron 60 pacientes para determinar la correlación cito-colpo-histológica, para esto se tomó como prueba de oro a la biopsia. Los resultados señalaron que, de 48 pacientes con biopsia positiva, el 70% tenía resultados negativos por la citología, entre tanto, hubo mejor correlación colpo-histológica (11).

Sequeira. Durante el periodo 2015 - 2016 en el Hospital Bertha Calderón Roque, ubicado en la república nicaragüense, desarrolló una investigación de tipo descriptivo, utilizando un corte transversal, retrospectivo, donde se estudió a 169 pacientes con diagnóstico de H-SIL por citología para determinar la correlación con la biopsia dirigida. Los resultados determinaron que hay una correlación cito-histológica del 45.5%, por lo que en este estudio asocian esta baja correlación a la toma, fijación y conserva y lectura de la muestra (12).

## 3. MARCO TEORICO

### 3.1.- Generalidades y epidemiología

El útero está dividido en cuerpo, istmo y cérvix. El cérvix (término tomado del latín, significando cuello) es la porción más inferior del útero, sobresaliendo en la vagina superior; mide 2,5-3 cm de longitud en la nulípara adulta y cuando está posicionado normalmente, esta angulado ligeramente hacia abajo y hacia atrás. La porción vaginal referida como exocérvix, tiene una superficie elíptica convexa, dividido en labios anterior y posterior por el orificio cervical externo (circular en la nulípara y en forma de hendidura en la parida) (4).

El orificio externo está conectado al istmo, es elíptica, mide 8mm en su diámetro mayor y contiene crestas de mucosa longitudinales. Está revestido por epitelio escamoso no queratinizado maduro y columnar que descansa sobre un parénquima compuesto de una mezcla de tejido conectivo, musculo liso y elástico (4).

El epitelio escamoso se divide en 3 zonas: basal, media y superficial. La basal es la responsable de la renovación epitelial continua, contiene células basales y parabasales, las basales contienen citoplasma escaso, núcleos ovals orientados perpendicularmente a la lámina basal subyacente. Las células parabasales contienen de una a dos células de grosor, son más grandes y contienen más citoplasma, nombradas así debido a su localización geográfica. Zona media o estrato espinoso: porción dominante del epitelio, células con maduración con un mayor volumen del citoplasma que es vacuolado y claro por abundante glucógeno, el tamaño del núcleo es estable,

no se dividen. Zona superficial: células aplanadas con citoplasma más amplio eosinofílico, rosado, núcleo picnótico más pequeño que el de las intermedias (4).

El epitelio columnar está compuesto por una capa de células cilíndricas, secretor de mucina, reviste el canal endocervical y las estructuras glandulares subyacentes, tienen núcleos basales y citoplasma alto. Entre el epitelio escamoso y el columnar hay una transición llamada zona de transformación el cual cambia de acuerdo al crecimiento y desarrollo y el embarazo la cual puede dejar al expuesto el epitelio columnar que lo hace más vulnerable a las infecciones y de donde se originan las neoplasias escamosas cervicales (5).

Las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino han sido ampliamente estudiadas y discutidas desde la década de 1930 hasta la actualidad. En 1932 Broders fue quien introdujo el concepto y término de cáncer in situ (Intraepiteliales o pre invasor) de cuello uterino.

Posteriormente se realizaron múltiples estudios para indicar anomalías celulares de menor grado; así en 1949 la palabra displasia fue introducida por Papanicolaou y hasta 1967; Richard defendió por primera vez el concepto de neoplasia cervical Intraepiteliales.

El concepto de enfermedad pre invasiva del cuello uterino se definió en 1947, año en el que se reconoció que podían identificarse los cambios epiteliales que tenían aspecto de cáncer invasivo pero que se confinaban al epitelio. Estudios subsecuentes demostraron que si no se tratan estas lesiones pueden progresar hasta convertirse en un cáncer cérvico uterino (5).

Se define a la neoplasia cervical Intraepiteliales NIC como un espectro de epitelios escamosos anormales con alteraciones en las estructuraciones y maduración, con buena diferenciación o ausencia total de diferenciación situados en la superficie o relleno de glándulas, pero sin invasión (carcinoma in situ).

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado son las alteraciones del epitelio, se caracteriza por la presencia de células atípicas, con pérdida de la maduración citoplasmática, en el tercio inferior del epitelio. En los dos tercios restantes se encuentran también núcleos atípicos, pero con citoplasmas maduros similares a los de las células intermedias o superficiales del epitelio no afectado (5).

Estas constituyen la verdadera lesión precursora del cáncer de cérvix, que, dejado a evolución espontánea, progresaría a una lesión maligna en la mayoría de los casos, la proliferación de células atípicas con pérdida de la maduración citoplasmática supera los dos tercios inferiores del epitelio, afectando al tercio superior bien parcialmente o bien en su totalidad (carcinoma in situ).

El cáncer cervicouterino constituye uno de los principales tumores que afectan el sexo femenino y afecta tanto a las mujeres de países en desarrollo como a los desarrollados, aunque en menor grado, convirtiéndose en una de las causas más frecuentes de muerte en las mujeres de todo el mundo, sin embargo, se trata de un proceso que puede prevenirse. El cáncer de útero es después del cáncer de mama, el que con más frecuencia afecta a la mujer y su curabilidad depende fundamentalmente de su diagnóstico precoz (6).

La neoplasia cervical intraepitelial (abreviado NIC o también, CIN, por las siglas en inglés de cervical intraepitelial neoplasm) es un crecimiento anormal y precanceroso de células escamosas en el cuello uterino. Los cambios microscópicos iniciales que corresponden al desarrollo de una neoplasia cervical intraepitelial son las displasias del epitelio, es decir, la superficie que recubre el cuello uterino, lo cual es indetectable y asintomático en la mujer. Menos del 5% de las citologías de cuello uterino resultan en una displasia cervical (6).

Según el reporte de la OMS en el 2012, los cánceres más frecuentes en hombres fueron pulmón, próstata, colorrecto, estómago e hígado; en el caso de las mujeres, mama, colorrecto, pulmón, cérvix y estómago. El cáncer de cérvix uterino, el 4to a nivel mundial entre las mujeres, puede prevenirse en un 100% según un estudio británico efectuado el 2011. Tan solo el 2012 hubo 528,000 nuevos casos de cáncer cervical, y este fue causa de 266,000 muertes a nivel mundial (5).

### **3.2.- Citología cervical (PAPANICOLAU)**

Consiste en la toma de muestra de células de la unión escamosa y columnar de cérvix uterino. Es la prueba más utilizada para determinar alteraciones como así, cribado de las alteraciones del cérvix y de lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino, se caracteriza por un extendido de las células exfoliadas del exo y endocervix, con una sensibilidad de un 30 a un 70% y una especificidad mayor al 90%, con un índice de falsos positivos de un 5 hasta un 70%, y de falsos negativos de 30 a 50% (3).

El objetivo fundamental de la aplicación de esta prueba es la detección de lesiones precursoras de cáncer de cérvix de forma que se logre la reducción de la incidencia de lesiones invasivas. Las pacientes que presenten cualquiera de las siguientes alteraciones citológicas son referidas para detección temprana. Unidad de patología cervical, para su atención, que será mediante la colposcopia.

Esta clasificación agrupa los cambios observados en la muestra citológica en función del pronóstico y orientación terapéutica. Incluye además información sobre la calidad de dicha muestra y factores limitantes (7):

- ASC- US: Atipia escamosa de significado indeterminado.
- ASC-H: No se descarta lesión de alto grado.
- LEIBG: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.
- LEIAG: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
- Lesión intraepitelial de alto grado con sospecha de invasión.
- AGC: Células glandulares endocervicales atípicas.
- Carcinoma epidermoide.
- Adenocarcinoma.
- Consideración especial es la presencia de anomalías inflamatorias en evaluaciones repetidas (7).

El procedimiento para la toma consta de los siguientes pasos:

- Visualizar el cérvix.
- Toma de muestra del exocérvix.
- Toma de muestra del endocérvix
- Extendido de la muestra sobre la laminilla

- Fijación de la muestra (7).

La prueba de Papanicolaou se recomienda realizarse con el esquema 1-1-1-3 (anual consecutiva por tres años y luego continua cada tres años de la última); esto significa que si el resultado de la primera citología es normal, se realiza una segunda citología al año y luego una tercer citología para eliminar los posibles falsos negativos, si esta tercera es normal se debe citar a la usuaria para otra citología en tres años y mantener esta periodicidad, en tanto el resultado de la citología continué negativo.

La zona de transformación (ZT) se define colposcópicamente como el área de epitelio escamoso situada entre los epitelios columnar y escamoso originario. La extensión periférica definitiva de los orificios glandulares, a los que se hace referencia como “última glándula”, señala los límites tanto histológicos como colposcópicas de la ZT, delineando el área que ha experimentado reepitelización o metaplasia y que constituye la extensión más lateral de dicha ZT % (4).

La sustitución del epitelio columnar por nuevo epitelio escamoso puede producirse por dos mecanismos:

- 1) Reepitelización por contigüidad. Es un efecto fisiológico y permanente. Los islotes de epitelio columnar que persisten en el interior del epitelio escamoso mantienen su capacidad para segregar moco; cuando están sepultados bajo el epitelio escamoso pueden desarrollarse quistes glandulares o de Naboth.
- 2) Sustitución del epitelio columnar por epitelio escamoso mediante hiperplasia de las células de reserva y posterior transformación en

epitelio escamoso: metaplasia. Desde un punto de vista colposcópico, puede identificarse como una transformación aislada dentro del área del epitelio columnar (5).

La metaplasia se inicia principalmente por la exposición del epitelio columnar originario al pH vaginal ácido con la destrucción del moco que protege a las células columnares. El epitelio escamoso es más resistente.

Otros factores son el coito, la inflamación y el embarazo. El proceso metaplásico puede evolucionar de forma normal hacia una diferenciación escamosa con maduración progresiva de sus estratos celulares. Su expresión colposcópica sería la ZTN y sus diferentes etapas de maduración constituyen la zona de transformación inicial, avanzada o antigua (6).

Cuando la metaplasia se conduce de forma atípica, se verá afectada la maduración celular, expresando una zona de transformación anormal. En condiciones normales la zona de transformación contiene epitelio estratificado maduro, metaplasia escamosa y una serie de estigmas metaplásicos (orificios glandulares, quistes de retención o de Naboth) y vasos sanguíneos normales con patrones arboriformes o reticulares finos. Las células escamosas normales, bajo influjo estrogénico, están repletas de glucógeno y contienen poca proteína.

La acción de factores oncogénicos, especialmente el VPH, condicionan la aparición de células metaplásicas atípicas caracterizadas por el pleomorfismo, atipia nuclear y desorganización del patrón de estratificación normal del epitelio escamoso, confiriendo un nuevo aspecto a la zona de transformación que se denomina anormal (ZTA). El aspecto celular específico

de la ZTA es la presencia de células anaplásicas, basaloides, con crecimiento nuclear y reducción del citoplasma (6).

Estas alteraciones epiteliales inducen cambios en las células endoteliales de los capilares adyacentes, mediante fenómenos de angiogénesis que provocan alteraciones de la red vascular. Los vasos sanguíneos aumentan, se comprimen, se tornan tortuosos o con trayectos totalmente anárquicos, alcanzando estratos más superficiales del epitelio por lo que resulta más fácil su observación mediante colposcopia.

En definitiva, los patrones colposcópicos de la ZTA reflejan la desorganización o alteración tanto de la arquitectura epitelial como del estroma. Las características semiológicas distintivas de la zona de transformación anormal incluyen: epitelio acetoblanco, patrones vasculares y epiteliales anormales (mosaico y punteado), vasos atípicos, queratosis o leucoplasia y ulceraciones (7).

### **3.3.- Colposcopía**

Es un procedimiento diagnóstico en el cual se utiliza un microscopio de disección con diferentes lentes de aumento llamado colposcopio. Este provee iluminación, visión ampliada del cérvix, vagina y vulva. El epitelio maligno y premalignas ofrece ciertas características distintivas como el color, contorno y patrón vascular que son reconocibles a la colposcopía. Este procedimiento permite realizar biopsias dirigidas de dichos tejidos. También es útil al examinar el epitelio queratinizado de la vulva bajo amplificación e iluminación (5).

Clínicamente es útil para determinar la presencia o ausencia de lesiones epiteliales, identificar áreas del cérvix con el mayor grado de enfermedad y

tomar biopsias dirigidas para su estudio histológico. Con respecto a la colposcopia, esta no debe ser usada como método de tamizaje inicial debido a su baja sensibilidad, la cual logra un 60- 80% para NIC 3 pero puede incrementarse al biopsiar todas las lesiones acetoblancas en el cérvix. Las coloraciones usadas son el ácido acético al 3-5%, el mismo que para la inspección visual del cérvix, y, en forma consecutiva, el yoduro de Lugol o test de Schiller (5).

Para la interpretación de los resultados de colposcopia se puede usar el índice de Reid el cual toma en cuenta características de las lesiones vistas bajo coloración para asignarles una puntuación. Estas son 4, a saber: margen, color, vasos (atipia vascular) y coloración al yodo. Un puntaje bajo sugiere infección subclínica por VPH o NIC 1, un puntaje intermedio sugiere NIC 1 o NIC 2 y uno alto, NIC 2 o NIC 3. El índice de Reid ha probado tener un alto índice de acierto (87%) para casos de infección por VPH y NIC.

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS ha publicado, mediante el Grupo para Tamizaje del Cáncer, un índice de Reid modificado en su guía de colposcopia. La colposcopia puede tener un 20-40% de falsos negativos, incluso realizada por ojos experimentados (5).

A fin de explicar esto, se puede decir que las NIC 3 pasadas por alto usualmente son pequeñas y están presentes en pocos cuadrantes del cérvix. También podemos agregar que pacientes con lesiones premalignas causadas por VPH no oncogénicos pueden tener lesiones equívocas a la visualización.

La clasificación colposcópica debe tener validez conceptual y concordancia del comportamiento biológico de las lesiones comprendidas en la

misma clase. Dentro de la diversidad de clasificación colposcópica, la clasificación Internacional comprende lo siguiente (5):

1.- Hallazgos colposcópicos normales.

- a. Epitelio pavimentoso originario.
- b. Epitelio cilíndrico.
- c. Zona de transformación.

2.- Hallazgos colposcópicos anormales.

- a. Zona de transformación atípica.
  - 1. Mosaico.
  - 2. Punteado.
  - 3. Epitelio blanco.
  - 4. Queratosis.
  - 5. Vasos atípicos.
- b. Carcinoma invasor sospecha

3.- Hallazgos colposcópicos insatisfactorios (línea escamocilíndrica no visible)

- a. Modificaciones inflamatorias.
- b. Modificaciones atróficas.
- c. Condiloma.
- d. Papiloma.
- e. Otros.

### **3.4.- Biopsia de Cérvix**

Se considera el patrón de referencia (estándar) para establecer el diagnóstico de neoplasia intraepitelial del cuello uterino. Una biopsia de cuello

uterino es un procedimiento que se realiza para extraer tejido del cuello uterino con el fin de detectar condiciones anormales o precancerosas, o cáncer de cuello uterino (6).

### **Tipos de biopsia:**

- Biopsia por sacabocados. Procedimiento quirúrgico para extraer una pequeña cantidad de tejido del cuello uterino. Se pueden realizar una o más biopsias por sacabocados en diferentes zonas del cuello uterino.
- Biopsia colposcópica: procedimiento para confirmación diagnóstica por PAP (6).
- Biopsia en cono o conización. Procedimiento quirúrgico que utiliza un láser o bisturí para extraer una gran porción de tejido en forma de cono del cuello uterino (6).

### **Indicaciones**

- Colposcopia insatisfactoria.
- Legrado endocervical positivo.
- Discrepancia entre la citología y la histología.
- Sospecha de microinvación (6).

### **Contraindicaciones**

- Cáncer invasor.

### **Complicaciones**

Inmediatas:

- Hemorragia.

- Perforación uterina.
- Riesgo anestésico
- Durante la gestación; parto pretérmino, ruptura de membranas (6).

**Mediatas:**

- Hemorragia.
- Estenosis cervical.
- Infertilidad.
- Incompetencia cervical (6).

Biopsia dirigida: corresponde al estudio que provee certeza diagnóstica, considerándose el “gold standard” para encarar cualquier tipo de tratamiento. Ante una citología anormal y una colposcopia Grado 2 (con alteraciones Mayores), se impone la realización de una biopsia para certeza de lesiones preinvasoras (CIN 2-3 / H-SIL) (6).

La realización de más de una toma de biopsia mejora la certeza diagnóstica. En lesiones amplias, se debe considerar la realización del denominado “Mapeo Biopsico” (varias tomas pequeñas). Para los casos en que fuera necesario (lesiones glandulares, pavimentosas que se introducen en endocervix o mixtas) el curetaje del endocervix provee material histológico.

Dado que la neoplasia intraepitelial es una lesión superficial el objetivo de la biopsia es remover un fragmento de tejido superficial con inclusión del epitelio y cierta cantidad del estroma subyacente. También puede ser de utilidad la biopsia endocervical obtenida a través de legrado, en la evaluación de un frotis de PAPs anormal para documentar que el canal endocervical está libre de epitelio neoplásico (7).

Curetaje endocervical (ECC). Procedimiento quirúrgico en el que se utiliza un instrumento estrecho llamado cureta, para raspar el revestimiento del canal endocervical.

Las mujeres con resultados positivos de estos exámenes, usualmente son referida a colposcopia y tratamiento basado en los resultados de la biopsia. Los diagnósticos de biopsias se consideran siempre estándar de oro en cualquier estudio de concordancia de una enfermedad, pero la interpretación subjetiva de la clasificación histológica es de gran obstáculo (7).

### **3.5.- Discordancia Cito-Colpo-Histológica**

El arribar a un diagnóstico de certeza puede ser muy dificultoso en lesiones premalignas cuando existe discordancia entre la Citología Exfoliativa exo-endocervical, la Colposcopia y el resultado de las Biopsias puede ser muy dificultoso (13).

En estos casos, si se confirma la discordancia a pesar de las interconsultas con especialistas y las revisiones de los preparados histopatológicos, es menester la realización de una Biopsia Ampliada Diagnóstica (13).

### **3.6.- Citopatología de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino**

#### **3.6.1.- Lesiones escamosas intraepiteliales.**

- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

Se denominan lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) al espectro de anomalías escamosas no invasoras del epiteliocervical asociada al virus del

papiloma humano (HPV). Desde un punto de vista práctico y con aplicación clínica, las lesiones intraepiteliales se dividen en dos grandes grupos, lesiones de bajo grado y lesiones de alto grado, todas producidas por el virus del papiloma humano (HPV) de bajo y alto riesgo (14).

#### **3.6.1.1.- Lesión intraepitelial de bajo grado.**

Lesión intraepitelial escamosa que representa la manifestación clínica y morfológica de la infección producida por el virus del HPV. Estas lesiones tienen un bajo riesgo de progresión a carcinoma.

Esta categoría incluye a las lesiones virales puras, ya sean planas y/o acuminadas y las neoplasias intraepiteliales de tipo 1(NIC 1) (15).

##### **3.6.1.1.1.- Criterios citológicos**

Los cambios se producen principalmente en las células superficiales o que tengan citoplasma “maduro”. El elemento patognomónico diagnóstico es el coilocito que afecta células superficiales o intermedias. Estas células tienen núcleos agrandados tres o más veces con respecto a una célula intermedia normal, usualmente hipercromáticos (15).

El tamaño y número de los núcleos es variable constituyendo células bi o multinucleadas con anisocariosis. Los cambios citoplasmáticos corresponden a un halo con borde denso y desigual, que rodean al núcleo, otorgándole el clásico aspecto vacío lo que le da el nombre.

Cuando además de los coilocitos clásicos previamente descriptos observamos células con alteraciones nucleares similares a las del coilocito pero

que carecen de la cavitación perinuclear se informa SIL de bajo grado (CIN1 – HPV).

#### **3.6.1.1.2.- Criterios histológicos**

El elemento fundamental diagnóstico del condiloma es el coilocito que siempre debe estar presente y ubicarse en los estratos superiores. Toda célula vacuolizada y con núcleo algo más voluminoso próximo a la basal, no es un coilocito (15).

El efecto citopático viral también produce bi y multinucleación, alteraciones de la queratinización (disqueratosis, paraqueratosis, hiperqueratosis), con aumento del espesor epitelial que se traduce principalmente como hiperplasia de estratos basales. Este aumento del espesor epitelial conlleva para nutrirlo de un aumento de la vascularización. El tejido conectivo que rodea los vasos se introduce en el espesor epitelial adoptando distintas morfologías que son las que ayudan a definir las imágenes colposcópicas (15).

Es así que los ejes conectivo vasculares pueden ser cortos, alcanzar las superficies del epitelio o acompañar la elevación del mismo constituyendo espículas o proyecciones papilares (condiloma viral plano, espiculado o acuminado). La capa basal debe estar ordenada con escasa superposición nuclear, siendo muy útil observar con el objetivo de campo en su unión epitelio estromal, donde constituye una línea suave u ondulada, continua, como siguiendo el contorno geográfico de un mapa (16).

No es infrecuente la presencia de figuras mitóticas ya que es un epitelio que está proliferando, sin embargo, estas deben ser mitosis normales. La

presencia de mitosis anómalas es sugerente de lesión y aquí comienza a considerarse el diagnóstico de NIC 1 (16).

#### Condiloma viral puro

- Coilocitos en estrato superior
- Binucleación y Multinucleación
- Disqueratosis
- Papilomatosis
- Hiperplasia de estratos basales
- Híper o paraqueratosis
- Elongación del eje conectivovascular
- Crecimiento plano – espiculado – acuminado – invertido
- Ausencia de mitosis anómalas

Debe considerarse el diagnóstico de NIC 1 cuando a los hallazgos antes descritos se suma desorganización de la capa basal, con aumento del número de células. Las mismas presentan atipia nuclear verdadera que se manifiesta con núcleos voluminosos, hipercromáticos, irregulares y distintos entre sí. Además, figuras mitóticas anómalas (tripolares o multipolares, estalladas o dispersas). Esta alteración morfológica se reconoce con el objetivo de campo, al observar la capa basal (16).

#### NIC I

- Hallazgos de condiloma viral puro
- Hiperplasia y desorganización de la capa basal
- Atipia citológica en células basales
- Mitosis anómalas (tripolar, multipolar, estalladas o dispersa)

### **3.6.1.2.- Lesión intraepitelial de alto grado**

Lesión intraepitelial escamosa con un significativo riesgo de desarrollar cáncer cervical, si no es tratada.

Esta categoría incluye a las neoplasias intraepiteliales de tipo 2 (CIN 2), también llamadas displasias moderadas y a las neoplasias intraepiteliales de tipo 3 (CIN3) o displasias severas y/o carcinoma in situ (17).

#### **3.6.1.2.1.- Criterios citológicos**

Las alteraciones citológicas se expresan en las células intermedias y parabasales, asociadas a distintos grados de efecto citopático viral. Estas células pueden estar aisladas, en hileras o láminas o en agregados pseudo sinciciales.

Los núcleos son hipercromáticos con la membrana nuclear irregular, que comúnmente presenta indentaciones o escotaduras. La cromatina puede ser laxa o granular en grumos gruesos. En ciertas ocasiones el diagnóstico entre lesiones de bajo y de alto grado es dificultoso (17).

Estos casos suelen corresponder histológicamente a lesiones de grado intermedio (CIN2) cuya interpretación histológica es también conflictiva, existiendo en esta categoría, poca unanimidad diagnóstica entre distintos citopatólogos (17).

- Células aisladas, en colgajos o en sincicios
- Anormalidades nucleares en células con escasa maduración citoplasmática

- Agrandamiento nuclear con marcada alteración de la relación N/C a expensa de la disminución del área citoplasmáticas
- Hiperchromasia con cromatina fina o gruesa granular
- Contorno nuclear irregular (18).

### **3.6.1.2.2.- Criterios histológicos**

Las neoplasias intraepiteliales de alto grado se hallan compuestas por proliferación de células escamosas o metaplásicas con anormalidades nucleares que incluyen incremento en el tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear concromatina granular y aumento de la relación núcleo citoplasmática. Los núcleos pierden su polaridad adoptando un aspecto desordenado y a veces arremolinado (18).

El citoplasma de estas células neoplásicas no muestra diferenciación en los estratos medios y superiores del epitelio. Las figuras mitóticas normales y anómalas alcanzan el tercio medio y superior epitelial.

Las lesiones de alto grado pueden encontrarse a nivel exocervical, del epitelio escamoso metaplásico superficial y comprometiendo el epitelio metaplásico de las glándulas endocervicales (18).

#### Lesión Intraepitelial de alto grado (NIC 2-3)

- Compromiso de más de 1/3
- Epitelial
- Pérdida de polaridad
- Núcleo agrandado, hiperchromáticos, cromatina granular
- Mitosis normales y atípicas

- Citoplasma escasa
- Efecto citopático viral variable (HPV)

Desde el punto de vista histológico existen diferentes tipos morfológicos de SIL de alto grado.

### **3.6.1.3.- Adenocarcinoma in situ (AIS)**

Lesión intraepitelial que contiene epitelio glandular de apariencia maligna y conlleva un riesgo significativo de desarrollar un adenocarcinoma si no es tratado. También se la denomina lesión intraepitelial glandular de alto grado (HG-CGIN). No se reconocen otras lesiones precursoras del adenocarcinoma invasor del cuello uterino (19).

#### **3.6.1.3.1.- Criterios citológicos**

- Disposición de láminas con bordes desflecados (19).
- Formación de rosetas
- Núcleos agrandados, elongados y estratificados
- Variación en tamaño y forma nuclear
- Hiper Cromasia, cromatina finamente granular
- Núcleo pequeño y ausentes (19).

#### **3.6.1.3.2.- Criterios histológicos**

El adenocarcinoma in situ muestra reemplazo del epitelio glandular normal, tanto de la superficie de la mucosa endocervical, como de las glándulas endocervicales, por epitelio neoplásico; éste muestra pseudoestratificación, disminución o pérdida completa de la mucina intracitoplasmática, atipia nuclear, con macrocariosis, hiper cromasia, cromatina

irregular y en grumos gruesos y nucléolos prominentes. Son frecuentes las figuras de mitosis y los cuerpos apoptóticos (19).

El epitelio neoplásico describe compromete las estructuras glandulares pre existentes, por lo cual, la lesión conserva la arquitectura lobular. El compromiso parcial de las glándulas es un elemento morfológico de gran ayuda para el patólogo en el diagnóstico de esta lesión. El adenocarcinoma in situ puede presentar diferenciación intestinal, con células caliciformes o endometroide (19).

### **3.7.- Factores de riesgo**

#### **3.7.1.- Edad**

El carcinoma invasor es una enfermedad de incidencia creciente con la edad, hasta la menopausia en que disminuye ligeramente para quedar en cifras constantes, para la mayoría de los autores la incidencia para las lesiones es a los 45 años luego la curva de frecuencia se convierte en una meseta. Las lesiones de bajo y alto grado se presentan en más jóvenes entre 25 y 30 años (20).

#### **3.7.2.- Paridad**

Tradicionalmente se consideró que la paridad estaba relacionada con la incidencia del cáncer cervical. En la actualidad no se concede importancia a la paridad como factor de riesgo (20).

### **3.7.3.- Conducta sexual**

Es unánimemente aceptado que la conducta sexual guarda estrecha relación con la incidencia del cáncer cervical. Se admiten que los factores realmente importantes son dos (20):

- Inicio precoz de las relaciones sexuales (antes de los 20 años).
- Múltiples compañeros sexuales.

### **3.7.4.- Factores infecciosos**

Uno de los factores predisponentes para el desarrollo de anomalías escamosas del epitelio cervical es la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) que incluyen desde cambios celulares denominados koilocitosis. En los últimos 20 años, se hallaron cada vez más pruebas de que el VPH es el principal factor causal de la patogenia de prácticamente todas las lesiones precursoras de carcinoma cervical (21).

Desde una perspectiva conceptual, las anomalías asociadas al VPH se divide en dos clases: las infecciones transitorias que por lo general desaparecen al cabo de 1 a 2 años y el VPH persistente que está asociado a un aumento del riesgo de presentar una lesión precursora de carcinoma o un carcinoma invasor.

Lesión Escamosa Intraepitelial de bajo grado (LIEBG) era de 2,6% y 0,6% para Lesión Escamosa Intraepitelial de alto grado (LIEAG). La edad tiene un impacto profundo tanto en la tasa de detección como en el grado de lesiones. La tasa de LIEAG incrementa en los 25 – 40 años de edad y luego disminuye. En contraste, la tasa de cáncer cervical invasivo confirmado

histológicamente, reportada se incrementa hasta los 40 años de edad y luego muestran solo cambios mínimos hasta los 65 años de edad (21).

### **3.8.- Clasificación de las lesiones**

La neoplasia cervical intraepitelial (NIC) tienen tres grados distintivos, basados en el espesor de la invasión por parte de las células escamosas malignas (22):

- NIC1 (Grado I), es el tipo de menor riesgo, representa solo una displasia leve o crecimiento celular anormal y es considerado una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Se caracteriza por estar confinado al 1/3 basal del epitelio cervical.
- NIC2 (Grado II), es considerado una lesión escamosa intraepitelial de alto grado y representan una displasia moderada, confinada a los 2/3 basales del epitelio cervical.
- NIC3 (Grado III): en este tipo de lesión, considerada también de alto grado, la displasia es severa y cubre más de los 2/3 de todo el epitelio cervical, en algunos casos incluyendo todo el grosor del revestimiento cervical. Esta lesión es considerada como un carcinoma in situ (22).

En el foro de Bethesda de 1988 las lesiones intraepiteliales (SIL) fue subdivida en dos categorías, de acuerdo con las dos posibles decisiones terapéuticas (observación o intervención quirúrgica). Según el nuevo sistema: las lesiones

NIC1 (CIN-I) y cambios celulares por VPH se han renombrado como LSIL (low grade squamous intraepitelial lesión) o lesiones Intraepiteliales

escamosas de bajo grado y las lesiones NIC2 y NIC3 (CIN-II y III) se denominan HSIL (high grade SIL) lesión de alto grado (23).

Una preocupación expresada acerca de la clasificación en dos grados consiste en que la línea divisoria que separa a los precursores a alto y bajo debería establecerse entre CIN2 y CIN3 porque la evolución natural de lesiones CIN2, sin tratamiento, es más parecida al CIN1 que a la de CIN3.

La mayoría de las LSIL se curan espontáneamente y sólo un pequeño porcentaje progresan a HSIL, por lo que las LSIL no se tratan como una lesión premaligna. La frecuencia de las HSIL es una décima parte de la frecuencia de LSIL (23).

Se ha observado discrepancia entre patólogos de 10 a 15% en la interpretación de LSIL y HSIL de los extendidos citológicos del cuello uterino. El estudio citológico también puede discrepar con el histológico: entre 15 y 25% de las mujeres que tienen LSIL, presentan CIN2 o CIN3 en la histología cuando se continúa investigando.

### **3.9.- Diagnostico**

Generalmente la Neoplasia Cervical Intraepitelial se descubre durante un examen ginecológico de rutina llamado Papanicolaou. El propósito de este examen es diagnosticar el trastorno en estadios iniciales mientras no haya aún progresado a un carcinoma invasivo y poder tratarlo con facilidad (24).

Por razón de que estas células rara vez contienen glucógeno en sus superficies, durante la inspección con Lugol, el cuello uterino se aprecia yodo-negativas. Sin embargo, muchas de estas lesiones se tornan blanquecinas con la aplicación de ácido acético al 3-5% durante una colposcopia. La aparición de

este tipo de lesiones en el cuello uterino es indicativa para una citología y referir su estudio a un patólogo (24).

La toma de la muestra no debería presentar mayor dificultad para la obtención de ambos epitelios (endocervix y exocervix) ya que en mujeres de edad fértil la unión escamo columnar se encuentra a nivel del orificio cervical externo.

A nivel de atención primaria las muestras son tomadas por enfermeras quienes son las responsables de esta actividad, donde existen normas para las técnicas de toma y manejo de las muestras. Cuando las condiciones son óptimas en la toma de muestra, la citología cervical tiene una alta sensibilidad y especificidad de un 84,4% y 72% respectivamente. Su sensibilidad es la cualidad más importante, ya que este valor es inversamente proporcional al porcentaje de falsos negativos. Esta sensibilidad depende de varios factores (25):

La confiabilidad del examen está dada por varios factores, entre los que se mencionan las condiciones previas en la que se presenta la paciente, la ubicación anatómica de donde se extrae la muestra, técnica instrumental de la extracción de la muestra, extensión, fijación y tinción del extendido (25).

### **3.9.1.- Historia y examen físico**

En la historia se debe tener en cuenta las citologías previas, infección anterior por VPH, información obstétrica, actividad sexual, número de parejas sexuales, ITS previas, uso de cigarro (26).

También es importante indagar por el antecedente de sangrado vaginal o descenso sanguinolento, linfedema en extremidades inferiores, dolor pélvico

o de espalda, aunque la mayoría de casos son asintomáticos en estadios iniciales.

Con respecto al examen físico, se debe identificar lesiones visibles durante el examen pélvico o un cérvix inflamado o friable que sangre con facilidad (26).

### **3.10.- Sistemas de valoración colposcópica.**

#### **3.10.1.- Índice colposcópico de Reid**

Método que se basa en el análisis crítico simplificado en grado considerable el grado el aprendizaje y la práctica colposcopia.

Asegura no se pase por alto una enfermedad importante, ni se interpreten en excesos datos triviales. Con una precisión mayor del 90% para pronosticar resultados histológicos (27).

Se utilizan cuatro signos colposcópicos:

- Color
- Contorno
- Atipia
- Tinción De Yodo.

La suma del agregado de todos los signos proporciona el índice colposcópico (27).

## INDICE COLPOSCÓPICO DE REID

SIGNO COLPOSCOPICO	0 PUNTOS
Margen	Contorno condilomatoso y micropapilar Bordes no precisos Márgenes floculentos o emplumados Lesiones angulares melladas Lesiones satélites, cambio acetoblanco que se extiende más allá de la zona de transformación
Color	Color blanco de nieve, lustroso Cambio acetoblanco no preciso, semitransparente en lugar de completamente opaco.
Vasos	Uniformes, calibre fino Patrones dispuestos al azar Asas capilares no dilatadas Áreas mal definidas o punteado fino
Tinción con yodo	Captación positiva de yodo, que produce un color pardo caoba. Tinción amarilla del área que se reconoce como lesión de bajo grado
Calificación colposcópico	0 a 2= HPV o enfermedad de bajo grado.

<b>SIGNO COLPOSCOPICO</b>	<b>1 PUNTO</b>	<b>2 PUNTOS</b>
Margen	Lesiones regulares con contornos uniformes, rectos, margen periférico preciso.	Bordes arrollados, excoriados, bordes internos entre zonas de aspecto diferente.
Color	Brillante, de color gris, blanco intermedio.	Mate, gris ostión
Vasos	Ausencia de vasos superficiales.	Punteado o mosaico definido, vasos individuales dilatados, dispuestos en patrones bien definidos, delimitados con precisión.
Tinción con yodo	Captación parcial de yodo	Tinción amarilla de una lesión que se califica 3/6. Aspecto amarillo mostaza.
Calificación	Colposcópica 3 a 5 = enfermedad de bajo grado.	6 a 8 = enfermedad de alto grado

## **4. MARCO METODOLÓGICO**

### **4.1- Tipo de estudio**

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

### **4.2- Delimitación espacio - temporal**

La investigación abarcó el período marcado desde el 01 del mes de marzo de 2017 hasta el 31 de marzo del 2018, en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.

### **4.3- Población, muestra y muestreo**

#### **4.3.1- Población**

La población estuvo conformada por 11683 fichas de con pedido de Papanicolaou – colposcopia.

#### **4.3.2- Muestra**

La muestra la conforman 3698 fichas de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

#### **4.3.3- Muestreo**

Muestreo tipo intencional o de conveniencia.

### **4.4- Criterios de inclusión y exclusión**

#### **4.4.1- Criterio inclusión**

- Hoja de solicitud de citología y colposcopia.
- Pacientes con expedientes clínicos con datos completo.

- Pacientes que haya sido atendidos en el periodo establecidos

#### 4.4.2- Criterios de exclusión

- Pacientes con solicitud citología y colposcopias menores de 45 años.
- Pacientes fuera del periodo establecidos.
- Pacientes cuyos expedientes no cuentan con la información completa.

#### 4.5- Operacionalización de las Variables

<b>Variables</b>	<b>Tipos</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Sociodemográfica</b>			
<b>Edad</b>	Cuantitativa Discreta	Periodo desde el inicio del nacimiento hasta el momento	45 a 50 años 51 a 55 años 56 a 60 años 61 a 65 años
<b>Procedencia</b>	Cuantitativa Discreta	Lugar donde actualmente persona	Urbana Rural
<b>Antecedente de salud reproductiva</b>			
<b>Métodos de anticonceptivos utilizados</b>	Cualitativa nominal	Método para la prevención del embarazo y planificar el momento de tener hijo	ACO Inyectable DIU Preservativo No usa
<b>Inicio de la vida sexual activa</b>	Cuantitativa Discreta	Periodo de tiempo dados en años que tenía la mujer al tener su primer contacto sexual	<15 años 16 a 19 años 20 a 24 años >25 años
<b>Gestación Previa</b>	Cualitativa nominal	Numero de embarazo que paciente ha tenido	0 hijo 1 hijo 2 a 3 hijos 4 a más hijos

<b>Variables</b>	<b>Tipos</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>
<b>Antecedentes de ITS</b>	Cuantitativa Discreta	Infecciones de ITS padecida anteriormente	Si No
<b>Estudios realizados</b>			
<b>Referencia y resultado de PAP</b>	Cualitativa nominal	Prueba diagnóstica de tamizaje en la que examinan células del cuello uterino	Negativo Positivo Alteraciones inflamatorias
<b>Diagnostico colposcópico</b>	Cualitativa nominal	Rasgo colposcópico que evidencia el diagnóstico.	Negativo Positivo
<b>Correlación</b>			
<b>Correlación entre citología y colposcopia</b>	Nominal Dicotómica	Relación diagnóstica entre el estándar de oro vs colposcopia	Kappa de Cohen

#### 4.6- Recolección de datos

Para la obtención de la información se elaboró una ficha con las variables de interés en el estudio.

Fuente:

- 1) Se realizó mediante la revisión de datos de hojas de solicitudes
- 2) Expedientes clínicos
- 3) Resultado de citología y colposcopia

#### **4.7- Análisis estadístico**

Los datos recabados serán insertados en una planilla Excel y a partir del mismo se elaborarán los gráficos que representan los resultados de la investigación para su análisis y discusión.

#### **4.8- Consideraciones Éticas**

En este estudio se respeta los principios éticos para la investigación biomédica, y no se describen conflictos de interés del autor, fue solo con fines investigativo, además no dio a conocer los nombres de las pacientes, al considerar al ser humano como objeto de estudio, se tuvo presente el respeto a la dignidad de la persona humana, sus derechos y su bienestar.

Teniendo en cuenta las consideraciones éticas, se apega al Manual de Buenas Prácticas Clínicas y se inscribe dentro de la normativa en relación a la investigación en seres humanos de la coordinación de investigación en salud como a las disposiciones contenidas en el código sanitario en materia de investigación de acuerdo a la Declaración de Helsinki (1964) y sus modificaciones Japón (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Sudáfrica (1996), Escocia (2000), Washington (2002), Tokio (2004), Corea (2008) y Brasil (2013).

## 5. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

**Características sociodemográficas de la población asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 1** Edad de las Pacientes

<b>Variables</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
45 – 50 años	1235	33%
51 – 55 años	1041	28%
56 – 60 años	763	21%
61 – 65 años	659	18%
<b>Total</b>	<b>3698</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** Según la distribución por edad de las pacientes estudiadas en el servicio de patología cervical, se encontró que el 33% (1235) correspondían al grupo etáreo de 45 a 50 años, el grupo de 51 a 55 años representó el 28% (1041) seguido del grupo de 55 a 60 años con el 21%(763), seguido del grupo de 61 a 65 años con el 18% (659) de las pacientes.

**Características sociodemográficas de la población asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 2** Procedencia

Variables	Cantidad	Porcentaje
Rural	2176	59%
Urbana	1522	41%
<b>Total</b>	<b>3698</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** En cuanto a la procedencia, de las pacientes estudiadas en el servicio de patología cervical, se encontró que el 59% (2176) procedían de áreas rurales y el 41% (1522) del área urbana.

**Antecedentes de salud reproductiva de pacientes asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 3** Métodos de anticonceptivos utilizados

Variables	Cantidad	Porcentaje
ACO	139	4%
Inyectable	75	2%
DIU	112	3%
Preservativo	108	3%
No usa	3264	88%
<b>Total</b>	<b>3698</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** Respecto a los metodos de anticonceptivos utilizados por las pacientes asistidas en el servicio de patología cervical el 4% (139) manifestaron utilizar anticonceptivos orales, el 3% (112) manifestaron utilizar el

DIU y preservativo (108), el 2% (75) manifestaron utilizar los inyectables, así como el 88% (3264) ya no utilizan.

**Antecedentes de salud reproductiva de pacientes asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 4** Inicio de la vida sexual activa

<b>Variables</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<15 años	211	6%
16 a 19 años	603	16%
20 a 24 años	1633	44%
>25 años	1251	34%
<b>Total</b>	<b>3698</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** El inicio de la vida sexual activa que predominó en las 3698 pacientes en estudio fue las comprendidas entre 20 a 24 años con un total de 1633 (44%) seguido por las pacientes mayores de 25 años con un total de 1251 pacientes (34%) así como las comprendidas entre 16 a 19 años con un total de 603 (16%) y menor a 15 años solo 211 (6%) pacientes del total estudiado.

**Antecedentes de salud reproductiva de pacientes asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 5** Gestación previa

Variables	Cantidad	Porcentaje
0 hijo	309	8%
1 hijo	859	23%
2 a 3 hijos	1076	29%
4 a más hijos	1454	40%
<b>Total</b>	<b>3698</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** Con respecto a gestaciones previa de las pacientes estudiadas el 9% (309) no tiene hijos, el 16% (603) presenta un hijo, el 34% (1251) presentan entre 2 a 3 hijos y el 44% (1633) presentan más de cuatros hijo.

**Antecedentes de salud reproductiva de pacientes asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 6** Antecedentes de ITS

Variables	Cantidad	Porcentaje
Si	676	18%
No	3022	82%
<b>Total</b>	<b>3698</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** Referente a antecedentes de ITS se encontró que de 3698 pacientes 676 tuvieron antecedentes conocidos representando el 18% del total de la población, y 3022 pacientes no tenían antecedentes conocidos representando el 82%.

**Distribución del diagnóstico cito-colposcópico de pacientes asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 7** Resultado colposcópico

<b>Colposcopia</b>			
	<b>Negativo</b>		<b>Positivo</b>
MUNHON. VAGINAL	1050	E.A.B. H2 (SIL Neg.)	14
Atrófico	593	E.A.B. H12-2 (SIL Neg.)	21
Epitelio delgado	642	E.A.B. H3 (SIL Neg.)	7
ZTN III	876	E.A.B. H10-12 (SIL Neg.)	23
ZTN II	321	E.A.B. H1-5 y 6-10 (SIL II) (CIN II – III)	11
ZNT I	140		
<b>Total</b>	<b>3622</b>		<b>76</b>

**Tabla N°: 8** Resultado citológico.

<b>Citología</b>			
	<b>Negativo</b>		<b>Positivo</b>
SIL Neg. Tipo I	1092	ASCUS	12
Inflamatorio Tipo II	986	SIL – L (CIN I) (colp. neg)	23
Atrófico	613	SIL – H (CIN II - III)	20
Ausencia de Células Endoc.	928	Inadecuado por inflamación	24
<b>Total</b>	<b>3619</b>		<b>55</b>

**Tabla N°: 9** Resultado citológico y colposcópico

	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>	<b>Inadecuado por inflamación</b>	<b>Total</b>
Colposcopia	3622	76	-	3698
Citología	3619	55	24	3698

**Fuente:** Servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social periodo de marzo 2017 a marzo 2018.

**Interpretación:** Los resultados obtenidos de los reportes de citología y colposcopia de los cuales se observa que 3622 dio negativos y con resultado positivos 76 muestras en la colposcopia, así en la citología se observa que 3619 dio negativos y 55 arrojó resultado positivos de los cuales 24 muestra fueron inadecuado por inflamación para la citología.

**Concordancia cito-colposcópica de pacientes asistida en el servicio de patología cervical del Hospital Central Dr. Emilio Cubas del Instituto de Previsión Social.**

**Tabla N°: 10** Correlación cito-colposcópica

Citología	Colposcopia			Total
		Positivo	Negativo	
Positivo		20	35	55
Negativo		56	3563	3619
Total		76	3598	<b>3674</b>

$K = 0,29$  (concordancia aceptable)

$P_o = 0,98$

$P_e = 0,96$

Al ser comparados las muestras de alteraciones cervicales por citología y colposcopia se obtuvo un índice de acuerdo aceptable ( $K_p=0,29$ ), ambos observadores por ambos métodos concuerdan el mismo diagnóstico.

La proporción de concordancia es aceptable ya que se obtuvo un  $P_o = 0,98$  lo que indica que ambos observadores concordaron en diagnóstico tanto positivos como negativos.

## 6. DISCUSIÓN

Según la distribución por edad de las pacientes estudiadas, se encontró que el 33% correspondían al grupo etáreo de 45 a 50 años, el grupo de 51 a 55 años representó el 28%, seguido del grupo de 55 a 60 años con el 21%, seguido del grupo de 61 a 65 años con el 18% de las pacientes. En cuanto a la procedencia, de las pacientes se vio que el 59% procedían de áreas rurales y el 41% del área urbana, datos similares fueron las encontrada por Alaniz Sánchez y colaboradores donde respecto a la edad de las pacientes, la mayoría se encontró sobre los 30 años, con un 75% entre la 4ª y 6ª década de la vida, en un 72.2% de procedencia urbana (28).

Referente a los metodos de anticonceptivos utilizado el 4% manifestaron utilizar anticonceptivos orales, el 3% manifestaron utilizar el DIU, y preservativo, el 2% utilizan los inyectables, así como el 88% ya no utilizan, con respecto al inicio de la vida sexual activa el 44% las comprendida entre 20 a 24 años, seguido por las que empezaron siendo mayores de 25 años, con el (34%), así como las comprendida entre 16 a 19 años con un total del (16%) y menor a 15 años solo fue el (6%), respecto a gestaciones previa, el 9% no tiene hijos, el 16% presenta un hijo, el 34% entre 2 a 3 hijos y el 44% presentan más de cuatros hijo, así referente a antecedentes de ITS se encontró que el 18% presentaron antecedentes conocidas y el 82% no tenían antecedentes conocidos, comparando estos resultados con estudios previos realizados nivel internacional sobre correlación citológica, colposcópica e histológica de las alteraciones cervicales se considera que hay diferencias importantes ya que a pesar de referente sobre el inicio de vida sexual activa la edad que con mayor frecuencia se encontró fue antes de los 20 años con un 92.9%, de estos el 51.5% inicio vida sexual entre los 15 y 19 años. El número de embarazos que con mayor frecuencia se presento fue de 3 o más con un 72.8%, con 1 o 2 compañeros sexuales en un 68% de la población, sin antecedentes conocidos para infecciones de transmisión sexual conocidas en un 89.3% de la población en estudio y sin antecedentes de tabaco en un 83.4% (29).

Los resultados obtenidos de los reportes de citología y colposcopia de los cuales se observa que 3622 dio negativos y con resultado positivos 76

muestras en la colposcopia, así en la citología se observa que 3619 dio negativos y 55 arrojó resultado positivos de los cuales 24 muestras fueron inadecuado por inflamación para la citología, datos similares se obtuvieron en otros estudios similares donde, el resultado colpo-histológico reveló que en 98% (138), se comprobó lesión de alto grado, siendo comprobado con la realización del ASA diatérmica en el que el 77% (131) fueron positivas para lesiones de alto grado (30).

Al ser comparados las muestras de alteraciones cervicales por citología y colposcopia se obtuvo un índice de acuerdo aceptable ( $K_p=0,29$ ), ambos observadores por ambos métodos concuerdan el mismo diagnóstico. La proporción de concordancia es aceptable ya que se obtuvo un  $P_o=0,98$  lo que indica que ambos observadores concordaron en diagnóstico tanto positivos como negativos. A nivel internacional se han realizado estudios sobre correlación cito histológica de lesiones cervicales, en Chile se encontró que en el grupo con biopsia bajo visión colposcópica hubo coincidencia citohistológica 67,1% para LIE alto grado. Sin embargo, Cuba se realizó un estudio durante tres años donde la correlación cito histológica para lesión escamosa intraepitelial de alto grado fue de 54%, y el 27% dio resultados negativos, en estudios realizados en hospital Fernando Vélaz Paiz a nivel nacional se encontró correlación citológica e histológica en un 55% (31).

## 7. CONCLUSIÓN

Al ser comparados las muestras de alteraciones cervicales por citología y colposcopia se obtuvo un índice de acuerdo aceptable ( $K_p=0,29$ ). La proporción de concordancia es aceptable ya que se obtuvo un  $P_o = 0.98$ .

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cabrera J. Evaluación de la citología cervicovaginal y la colposcopia, como método de detección de la neoplasia intraepitelial cervical. Rev. Per. Gineco-Obstet 2008; 49 (13):155-9.
2. Rojas G., Córdova C., Sánchez L. y Paulín J. Evaluación del estudio de Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en la Unidad Especial Centro de Apoyo Diagnóstico San Rafael. Rev Esp Med Quir. 2012; 17(2):76-80.
3. Guzmán P., Alonso P., Córdova S., González L. Revisión rápida versus revisión tradicional en el citodiagnóstico cervicovaginal. Comparación mediante correlación citohistológica. Rev Med Hosp Gral. Mex 2010;70 (3):102-106.
4. Rodríguez O., Pichardo R., Escamilla G., Hernández M. Estudio de la patología citológica del cérvix. Rev. Perinatol Reprod Hum 2009; 23 (3):12-17.
5. Boicea A., Patrascu B. Correlations between colposcopy and histologic results from colposcopically directed biopsy in cervical precancerous lesions. Rom J Morphol Embryol 2012, 53(3):735–741.
6. Ferlay J., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D., Forman D., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136(5):359-86.
7. Mendoza B., González L., Erosa M., Alonso P. Correlación colpohistopatológica como indicador de calidad de la colposcopia. Rev. Gineco-Obstet Mex 2008; 76(10):587-96.

8. Sánchez M., Olivare A., Contreras N., Díaz M. Certeza diagnóstica de la colposcopia, citología e histología de las lesiones intraepiteliales del cérvix. *Rev. Medic Sur. Mex.* 2013;20(2): 95-99.
9. Cordero J. Correlación cito-colpo-histológica en la consulta de patología de cuello uterino. *Rev scielo.* 2014; 20(2) 1-14.
10. Carrascal M., Chávez C., Sesin F. Correlación diagnóstica de la citología cervical versus colposcopia en lesiones premalignas de cáncer cervicouterino. *Rev.* 2014; 9 (1):37–44.
11. Moreno M., Calveiro C., Dionisi M., Gravina C., Flores J., Cabrera M. Correlación cito-colpo-histológica de lesiones para determinar la infección por HPV. *Rev Med Hosp Gral. Mex* 2013;8(1):38-45.
12. Sequeira A. Correlación cito–histológica de pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado atendidas en el servicio de ginecología de Hospital Bertha Calderón Roque. [Tesis de Médico especialista]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Managua, Nicaragua. 2017.
13. Llanos V., Vera G. Control de calidad en citología, colposcopía y estudios anatomopatológicos *Rev. AMATGI.* 2012;3(6):10-22.
14. American College of Obstetricians and Gynecologist. Cervical Cytology Screening. *ACOG practice bulletin. Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1409-1420.
15. Alazzam M. Patterson A. Shafi M. Histology and colposcopy correlation of cervical cytology showing glandular neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(4):703-707

16. Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación del cáncer cervicouterina en América Latina y el Caribe. 2004 [Sitio en internet]. Disponible en: <http://www1.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-ccsit-lac.pdf>. Consultado 5 de julio de 2018.
17. Louwers J., Zaal A., Kocken M., Ter H., Graziosi G., Berkhof J., Balas C., Papagiannakis E., Snijders P., Meijer C. Dynamic spectras imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions. *Brit J Obstet Gynecol*. 2011;118(3):309 – 318.
18. De Palo G., Dexeus S., Chanen W. Anatomía del cuello uterino. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Ed. Elsevier Doyma, Barcelona 2007.
19. Gutiérrez C., Prada J., Bonilla C., Duran V., Burgos A. Concordancia Entre Citología Cervico Vaginal Anormal, Colposcopia Y Biopsia De Cérvix de Usuarias De La Clínica Colombia. [Tesis de pregrado]. Universidad del Rosario, Facultad de Medicina, 2011.
20. Navarro M., Martínez M. Santoyo F., Pita M. Glucosa, índice de masa corporal y lesiones preneoplásicas en el cuello uterino. *Rev. Ginecol Obstet Mex* 2011;79(12):771-778.
21. Sam Soto S., Ortiz A. Lira J. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(4):214- 224.
22. Cabezas E. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Rev cubana Obstet Gineco* 2008; 34(3):1-9.
23. De Palo G., Dexeus S., Chanen W. Colposcopia. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Ed. Elsevier Doyma, Barcelona 2007.

24. De Palo G., Dexeus S., Chanen W. Hallazgos colposcopicos. En: Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Ed. Elsevier Doyma, Barcelona 2007.
25. Stoler M., Vichnin M., Ferenczy A., Ferris D., Perez G., Paavonen J., Joura E., Djursing H., Sigurdsson K., Jefferson L., Alvarez F., Sings H., Le S., James M., Saah A., Haupt R. The accuracy of colposcopic biopsy: analyses from the placebo arm of the Gardasil clinical trials. *Int J Cancer*. 2011;128(6):1354-1362.
26. Bifulco G., Piccoli R., Lavitola G., Di Spiezio A., Spinelli M., Cavallaro A., Nappi C. Endocervicoscopy: a new technique for the diagnostic work-up of cervical intraepithelial neoplasia allowing a tailored excisional therapy in young fertile women. *Fertil Steril*. 2010;94(7):2726 – 2731.
27. Sanabria J., Fernández Z., Cruz I., Oriolo L., Llanuch M. El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica. *Rev. Ciencias Médicas* 2011;15(4):295-319.
28. Alaniz A. y cols. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y su correlación citocolpohistológica. *Fac Med México*. 2011;54(6):13-17.
29. Cuitiño, L. Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino, en la unidad de patología cervical del hospital naval de talcahuano. *Rev. Chile obstet gineco*, 2005: 70(3), 152 - 155.
30. Velázquez N., Sánchez L., Lares E., Cisnero V., Milla H., Arreola F., Navarrete J., et al. Comparación de la utilidad diagnóstica entre la inspección visual con ácido acético y citología cervical *Rev. Gineco Obstet. México* 2010;78(7):261-7

31. Zeledón V., correlación citológica, colposcópica e histológica de las lesiones premalignas de cérvix en pacientes atendidas en el hospital materno infantil Dr. Fernando Velez Paiz, octubre 2007 a septiembre 2008