



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS

“GRADO DE CONGRUENCIA COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DE LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO DE CERVIX, DIAGNOSTICADAS EN EL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS DE ENERO 2015-DICIEMBRE 2016”

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:
OCTAVIO ULISES HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

ASESOR:
DRA. ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA
MÉDICO GINECOBSTETRA

DRA. MARÍA CRISTINA JUÁREZ CABRERA
MÉDICO GINECOBSTETRA

DR. MARCO ANTONIO LÓPEZ SALAS
MÉDICO GINECOBSTETRA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

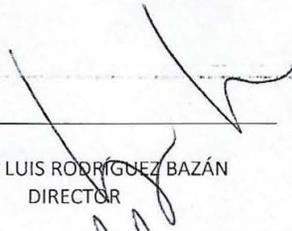


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

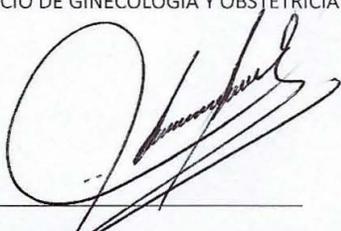


DR. JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ BAZÁN
DIRECTOR

DRA. GLORIA DE LOURDES LLAMOSA GARCÍA VELASQUEZ
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DRA. ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
JEFA DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



DRA. ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA
MÉDICO GINECOBSTETRA
ASESOR DE TESIS



DRA. MARÍA CRISTINA JUÁREZ CABRERA
MÉDICO GINECOBSTETRA
ASESOR DE TESIS



DR. MARCO ANTONIO LÓPEZ SALAS
MÉDICO GINECOBSTETRA
ASESOR DE TESIS

DEDICATORA:

A mi madre Reyna Erendira Hernández Escutia, por ser mi inspiración, mi motor y un ejemplo de lucha día a día, Te Amo Mamá.

A mi abuelo Eliseo que el siempre creyó en mí.... Te extraño hoy más que nunca...

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a Dios por darme la luz, sabiduría y salud para seguir adelante en todos mis proyectos.

A mi madre y mi tía Gude por ser mi ayuda incondicional, mis fuentes de inspiración y a las que les debo todo, sin ustedes no sería lo que soy en estos momentos.

A mi padre y Malena que me apoyaron en durante mi formación como especialista. Dios los bendiga.

A mis maestros y profesores, gracias por transmitir sus experiencias y conocimientos, así como mis asesores de tesis que creyeron en mí en todo momento y me brindaron su apoyo.

Un especial agradecimiento al Dr. Héctor Santillán Paredes, por su apoyo en la elaboración de este proyecto.

INDICE

INTRODUCCIÓN:.....	1
EPIDEMIOLOGÍA:.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
EMBRIOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO.....	4
ANATOMÍA Y TOPOGRAFÍA DEL CUELLO UTERINO.....	5
HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO NORMAL.....	6
ETIOLOGÍA:.....	9
PAPILOMAVIRUS HUMANOS:.....	10
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y MECANISMO DE ONCOGENIA:.....	10
PAPEL DE LAS ONCOPROTEÍNAS VIRALES ESPECÍFICAS CODIFICADAS POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO:.....	13
PAPEL DE LA INTEGRACIÓN VIRAL EN EL GENOMA DE LA CÉLULA HUÉSPED:..	17
CONTRIBUCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA ANGIOGENIA:	19
EVOLUCIÓN DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL:.....	20
PRINCIPIOS Y TÉCNICA DE LA EXPLORACIÓN COLPOSCÓPICA:.....	21
EQUIPO ESPECÍFICO PARA LA EXPLORACIÓN COLPOSCÓPICA:.....	22
COLPOSCOPIO:.....	22
OBJETIVO DE LA COLPOSCOPIA:.....	23
CLASIFICACIÓN DE BETHESDA:.....	24
LESIONES INTRAEPITELIALES:.....	25
LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO Y NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES.....	25
CITOLOGÍA:.....	25
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS:.....	25
HISTOLOGÍA:.....	26
LESIONES ECAMOSAS INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO (NIC 2 Y NIC 3):.....	27
CITOLOGÍA:.....	27
COLPOSCOPIA:.....	27
HISTOLOGÍA:.....	28

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	30
JUSTIFICACIÓN:	31
OBJETIVOS:	33
Objetivos generales:	33
Objetivos específicos:	33
HIPÓTESIS:	34
MATERIAL Y MÉTODO:	35
RESULTADOS:.....	38
CORRELACIÓN:	47
DISCUSIÓN:	49
CONCLUSIÓN:.....	50
BIBLIOGRAFÍA:.....	51

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades neoplásicas y en particular el cáncer cervicouterino (CaCu) han sido reconocidas a nivel mundial como un problema de salud pública.

En el origen del cáncer cervicouterino está implicado el virus del papiloma humano, que se transmite por la vía sexual, y puede prevenirse identificando y tratando aquellas mujeres con lesiones precancerosas (Lesión intraepitelial de bajo grado y Lesión intraepitelial de alto grado).⁽³⁾

La infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, pero solo una fracción de las lesiones precursoras progresan a cáncer invasor. Esto implica que se requiere la presencia de factores adicionales, además del tipo viral, para aumentar las probabilidades de progresión a cáncer invasor.

El cáncer cervical se presenta más frecuentemente después de los 40 años y la displasia de alto grado (NIC II y NIC III), se puede detectar hasta 10 años antes de que se presente el cáncer, siendo la tasa más elevada de displasia alrededor de los 35 años.⁽⁴⁾

Alrededor de un tercio de las lesiones de alto grado que no son tratadas evolucionarán en cáncer dentro de 10 años, en tanto que un 70% de las displasias leves regresarán espontáneamente o simplemente no progresarán.

Las neoplasias intraepitelial cervicales (NIC) comprenden un conjunto de lesiones del epitelio cervical caracterizado por la presencia de atipias nucleares en un epitelio que en general conserva su arquitectura, representa una etapa previa al cáncer. Hoy en día se conoce que las lesiones pre malignas del cáncer de cérvix pueden ser tratadas y con ello disminuir la tasa de mortalidad existente por esta patología.^(4,5)

El diagnóstico de la neoplasia intraepitelial cervical es efectuado mediante citología cervical, colposcopia y biopsia, los cuales aunque son métodos con sus limitaciones diagnósticas no siempre hay concordancia en el diagnóstico determinado estado de esta patología. ^(2, 3, 8)

La colposcopia es el método capaz de evaluar al cérvix con patología premaligna avanzada es decir el mismo equipo confiere una ventaja topográfica. el examen colposcópico se hace sobre una población de alto riesgo que ha sido previamente seleccionada por citología. Como prueba diagnóstica su papel más importante es discriminar las lesiones notables que bien tratadas permiten prevenir el cáncer cervical. Es un método de ayuda diagnóstica de amplia aceptación mundial para evaluar pacientes con citología anormal. Para realizarla se requiere adiestramiento, entrenamiento y un análisis constante para evaluar su calidad. ^(1,9)

La biopsia de la lesión cervical es el estándar de oro en el diagnóstico final, ella va a reportar el grado de alteración y atipia celular del tejido biopsiado, y una vez confirmado el diagnóstico por histopatología se deberá realizar un tratamiento específico y llevar posteriormente controles periódicos a corto y largo plazo.

La citología exfoliativa del cuello uterino es la técnica de diagnóstico precoz que cumple todos los requisitos de costo bajo, sencillez, ausencia de riesgo, sensibilidad y especificidad. Además de la colposcopia y la biopsia dirigida que complementarán la eficacia del diagnóstico.

EPIDEMIOLOGÍA:

El Cáncer Cervicouterino es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina, con una estimación de 530,232 casos nuevos, de los cuales aproximadamente el 86% se presenta en los países en desarrollo. De acuerdo con estimaciones de la OMS en 2008, la tasa estandarizada a nivel mundial es de 15.2 x 100,000 mujeres, solo por debajo del cáncer de mama (38.9x100,000).

En países de América Latina el CaCu es el segundo cáncer más común en mujeres. Los países con tasas de incidencia mayores de 30x100,000 mujeres son: Guyana, Nicaragua, Honduras, El salvador, Bolivia, Paraguay y Perú. ⁽¹³⁾

Las muertes por CaCu ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en la mujer en el mundo, con un total de 31,712 defunciones, lo cual representa el 8.22% de las muertes ocurridas por neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad estandarizada de 7.8 x 100,000 mujeres.

En México, de acuerdo con la OMS (2008), la frecuencia de casos nuevos de CaCu fue de 10,186, lo cual representa una tasa estandarizada a nivel mundial de 19.2 x 100,000 mil mujeres; esto implica un riesgo acumulado de 1.94 x 100 mujeres. El CaCu ocupa el segundo lugar en frecuencia de morbilidad por neoplasias malignas en la mujer, después del cáncer de mama a diferencia de las mujeres hispanas residentes en Estados Unidos, donde el CaCu ocupa el séptimo lugar de neoplasias, mientras que el cáncer de mama se mantiene en primera posición. ^(5,13)

MARCO TEÓRICO

EMBRIOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

El cuello uterino se desarrolla a partir de dos zonas embrionarias. La mayor parte del cuello uterino deriva de los conductos de Müller fusionados en su segmento distal, conocido como tubérculo de Müller. Esta zona tiene una oquedad central y está revestida por epitelio cilíndrico. Aproximadamente a las 16 semanas de gestación, la placa urogenital se extiende hacia arriba, hacia el tubérculo de Müller y posteriormente sufre cavitación, formando la vagina rudimentaria. La superficie de esta estructura hueca está revestida por un epitelio escamoso estratificado. El punto donde se encuentran las células cilíndricas y escamosas se conoce como unión escamo cilíndrica original o nativa. (Figura 1) ^(16,17)

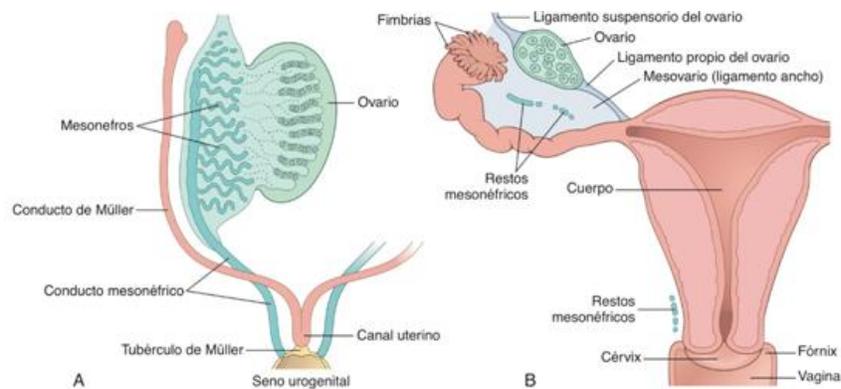


Fig.1 Embriología y anatomía del aparato genital femenino. A. Al principio del desarrollo, el conducto mesonéfrico (azul) y el conducto de Müller (rojo) se fusionan en el seno urogenital para formar el tubérculo de Müller. (Adaptado de Langman J: *Medical Embryology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981.)

La localización de la unión escamocilíndrica original probablemente varía a lo largo de la vida fetal. Desde el final del segundo trimestre al principio del tercero, la unión se localiza en el canal endocervical rudimentario, después de 8 meses de gestación, es frecuente encontrar que el epitelio cilíndrico se extiende sobre la superficie cervical. Al final del embarazo, las células cilíndricas vuelven al canal endocervical. En algunas mujeres, la unión escamocilíndrica original puede extenderse desde el cuello uterino sobre la superficie de la vagina. (Figura 2)

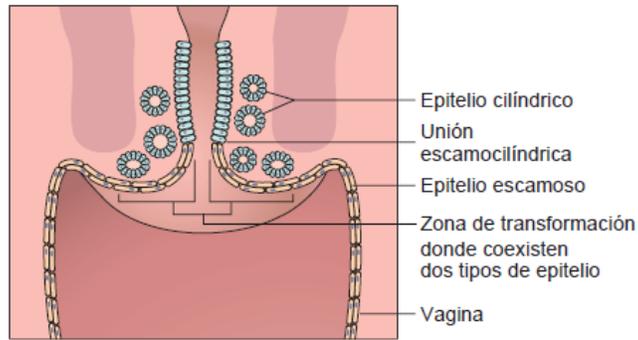


Fig 2. Esquema de la zona de transformación cervical donde coexisten los epitelios escamoso y cilíndrico, y están expuestos a metaplasia por la diferenciación glandular o escamosa

El mecanismo de transformación celular de epitelio cilíndrico a escamoso está más claro. Se sabe que bajo la influencia de estrógenos sin oposición, las células epiteliales de la superficie sufrirán proliferación y estratificación. Los estrógenos también tienen la capacidad de regular factores implicados en el desarrollo de células metaplásicas escamosa. La exposición prolongada a estrógenos puede retrasar la metaplasia en la vagina y en el cuello uterino. ^(16,17)

ANATOMÍA Y TOPOGRAFÍA DEL CUELLO UTERINO

El cuello uterino es la extensión inferior del útero. El cuello uterino se divide en dos partes. La parte inferior se extiende hasta la vagina y es la superficie cervical que se puede visualizar con el colposcopio. Esta región del cuello uterino se conoce como *portio*. El cuello uterino superior se extiende desde el límite superior del fondo de saco vaginal hasta el istmo uterino y se conoce como cuello uterino supravaginal. El cuello uterino está adherido oblicuamente a la vagina. Por esta razón, la *portio* del cuello uterino constituye únicamente un cuarto de la longitud cervical total en la parte anterior, mientras que constituye la mitad de la longitud cervical total en la parte posterior. En el caso de mujeres nulíparas, el cuello uterino tiene aproximadamente 3 centímetros de longitud y constituye aproximadamente el 50% del volumen uterino total.

El cuello uterino normal es cilíndrico y tiene aproximadamente 2 centímetros de diámetro. La superficie cervical se extiende desde el fondo del saco vaginal en forma de circunferencia hasta el orificio cervical externo; en mujeres nulíparas el orificio cervical es redondeado y mide de 3 a 5 milímetros de diámetro. El cuello uterino está sustentado por el tejido blando parametrial, los ligamentos uterosacos y los ligamentos cervicales transversos o cardinales de Mackenrodt. Estos últimos proporcionan el soporte principal del cuello uterino y se caracterizan por ser ligamentos fasciales bien definidos que se extienden desde la zona lateral del cuello uterino por la base del ligamento ancho hasta el músculo elevador del ano.

El canal cervical tiene una longitud de aproximadamente 3 centímetros y es fusiforme. El diámetro del canal varía y mide aproximadamente 8 milímetros en su punto más ancho. El canal cervical contiene pliegues conocidos como pliegues palmeados o árbol de la vida del cuello uterino. (Figura 3) ^(16,17)

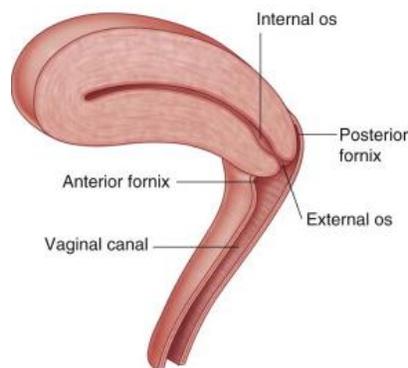


Fig 3. Útero y vagina

HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO NORMAL

La mayor parte de la *portio* del cuello uterino está recubierta por epitelio escamoso estratificado. Las células epidermoides tienen un patrón pavimentoso característico de maduración idéntica o al de la mucosa escamosa de la vagina. Cuando el epitelio madura, las células epidermoides se agrandan y aumenta el volumen global, reduciéndose la cantidad de material nuclear. La maduración de

las células epidermoides depende de los estrógenos. En los estados pre y postmenopáusicas predominan las células cervicales menos maduras.

Las células epidermoides del cuello uterino se dividen de forma arbitraria en cuatro estratos distintos. El estrato basal o germinal está compuesto por una monocapa de células cúbicas pequeñas que contienen núcleos grandes que se tiñen intensamente. Los núcleos tienen forma ovalada.

El estrato parabasal o espinoso está compuesto por células poliédricas irregulares con núcleos grandes, oscuros y ovalados. En estas células se pueden ver micronúcleolos. Con el microscopio electrónico se observan monofilamentos, lo que indica diferenciación de las células epidermoides.

El estrato intermedio o navicular está constituido por células aplanadas con citoplasma claro rico en glucógeno. Los núcleos son pequeños, oscuros y redondeados.

El estrato superficial o córneo está compuesto por células aplanadas y alargadas con núcleos picnóticos pequeños. En las células más superficiales hay colágeno.

Por debajo de las células basales se encuentra la membrana basal. Tiene un grosor de 3 μm . La membrana basal está compuesta por la lámina densa, que limita el estroma cervical subyacente y la lámina lúcida, que limita las células basales. Las células basales poseen pedicelos que se extienden hacia el interior de la membrana basal. ^(9,11,16)

Las células endocervicales se invaginan hacia el estroma cervical hasta una profundidad de aproximadamente 5-8 milímetros. Esto representa formación de criptas, glándulas no verdaderas, ya que no presentan estructura ductal o acinar. No obstante las células se denominan glándulas endocervicales por su forma redondeada en un corte transversal. (Figura 4) ⁽¹¹⁾

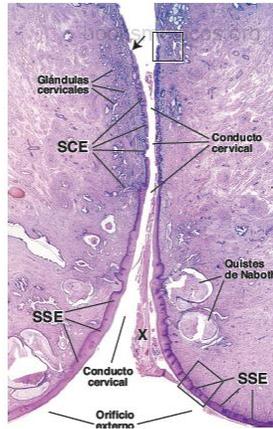


Fig. 4. Corte histológico del cuello uterino

La zona en la que se encuentran las células epidermoides estratificadas y las células cilíndricas se conoce como unión escamocilíndrica. Esta unión se distingue sólo en un tercio de las muestras examinadas. (Figura 5)^(9,11,16)

El estroma está compuesto por tejido conjuntivo fibroso, con menos cantidad de músculo liso de fibras de tejido conjuntivo.

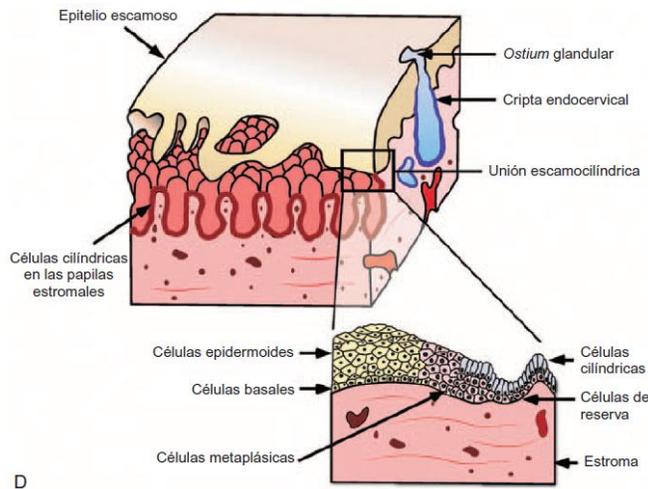


Fig 5. Representación gráfica de una zona de transformación normal y un muestreo histológico de la unión escamocilíndrica.

ETIOLOGÍA:

Se conoce desde hace años que determinados factores guardan relación con la aparición de las lesiones pre malignas y con el carcinoma, que definen lo que se ha llamado “Factores o grupo de riesgo”.

No se ha establecido una relación constante entre la NIC y las características menstruales y reproductivas con la edad de la menarca y la menopausia, la paridad, el número de abortos espontáneos o inducidos, el número de partos vaginales y de cesáreas.

Clásicamente se relacionaba la paridad con la aparición del carcinoma cervical, aunque no existía unanimidad en esta afirmación. Recientemente se ha destacado de nuevo por algunos autores como Brinton y Salvador que la paridad incrementa el riesgo de padecer Carcinoma in Situ en todas las edades. Aunque no se conoce el posible mecanismo biológico que apoyaría esta relación, se ha señalado el traumatismo repetido del cuello uterino durante el parto, junto a los cambios inmunitarios y hormonales durante el embarazo que aumentarían la susceptibilidad al VPH.^(3,4,5)

La Sociedad Americana del Cáncer en su estudio realizado en el 2010 encontró una incidencia del cáncer cervicouterino de acuerdo su raza de 7.9 en mujeres blancas, 11.1 afro-americanas, 7.6 asiático-americanas y las islas del pacífico, 6.6 indio-americanas y nativas de Alaska, 122.7 hispanas y latina.

Se ha señalado que distintos factores relacionados con la actividad sexual, influyen en la incidencia del cáncer del cuello: inicio precoz de las relaciones sexuales y la promiscuidad. El tabaquismo parece estar firmemente asociado con la aparición de lesiones cervicales precancerosas y cáncer. El tabaquismo se encuentra entre los cofactores ambientales más uniformemente identificados con la probabilidad de influir en el riesgo de padecer cáncer cervicouterino ; los estudios revelan que el riesgo para las fumadoras actuales al menos duplica al grupo de las no fumadoras.

La acción de los anticonceptivos hormonales orales ejercen sobre la incidencia del cáncer de cérvix es muy controvertida. Las mujeres con antecedentes de una NIC, en cualquier de sus grados presentan un riesgo mayor de padecer otro tipo de NIC. ^(4,5,6,13)

Su participación puede resumirse en:

- Algunos virus de papiloma humano son potencialmente oncogénicos
- Factores del huésped controlan y previenen el crecimiento maligno inducido por estos virus.
- Existen carcinógenos químicos y físicos.

PAPILOMAVIRUS HUMANOS:

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y MECANISMO DE ONCOGENIA:

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hebra icosaédrica y sin envoltura de aproximadamente 55 nm de diámetro. El genoma de todos los VPH consta de una molécula de aproximadamente 8 pares de kilobases de ADN circular de doble hebra. Todas las proteínas están codificadas en una de las dos hebras de ADN. (Figura 6)

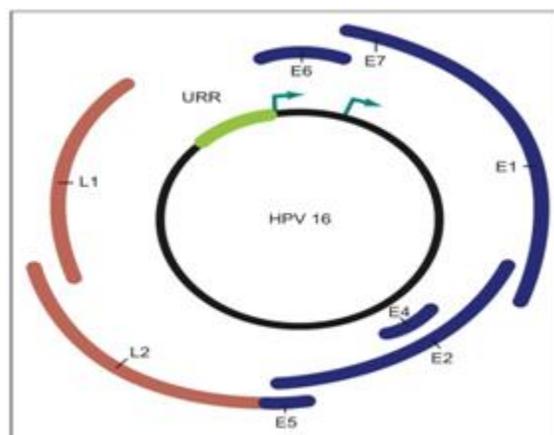


Fig 6. Mapa del genoma del virus del papiloma humano 16 de 7,905 pares de bases

Todos los virus del papiloma humano comparten una organización genómica similar que consta de una región genética precoz (E), una región genética tardía (L) y una región reguladora. Las cinco proteínas “precozes” (E1, E2, E5, E6, E7) son necesarias para la replicación viral y/o la transformación celular. La traslación de las transcripciones de las L1 y L2 estructurales “tardías” y de la copia de la unión E1^E4, se limitan al epitelio diferenciado donde sucede el ensamblaje viral.

La proteína de 55 kDa L1 comprende la mayoría de la envoltura del virus. El gen L1 es el gen más conservado entre los tipos individuales de VPH. La proteína de 77 kDa L2 se conoce como la proteína de la cápside menor porque contribuye en un menor porcentaje a la masa de la cápside que la proteína L1.

La región reguladora proximal (URR), también llamada la región larga de control (RLC), se localiza entre el final de L1 y el comienzo de E6 y no codifica proteínas del VPH. Contiene el promotor “precoz” (llamado p97 para el VPH 16, ya que comienza en el par de bases número 97) y secuencias enriquecedoras necesarias para la transcripción, así como el origen de la replicación. Los enriquecedores específicos de queratinocitos se han descritos en la URR y se cree que contribuyen al tropismo específicos de tejido de los VPH.

Todos los tipos de VPH son epiteliotropos, y se requiere un epitelio escamoso totalmente diferenciado para que se complete el ciclo vital del VPH. El VPH infecta los queratinocitos, la célula predominante de las superficies epiteliales. Se cree que sólo se infectan los queratinocitos basales o indiferenciados. El ciclo de replicación viral se completa cuando el queratinocito experimenta el proceso de la diferenciación. El virus se ensambla en el núcleo de los queratinocitos más diferenciados y puede detectarse en estas células como descamación (o pérdida de elementos epiteliales) que se da en el epitelio.^(7,9)

Se cree que el VPH se transmite por contacto con queratinocitos descamados de un individuo infectado. Este contacto puede ser indirecto, como en el de los virus de las verrugas cutáneas, o sexual, en el caso de la infección cervical. Estos queratinocitos descamados contienen partículas virales que de alguna forma salen de la célula e infectan al nuevo huésped. Los receptores específicos de la célula huésped del VPH aún no se han determinado. (Figura 7)

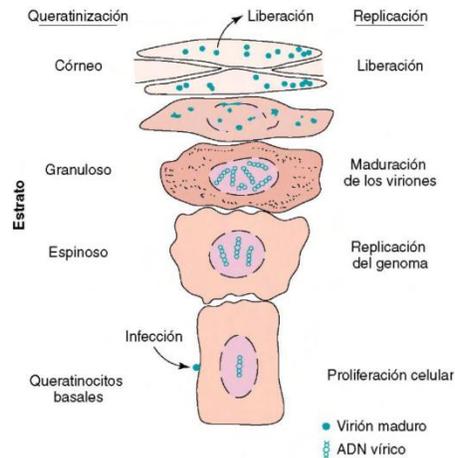


Fig 7. Desarrollo de un papiloma

Aproximadamente 40 tipos de VPH infectan el tracto genital. La infección por VPH de los genitales humanos produce una variedad de estados clínicos incluyendo la infección asintomática, las verrugas genitales, las alteraciones, citológica del cuello uterino y el carcinoma cervical invasivo.

Los diferentes tipos de VPH pueden subdividirse en dos categorías, de “alto grado” (VPH-AR) y de bajo riesgo (VPH-BR), asignadas originalmente en función de si el tipo de VPH podía encontrarse en especímenes de carcinoma. Los tipos de VPH-BR, como el VPH 6 y el VPH 11, se asocian con lesiones benignas hiperproliferativas, a las que nos referimos normalmente como verrugas genitales o condilomas acuminados, y también producen lesiones cervicales displásicas de bajo riesgo. Los tipos de VPH-AR, como los VPH 16 y 18, producen lesiones displásicas de grado bajo y alto en el cuello uterino, incluyendo cáncer invasivo. Otras lesiones malignas asociadas con el VPH incluyen el cáncer de vulva, sobre

todo la forma verrucosa, el cáncer vaginal y el cáncer anal. El cáncer anal es positivo a VPH en casi todos los casos.

Se han identificado seis características distintivas del cáncer, que incluyen autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales anticrecimiento, escapar de la apoptosis, potencial ilimitado de replicación, angiogenia mantenida e invasión tisular y metástasis. Los productos de los genes del VPH-AR contribuyen, ya sea directa o indirectamente, a todos estos atributos. (9,12)

PAPEL DE LAS ONCOPROTEÍNAS VIRALES ESPECÍFICAS CODIFICADAS POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO:

E6 y E7 son las principales oncoproteínas del VPH, la expresión de las dos juntas inmortaliza de forma óptima a los queratinocitos que crecen en cultivo. Si se expresa en alto grado sólo en queratinocitos humanos, a E7 puede inducir la inmortalidad mientras que la E6 no puede. Sin embargo, la E6 sola puede inhibir la diferenciación. La acción combinada de E6 y E7 produjo cánceres más grandes y más extensamente invasivos. (Figura 8)

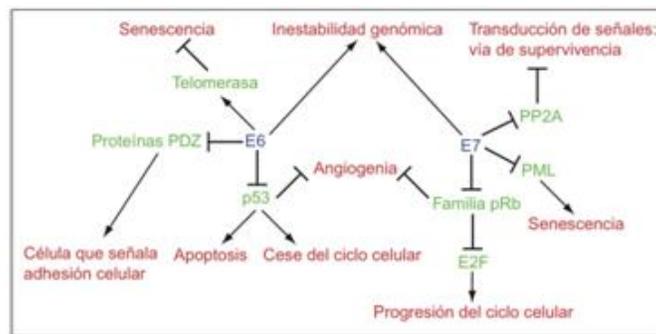


Fig 8. Actividad de las proteínas E6 y E7

La expresión de la proteína E6 permite que la célula infectada sea insensible a las señales anticrecimiento y que escape de la apoptosis. La proteína E6 del VPH se une a una proteína celular, la proteína asociada al a E6 (E6-AP) que es una proteína E3 ubiquitina ligasa. El complejo E6 y E6-AP se asocia con el supresor de tumores celular p53, produciendo una propia degradación del p53

dependiente de la ubiquitina. (Figura 2). La proteína p53 normalmente activa la expresión de los genes implicado en el freno del ciclo celular y/o apoptosis. Los niveles de p53 aumentan la respuesta al daño del ADN o al estrés celular, produciendo un aumento en la expresión de genes diana como el inhibidor de la cinasa p21 dependiente de la ciclina^{cip1}. La consecuencia de la detención del ciclo celular en la interfase G₁/S a través de la inhibición de la cinasa asociada a la ciclina. Como alternativa, si el daño es muy extenso, el p53 manda una señal a las células para que sufran apoptosis. Por lo tanto, la pérdida de la función del p53 por interacción con la E6 produce un fallo en el freno del crecimiento en el punto de control G₁/s y la pérdida de señalización de la apoptosis. Por otro lado la E6 inhibe la apoptosis interfiriendo con la interacción de los coactivadores cotranscripcionales, CBP/p300, con el p53.

El fracaso de los puntos de control del ciclo celular en las células que expresan la E6 produce una duplicación cromosómica y alteraciones en el centrosoma. Las proteínas E6 del VPH-AR también poseen actividades transformadoras independientes de la unión al p53. Las proteínas E6 contienen una secuencia que media la interacción con las proteínas con dominio PDZ, que son proteínas celulares que juegan un papel en la adhesión celular y/o las vías de transducción de las señales celulares. Dichas interacciones pueden contribuir tanto a la autosuficiencia en las señales de crecimiento como la invasión tisular. La interacción de la E6 con las proteínas PDZ da lugar a su degradación.

La lista de proteínas con las que interacciona la E6 sigue creciendo e incluye la proteína marcada por E6 (E6TP1), la proteína de adhesión focal paxilina y la proteína unida a calcio E6-BP (Reticulina 2). E6TP1 es una enzima activadora de la GTPasa (GAP) que se une e inhibe el Rap, un transductor de señal mitogénica. La degradación de esta proteína por el complejo E6:E6AP y la activación consiguiente del Rap se correlaciona con el potencial oncogénico de la E6.

La expresión de la proteína E7 de los tipos oncogénicos del VPH produce la insensibilidad a la señales anticrecimiento y la inmortalización de los queratinocitos. Está mediado por interacciones con la proteína supresora del retinoblastoma (pRb), así como las proteínas de bolsillo p107 y p130. Los miembros de la familia pRb ejercen su función supresora del crecimiento formando un complejo con grupo de factores de transcripción, a los que se denomina colectivamente E2F.

En las células normales, la pRb es hipofosforilado en la G₁ precoz y se fosforila por las cinasa dependientes de ciclina (cdk) antes de entrar a la fase S. La señalización de los factores de crecimiento en las células normales conduce a la síntesis y a la activación de complejos ciclina/cdk que fosforilan la pRb, conduciendo a la entrada en la fase S. La inhibición de estos complejos d ciclina/cdk por las cinasas inhibidoras dependientes de ciclina las hace incapaces de fosforilar la pRb, dando lugar a un paro del ciclo celular. La formación del complejo E7-pRb desestabiliza el complejo prb-E2F y libera el factor de transcripción E2F en ausencia de cualquier señalización de factores de crecimiento, enviando a las células a la fase S.

La proteína E7 se une y modifica la actividad de otras proteínas reguladoras del ciclo celular. E7 se une a la ciclina A y a la ciclina E, reteniendo a la cinasa 2 dependiente de ciclina (cdk2) y activando la capacidad de ambas ciclinas. La interacción del E7 con el p21 anula la inhibición media por el p21 de las actividades de la cinasa asociada a las ciclinas A y E. Por consiguiente la E7 se salta la inhibición del ciclo celular regulado por el p21.

La transcripción está regulada por las histonas-acetiltransferasas (HAT) y las histonas-desacetilasas (HDAC). E7 se une a las HDAC de clase I, y esta unión es necesaria para la activación de los promotores de respuesta a E2F y para la reversión mediada por el E7 del freno del ciclo celular mediado por pRb.

La unión de E2 al sitio adyacente al de inicio de la transcripción del promotor p97 reprime la expresión de los oncogenes E6 y E7 interfiriendo con la unión de los factores de transcripción celular como RFIID y Sp1. La pérdida de la expresión de E2 resulta en la desrepresión del promotor precoz p97 y en un aumento de la expresión de E6 y E7. Esta desrepresión del 97 ocurre cuando el genoma del VPH e integra en el ADN cromosómico, un proceso que normalmente ocurre en el gen E2, dando lugar a una pérdida de la expresión de la proteína E2. La reintroducción y expresión de E2 exógeno en las células cancerosas que contienen VPH produjo la supresión de la expresión de E6 y E7, la reactivación de las vías supresoras del tumor p53 y pRb y la apoptosis o la senescencia celular. (Figura 9)

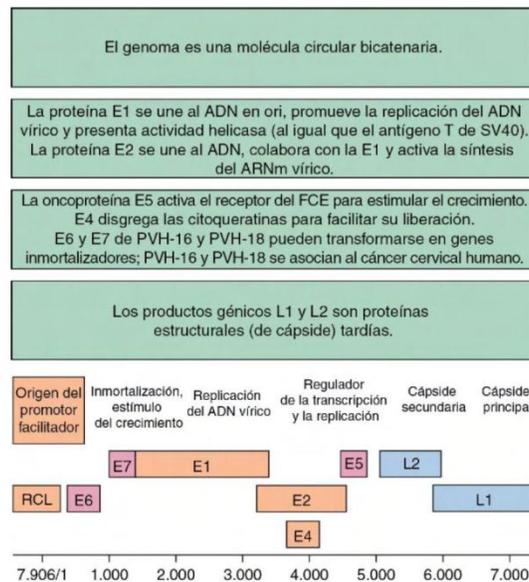


Fig 9. Genoma del papilomavirus humano tipo 16

Una tercera proteína del VPH-AR, la proteína E5, contribuye potencialmente a la proliferación celular descontrolada. Esta es la única proteína de membrana viral codificada. Su expresión produce altos niveles activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y así tal vez contribuya a la autosuficiencia en las señales de crecimiento. En la integración, la expresión de la E5 con frecuencia se pierde, y por eso no es necesaria para mantener el estado oncogénico. (9,12)

PAPEL DE LA INTEGRACIÓN VIRAL EN EL GENOMA DE LA CÉLULA HUÉSPED:

La infección por VPH es extremadamente frecuente, aunque sólo un pequeño porcentaje de las infecciones produce cáncer, y los cánceres se suelen desarrollar muchos años después de la infección por el VPH. Aunque la infección por el VPH juega un papel definitivo en el cáncer otras alteraciones genéticas e la célula son necesarias para que aparezca el cáncer. Una alteración posible es la inserción o integración del genoma del VPH en el genoma de la célula huésped.

De forma temprana en la infección por el VPH, el genoma del VPH se presenta como copias circulares extracromosómicas. Sin embargo, tras un período de tiempo, cuya duración no se ha establecido, este genoma viral puede insertarse en el ADN de los cromosomas de la célula huésped. Este proceso se llama integración y es un suceso terminal para el ciclo vital del VPH.

El proceso de integración se ha correlacionado con la transición de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado. La integración del ADN se correlaciona con inestabilidad genómica, un peor pronóstico y resistencia al tratamiento. (Figura 10)^(9,12)

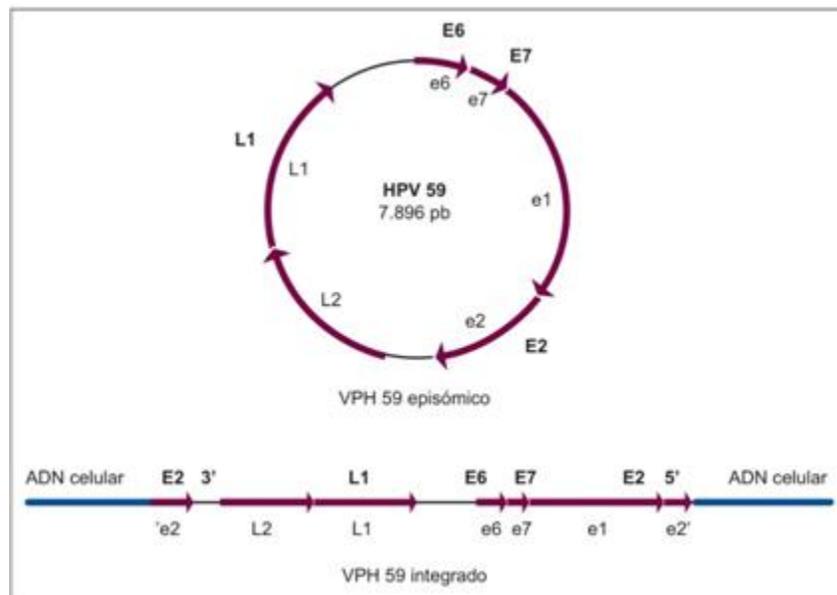


Fig 10. Diagrama de formas virales episómicas e integradas del virus del papiloma humano 59 (VPH 59)

Los estudios sobre integración del VPH en los tumores malignos cervicales indican que el VPH se integra por todo el genoma de la célula huésped. Se ha encontrado VPH integrado en todos los cromosomas humanos, excepto en el cromosoma Y. Los lugares de integración aparentemente no se distribuyen al azar, ya que el VPH se integra en sitios frágiles comunes (CFS) y cerca de las localizaciones de los oncogenes celulares. Hay 87 CFS presentes en el genoma de todos los individuos y se distribuyen por todo el genoma. Los CFS son los lugares preferidos para el intercambio de cromátidas hermanas, traslocaciones, deleciones, amplificación intracromosómica de genes y también de integración del ADN e virus asociados con tumores.

La integración del VPH tiene consecuencias tanto para el genoma viral como para el celular. En el caso del virus, la integración permite una mejor expresión de los genes E6 y E7. Los oncogenes virales E6 y E7 siempre se retienen durante la integración. Ocurren tres cambios significativos en la transcripción de E6 y E7 tras la integración viral. En primer lugar, el genoma del VPH se vuelve lineal entre los genes E1 y L1. Pueden ocurrir deleciones de ADN viral en lugar en que se hace lineal. Hay una pérdida por ruptura o deleción, del gen viral E2 que normalmente funciona como regulador de la transcripción de los genes E6 y E7.

En segundo lugar, las secuencias de ADN distales que suelen estar codificadas en las transcripciones de E6 y E7 suelen ser borradas tras la integración. Ya que estas secuencias distales pueden interferir con la expresión de los genes E6 y E7, es posible que su deleción tras la integración juegue un papel en la regulación al alza de la expresión de E6 y E7, contribuyendo así a la oncogenia cervical.

En tercer lugar, los sitios de poliadenilación son secuencias de ADN que indican el punto final de una transcripción. Tras la integración, la poliadenilación viral ya no está disponible para la expresión de los genes E6 y E7. La transcripción viral se realiza entonces usando una señal celular de poliadenilación.

CONTRIBUCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA ANGIOGENIA:

La angiogenia es la adquisición de un nuevo aporte sanguíneo de la vascularización existente y es necesaria para que los tumores obtengan nutrientes y oxígeno y para eliminar los productos de desecho. La proporción entre inhibidores e inductores de la angiogenia regula si las células endoteliales deben quedar quiescentes o si se activan para que proliferen, migren o diferencien. El endotelio adyacente al tumor se activa cuando el nivel de transductores angiogénicos producidos por el tumor aumenta y/o desciende el nivel de inhibidores de la angiogenia.

Se ha visto en biopsias de cáncer cervical. Los niveles tanto de ARNm como proteínas de un inductor angiogénico y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), están elevados. La transcripción de la trombospondina 1 (TSP-1), un inhibidor de la angiogenia, está disminuida en las células de cáncer cervical. Niveles elevados de VEGF e interleucina 8 (IL-8), otro inductor de la angiogenia, y niveles disminuidos de TSP-1.

La angiogenia es un proceso de muchos pasos que comienza en el estado premaligno de la enfermedad. Hay un cambio progresivo en la proporción entre inductores e inhibidores de la angiogenia medida que el grado de la lesión aumenta desde displasia leve hacia grave, y por último hacia carcinoma invasivo. Esto se acompaña de un aumento progresivo en el número de microvasos así como en su proximidad al epitelio.

El p53 es uno de los participantes en esta regularización. Suprime el factor proangiogénico VEGF, y regula al alza el inhibidor de la angiogenia TSP-1. La proteína E6 del VPH-AR hace blanco en el p53 para degradarlo. Además el VEGF está regulado por otros dos factores de transcripción, Sp-1 y AP-1. La proteína E6 del VPH-AR transactiva la transcripción del VEGF en sitios que normalmente se unen al Sp-1. ^(9,12)

EVOLUCIÓN DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL:

La literatura denota una gran cantidad de datos sobre observaciones de numerosos autores, como Koss que señala en sus hallazgos producto de seguimiento de un grupo de pacientes con esta patología, misma que fueron estudiadas durante meses y años, de las cuales 39% presentaron regresión, 46% progresaron a una patología más avanzada y 15% persistieron sin cambios. (Figura 11)

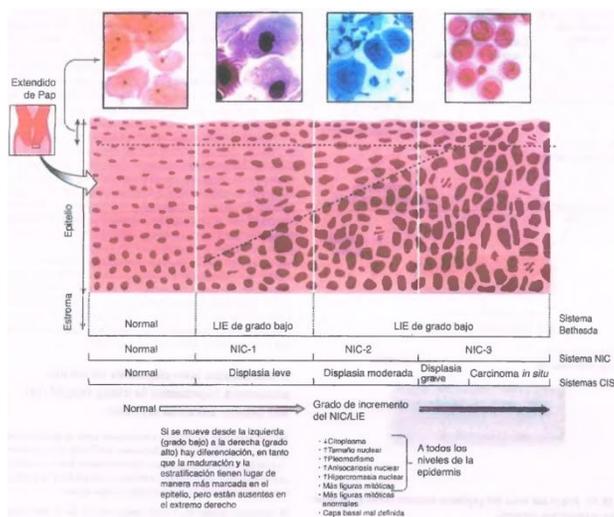


Fig 11. Progresión del carcinoma cervical mediado por el papilomavirus humano (VPH)

Se ha supuesto que la neoplasia intracervical pasaría sucesivamente por diferentes grados (I, II y III) para convertirse posteriormente en un carcinoma invasivo. (7,9,11)

PROBABILIDAD DE REGRESIÓN, PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN				
NIC	REGRESIÓN	PERSISTENCIA	PROGRESIÓN A NIC III	PROGRESIÓN A CARCINOMA INVASOR
NIC I	57%	32%	11%	1%
NIC II	43%	35%	22%	5%
NIC III	32%	56%		12%

PRINCIPIOS Y TÉCNICA DE LA EXPLORACIÓN COLPOSCÓPICA:

La exploración colposcópica supone la evaluación sistemática del aparato genital inferior, con especial atención al epitelio superficial y a los vasos sanguíneos del estroma subyacente. Aunque el término colposcopia hace referencia específicamente al cuello uterino, se utiliza ampliamente para indicar la iluminación amplificada del aparato genital inferior femenino completo, que incluye la vulva, la vagina y el cuello uterino. También se utilizan términos específicos como vulvoscopía, vaginoscopia, e incluso anoscopia de alta resolución.

La función principal de la colposcopia es localizar el epitelio de apariencia anómala y dirigir las biopsias a zonas en las que se sospecha la presencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grados 2 y 3 o de cáncer invasivo. La colposcopia permite al examinador identificar características colposcópicas específicas que distinguen los hallazgos normales de los anómalos y obtener la impresión de si las características son benignas o indican la presencia de una enfermedad pre invasiva o invasiva.

La sensibilidad y especificidad del colposcopio puede compararse favorablemente con otros métodos de diagnóstico. A la hora de distinguir un cuello uterino normal del resto de los diagnósticos, las estimaciones individuales de la sensibilidad de la colposcopia (87-99%) eran altas, aunque su especificidad era baja (23-87%). Las lesiones de alto grado se diferenciaban mejor de las de bajo grado que estas últimas del cuello uterino normal.

Las lesiones de alto grado se diferenciaban mejor de las de bajo grado que estas últimas el cuello uterino normal. La mayor sensibilidad y menor especificidad pueden explicarse debido a una sobre interpretación de las lesiones de bajo grado. Los cocientes de probabilidad mostraban cambios mucho mayores entre las lesiones de bajo grado y alto grado que entre un cuello uterino normal y las lesiones de bajo grado. ^(9,20)

La correlación exacta entre la impresión colposcopia y los resultados de la biopsia era relativamente poco frecuente, presentándose sólo en el 37% de las mujeres. Sin embargo, los resultados coincidían dentro de un grado en el 75% de las mujeres. La impresión colposcópica sobreestimaba (40%) más frecuentemente que infravaloraba (23%) la gravedad de la enfermedad.

El valor pronóstico positivo de coincidencia de la impresión colposcópica de grado alto con la histología de grado alto era sólo del 39%.

INDICACIONES PARA REALIZAR UNA COLPOSCOPIA:

- Cuello uterino de aspecto sospechoso
- Citología que muestra carcinoma invasor
- NIC 2 o NIC 3 en la citología
- Anomalías de bajo grado que persiste durante más de 12 o 18 meses en la citología
- NIC 1 en la citología
- Calidad insatisfactoria persistente en la citología.
- Infección por virus de papiloma humano oncogénico
- Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético
- Resultados positivos en la inspección visual con solución yodo durada de Lugol.

EQUIPO ESPECÍFICO PARA LA EXPLORACIÓN COLPOSCÓPICA:

COLPOSCOPIO:

Ha estado disponible desde los años veinte, cuando este era poco más que un binocular barato ópticamente modificado con un iluminador en la superficie superior. En los años treinta, el uso del colposcopio estaba muy extendido en Europa central. Después de que se introdujera el cribado de cuello uterino, la exploración colposcópica se convirtió en una técnica de verificación secundaria. Donde primero se había introducido el método. No fue hasta los años setenta, que

el colposcopio se convirtió en un procedimiento aceptado en Estado Unidos para la verificación de los hallazgos citológicos.

El colposcopio óptico moderno es un microscopio binocular con una fuente de luz incorporada y objetivos convergentes unidos a un dispositivo soporte. Este equipo proporciona ampliación e iluminación para la evaluación colposcópica del tejido diana. El colposcopio tiene una distancia focal fija determinada por el objetivo; es decir, la distancia de trabajo entre la lente y el tejido diana. La mayoría de los colposcopios tiene un longitud focal de aproximadamente 300 mm. Si la distancia focal es demasiado corta se verá limitado el espacio para manejar el instrumental enfrente de las lentes. Si la distancia focal es demasiado grande, el especialista estará demasiado lejos del tejido diana como para realizar la exploración cómodamente.

Los colposcopios están equipados con un filtro verde que sirve para potenciar el detalle fino del patrón vascular del epitelio diana. Puede que sea necesario aumentar la luz mientras se esté usando el filtro verde. La cabeza del colposcopio y el soporte descansa sobre una base. Se dispone de varios tipos de soportes entre los que se incluyen con ruedas, giratorio o brazo oscilante.

OBJETIVO DE LA COLPOSCOPIA:

El objetivo de una evaluación colposcópica exhaustiva y sistemática es dirigir al colposcopista durante la biopsia a las lesiones con mayor grado de anomalías, con el fin de excluir la presencia de enfermedad invasiva. En los primeros tiempos de la evaluación colposcópica, los pioneros de la técnica y la ciencia de la colposcopia, como Burghardt, Coppelson y Kolstadt y Stafli, definieron determinados criterios colposcópicos que se pensó que estaban asociados con anomalías histológicas, especialmente lesiones de alto grado.

CLASIFICACIÓN DE BETHESDA:

La clasificación de Bethesda (2001), se utiliza más en histología y distingue dos categorías principales: lesiones intraepiteliales de bajo y de alto grado.

La mayoría de las lesiones muestran una diferenciación escamosa. Se distinguen:

- Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), correspondientes a las NIC1 y que engloban los cóndilos y la metaplasia papilar inmadura.
- Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LIEAG), correspondientes a las NIC2 y NIC3.

Entre los resultados citológicos referentes a las células escamosas, el sistema Bethesda permite describir las atipias de significado indeterminado (ASC-US, *atypical squamous cells of undetermined significance*) y las atipias que no permiten descartar el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (ASC-H).

Entre las lesiones glandulares del epitelio cilíndrico endocervical, la lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) se diagnóstica debido a la ausencia de criterios morfológicos fácilmente reproducibles. La clasificación de lesiones intraepiteliales del cuello uterino se basa en criterios puramente morfológicos, pero la interpretación histológica y citológica de las lesiones intraepiteliales (NIC2 y NIC3) se asocia a una variabilidad interobservadores considerables ($k < 50$ en las biopsias).⁽¹⁰⁾

LESIONES INTRAEPITELIALES:

LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO Y NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES

CITOLOGÍA:

Las modificaciones celulares afectan a las células superficiales e intermedias. Durante las distintas etapas de la replicación viral, la célula escamosa del huésped experimenta varios tipos de modificaciones:

- **Modificaciones nucleares:** se trata de la discariosis, que corresponde al aumento del volumen nuclear (hasta el triple de lo normal), a la condensación de la cromatina y la irregularidad de los contornos, con o sin binucleaciones o multinucleaciones.
- **Modificaciones citoplasmáticas:** corresponden al halo claro perinuclear y a la condensación citoplasmática periférica que definen los coilocitos.
- **Modificaciones nucleares y citoplásmica** que caracterizan a la paraqueratosis, que asocia picnosis, alargamiento, hiperchromatismo, irregularidad nuclear asociada a la condensación y eosinofilia del citoplasma.

HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS:

El grado de cambio acetoblanco observado por colposcopia en una LIEBG es variable. El epitelio acetoblanco aparece pálido, translúcido de color rosa o blanco denso como la nieve, dependiendo de si existen cambios condilomatosos evidentes. El epitelio displásico aparece acetoblanco cuando la luz dirigida desde el colposcopio es reflejada por las diferentes capas del epitelio cervical y fuera de la red subyacente a los capilares basales en la unión estromal-epitelial. En los casos de aumento de la proporción núcleo-citoplásmica, menos luz penetra en el estroma y más se refleja en las capas epiteliales. En la LIEBG, esto da lugar al

aumento relativo del núcleo. Sin embargo, en la LIEAG, el agrandamiento nuclear es menos pronunciado, pero el citoplasma se contrae.

Con la excepción de los condilomas manifiestos, las lesiones de bajo grado aparecen como lesiones pálidas, relativamente transparentes, de color blanco rosáceo o brillantes y blancas como la nieve.

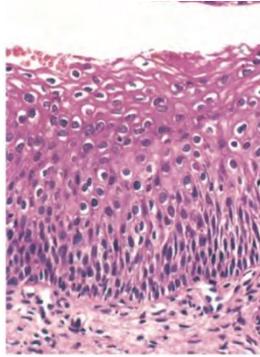
Las lesiones condilomatosas pueden variar en su contorno superficial, de lesiones acetoblanco planas a áreas ligeramente sobrelevadas con papilas finas regulares a floridos condilomas acuminados exofíticos. Las lesiones maculares acetoblanco planas se denominan a veces condilomas planos.

HISTOLOGÍA:

El epitelio epidermoide del cuello uterino es estratificado con la capa basal unicelular unida a la membrana basal y las capas parabasal, intermedia y superficial. En las NIC 1, las modificaciones citonucleares (discariosis, coilocitosis, paraqueratosis). Afectan a las capas superficiales e intermedias asociadas a una ligera hiperplasia de las células basales, sin pérdida de la maduración. (Figura12)

Cuando se observan estos aspectos, se pueden sospechar varios diagnósticos diferenciales:

- Revestimiento escamoso maduro con abundante glucógeno citoplasmático
- Atipias inespecíficas de la mucosa atrófica
- Metaplasia escamosa con modificaciones reactivas
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. ^(9, 18, 19)



CIN I

Fig 12. Lesión intraepitelial de bajo grado

LESIONES ECAMOSAS INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO (NIC 2 Y NIC 3):

CITOLOGÍA:

Las células atípicas tienen un aspecto inmaduro de tipo basal o parabasal, es decir, un tamaño más pequeño que las de una LIEBG y presentan una proporción núcleo/citoplasma y una densidad nuclear mayor. Los núcleos son más grandes e hiper cromáticos, con contornos irregulares de la membrana nuclear. En las células disqueratóticas atípicas correspondientes a la paraqueratosis atípica el citoplasma es reducido, pálido o denso y toma fácilmente una coloración naranja.

Las células atípicas pueden ser muy pequeñas. Suelen aparecer aisladas o agrupadas en acúmulos sincitiales. Su parecido con las células metaplásicas inmaduras, glandulares distróficas o atróficas provoca en ocasiones un diagnóstico falso negativo o positivo.

COLPOSCOPIA:

Las características colposcópicas que sugieren una enfermedad de grado alto se han definido por la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, que incluyen:

- Una superficie generalmente lisa con un borde externo marcado
- Un cambio acetoblanco denso que aparece temprano, se resuelve lentamente y tiene un color similar al blanco de una ostra.
- Un punteado grueso y mosaicos irregulares anchos de tamaños diferentes
- Negatividad al yodo, con un aspecto amarillo en un área que está densamente blanca, después de la aplicación de ácido acético.

Las lesiones colposcópicas clásicas de grado alto frecuentemente son grandes, lesiones en múltiples cuadrantes. Los cambios vasculares gruesos en las lesiones colposcópicas de grado alto pueden ser en mosaico, o punteados, o ambos. Los márgenes de una lesión de grado alto son por lo general lisos en comparación con los márgenes irregulares, geográficos o floculados de las lesiones de bajo grado. Las lesiones de grado alto a menudo están presentes dentro de un margen interno, cerca de la unión escamocilíndrica (UEC), asociada con una mayor lesión de bajo grado con un epitelio acetoblanco más translúcido y una vascularización con punteado fino en mosaico.

HISTOLOGÍA:

La característica principal de las LIEAG es la pérdida de maduración del revestimiento, de modo que la células parabasales atípicas ocupan dos tercios del grosor epitelial en las NIC 2 y todo el grosor en las NIC 3. Estas células se caracterizan por:

- Un aspecto sincicial en las capas basales y parabasales
- Escasez o ausencia de coilocitos, que contienen un pequeño halo claro
- Proporción núcleo/citoplasma elevada de las células superficiales
- Mitosis frecuentes hasta dos tercios del grosor en las NIC 2 y en todo en las NIC 3

Cuando se observan estos aspectos, pueden sospecharse varios diagnósticos diferenciales

- Atipias de regeneración
- Modificaciones posradioterapia
- Atrofia
- Metaplasia escamosa inmadura
- Metaplasia transicional
- LIEBG
- Carcinoma epidermoide inmaduro
- Adenocarcinoma in situ o invasivo

El lugar que ocupa las NIC 2 entre las lesiones intraepiteliales de alto grado es controvertido desde que se sabe que una parte no insignificante de estas lesiones regresan de forma espontánea.(Figura 13)

Cada vez más estudios demuestran una gran variabilidad interobservadores con una baja concordancia entre patólogos. ($\kappa < 0.6$).^(9, 18, 19)

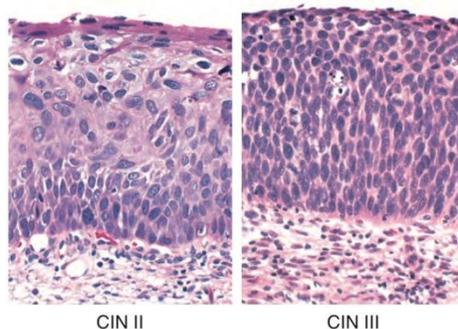


Fig 13. Lesión intraepitelial de alto grado

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El objetivo fundamental de la detección de la morbilidad de las lesiones premalignas, es prevenir la morbilidad del cáncer cervicouterino. Se ha demostrado la asociación causa-efecto entre la presencia infección por virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino. El diagnóstico de la neoplasia intraepitelial cervical, puede efectuarse entre otros métodos mediante citología cervical, colposcopia y biopsia, aunque no siempre existe correlación entre los diagnósticos obtenidos por cada método en cuanto a la patología y grado de severidad.

¿Cuál es el grado de congruencia, colposcópica e histopatológica de las lesiones de alto y bajo grado en cérvix de la clínica de colposcopia del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016?

JUSTIFICACIÓN:

En México, en la década pasada, se registraron 48,761 defunciones por cáncer cervico-uterino. El 74% son mujeres entre 30 y 64 años y continúa siendo una enfermedad asociada a la pobreza. Se debe garantizar que se detectarán todos los cánceres cervicales de manera oportuna. Para esto, existen varios métodos de tamizaje o detección, como la citología, colposcopia y detección de ADN del virus de papiloma humano.

No existe la menor duda de la utilidad de la citología ya que ha sido reportado de un 32.4-90% de detección de lesiones premalignas por este método, pudiendo no detectarse neoplasias intraepiteliales de alto grado en más de 35% de los casos, los falsos positivos son rápidamente identificados dado que se estudia a la paciente con colposcopia y biopsia y se define el tratamiento. pero los casos más relevantes son los falsos negativos ya que en el siguiente examen se detectará la patología en un estadio más avanzado.

La colposcopia es una técnica de alto costo, que requiere equipo especializado, entrenamiento médico y una evaluación por un patólogo, la colposcopia es la única capaz de evaluar la patología cervical (premaligna y avanzada) con ventaja topográfica, a diferencia de una citología donde la muestra no da información respecto al sitio en que se encuentra la lesión.

La especificidad de una colposcopia con toma de biopsia es de 90 a 98%, con una sensibilidad de 20 a 84%.

Para un buen control de calidad en la colposcopia, se manejan diversos estándares de calidad, así como cubrir las diferentes aptitudes y destrezas, en lo que destacan principalmente: (Figura 14) ⁽¹⁵⁾

- Mantener una correlación cito-colpo-histopatológica por arriba del 80%
- Hacer seguimiento post-tratamiento en por lo menos el 90% de las pacientes
- Correlación colpo-histopatológica >80%.

INDICADOR	ESTANDAR	REFERENCIA
Mujeres a quienes se les realizará un tratamiento se les realiza colposcopia previa	100%	NHS.UK
Mujeres a quienes se les realizará un tratamiento se les realiza biopsia dirigida por colposcopia	95%	NHS.UK
Casos en que no se realiza biopsia dirigida se debe explicar por escrito la razón para no hacerlo	100%	NHS.UK
Inasistencia	<15%	NHS.UK
Biopsia adecuada para diagnóstico	>90%	NHS.UK
Congruencia diagnóstica colposcópica-histológica en 65% o más para diagnóstico en colposcopia inicial de NIC II y III	>65%	NHS.UK
Congruencia colposcópica histológica	85%	CNEG y SR
Biopsia dirigida por colposcopia en >95% de lesiones de alto grado	>95%	NHS.UK
Biopsias múltiples en > 90% de los casos con lesión de bajo grado que no será tratadas	>95%	NHS.UK
Colposcopia, citología y biopsia postpartum en 100% de las mujeres que requirieron valoración colposcópica durante su embarazo	100%	NHS.UK
Notificación de resultados en 4 semanas o menos	>90%	NHS.UK
Notificación de resultados en 8 semanas o menos	100%	
El sangrado como complicación del tratamiento quirúrgico	<5%	NHS.UK
Conización en un solo tiempo	>80%	NHS.UK
Conización con anestesia local	>80%	NHS.UK
Seguimiento de mujeres tratadas	100%	NHS.UK
Evidencia de ausencia de lesión a los 6 meses post-tratamiento	>90%	NHS.UK
Fracaso terapéutico dentro de los 12 meses	<5%	NHS.UK
2°. Como ante persistencia citología de lesión alto grado	100%	NHS.UK
Colposcopia y biopsia ante persistencia de lesión de bajo grado	100%	NHS.UK
Colposcopistas con evidencia documental de capacitación	100%	NHS.UK
Colposcopistas certificados y re-certificados cada 3 años	100%	NHS.UK
Todos los colposcopistas deben valorar al menos 50 pacientes por año con citologías anormales	100%	NHS.UK
Oportunidad de atención médica para estudio de casos probables		CNEGySR
Oportunidad en la atención médica para casos confirmados de lesiones intraepiteliales de alto grado		CNEGySR

NHS.UK (www.cancerscreening.nhs.uk)

CNEGySR (Centro nacional de equidad de género y salud reproductiva).

Fig 14. Indicadores de calidad

La infección por virus de papiloma humano es un factor causal para la aparición de cáncer cervico uterino, ya que se ha identificado en un 99.7% de los carcinomas cervicales, cuando se decide hacer una prueba de tamizaje, la especificidad es importante, porque las pruebas de baja especificidad son aplicadas para la población sana, con muy baja prevalencia de la enfermedad, lo cual resulta en una mayor proporción de falsos positivos. Las mujeres con resultados positivos a estos exámenes, usualmente son referidas a una clínica de colposcopia. Los diagnósticos de biopsias se consideran siempre como "Gold Standard".

OBJETIVOS:

Objetivos generales:

Determinar el grado de congruencia entre la colposcopia y el estudio histológico de las lesiones de bajo grado y alto grado del cuello uterino en mujeres que acudieron a clínica de displasia del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Comprendido del 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016.

Objetivos específicos:

- Identificar con qué frecuencia la colposcopia diagnostica lesiones de alto grado y bajo grado.
- Identificar con qué frecuencia la biopsia diagnostica lesiones de alto grado y bajo grado.
- Identificar los hallazgos colposcopicos mas frecuentes en estas pacientes
- identificar los hallazgos histopatológicos más frecuentes en estas pacientes
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la colposcopia
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo de la colposcopia.

HIPÓTESIS:**HIPÓTESIS NULA (H_0):**

Existe un grado de congruencia menor del 0.90 por índice de kappa entre los resultados de la colposcopia con el estudio histopatológico en las lesiones de alto y bajo grado.

HIPÓTESIS ALTERNA (H_1):

Existe un grado de congruencia mayor de 0.90 por índice de kappa entre los resultados de la colposcopia con el estudio histopatológico en las lesiones de alto y bajo grado.

MATERIAL Y MÉTODO:

Tipo de estudio: Se realizó un estudio retrospectivo, de tipo transversal no controlado, del 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016.

Universo: Pacientes vistas en el servicio de colposcopia del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos del 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016.

Determinación estadística del tamaño de la muestra: Se determinó el tamaño de la muestra por todas las biopsias realizadas en la clínica de colposcopia correspondiente entre 01 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016.

Para la determinación del tamaño de la muestra se utilizó kappa no ponderado, asumiendo los siguientes datos:

- Error tipo I: 0.05
- Error tipo II: 0.05
- Probabilidad de clasificación correcta: 0.02
- Hipótesis nula (H_0): Índice kappa < 0.90
- Hipótesis alterna (H_1): Índice kappa > 0.90
- Nivel de confianza 0.5%

Recursos Materiales: Se utilizó la bitácora de biopsias realizadas en el servicio de colposcopia correspondiente de 2015 al 2016, así como el expediente electrónico para la obtención de datos de las pacientes.

Criterios de inclusión:

- Paciente con resultado de citología alteradas enviada para su evaluación en la clínica de displasia, y a las que se les realizó toma de biopsia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no reúnen los criterios para toma de biopsia.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con diagnóstico de Carcinoma cervicouterino micro invasor
- Pacientes sanas
- Pacientes que fueron sometidas a histerectomía total.
- Pacientes con lesiones en vulva, periné o vagina

Descripción de variables:

Las variables del estudio lo constituyen los aspectos evaluados: edad, codificación, colposcopia, biopsia de cérvix.

VARIABLES	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES
Edad	Enfermedad con la que se refirió a la paciente.	Tipo de lesión con la que se refirió a la paciente.	Cualitativa (Ordinal)	14-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61 y más
Resultado de colposcopia	Reporte del examen con colposcopia realizado al cérvix de la paciente.	Imagen observada en el examen del cérvix durante la consulta médica.	Cualitativa (Nominal)	1.- LIEBG 2.- LIEAG 3.- Alteraciones Inflamatorias 4.- Cáncer epidermoide invasor.
Resultado de Biopsia	Reporte del examen realizado al tejido del cérvix.	Resultado del estudio de patología	Cualitativa (Nominal)	1.- LIEBG 2.- LIEAG 3.- Alteraciones inflamatorias 4.- Cervicitis crónica 5.- hiperplasia glandular 6.- cáncer epidermoide invasor 7.- Pólipo endocervical 8.- Hiperqueratosis 9.- Condiloma Acuminado 10.- Sin alteraciones.

Procesamiento de la información: Los datos recolectados fueron previamente codificados y procesados en una base de datos administrada por el programa *Statistical Package for the Social Sciences* Versión 23 (SPSS). Los datos generados fueron transportados en tablas de contingencia.

Plan de análisis: Para el análisis de concordancia e variables categóricas se utilizará el estadístico kappa, se realizara un análisis de relación entre la edad y las variables de reporte de colposcopia y biopsia.

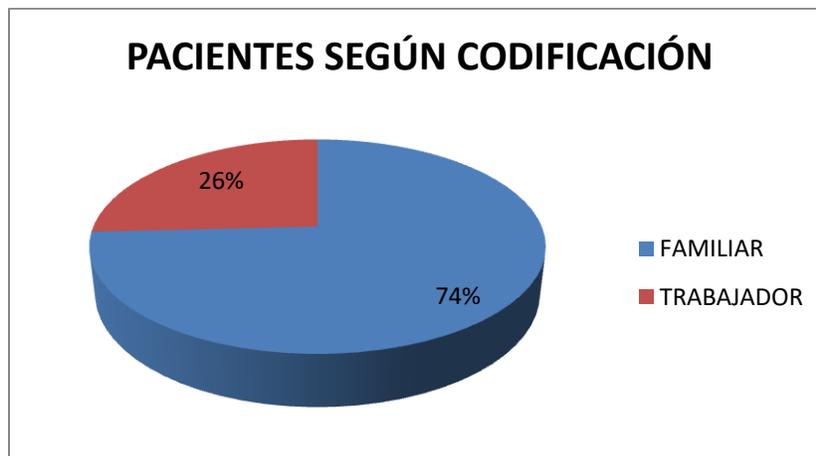
Los valores de concordancia de referencia serán los propuestos por Landis y Koch.

VALORACIÓN ÍNDICE DE KAPPA	FUERZA DE CONCORDANCIA
<0.20	Pobre
0.21-0.40	Débil
0.41-0.60	Moderada
0.61-0.80	Buena
0.81-1.00	Muy buena

RESULTADOS:

Se obtuvo un total de 572 registros de pacientes de la base de datos del servicio de colposcopia del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2016. De los cuales 221 registros de pacientes cumplieron con los criterios de inclusión representando un 38.6%.

De los 221 registros de pacientes, 164 registros (74%), fueron familiares de trabajadores (esposas, madres e hijas), y 57 registros (26%), correspondieron a trabajadoras de Petróleos Mexicanos. (Gráfica 1).



Gráfica 1. Distribución de pacientes según codificación

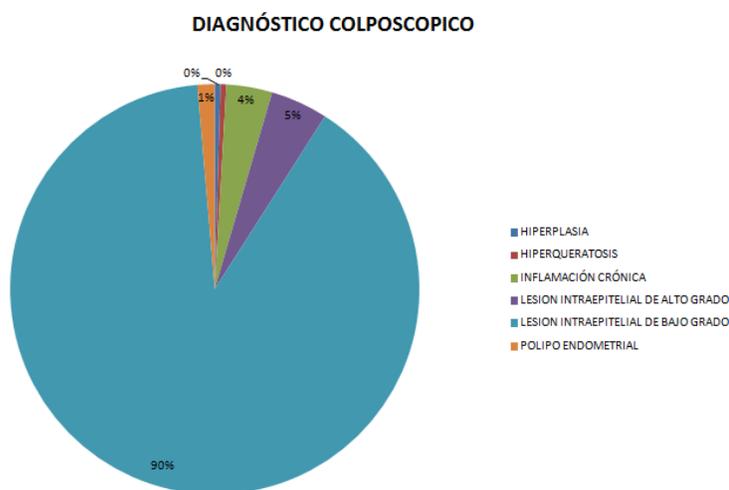
Se excluyeron del estudio 351 registros de pacientes, porque no cumplieron con los criterios de inclusión.

Los resultados de colposcopia se reportó como: alteraciones inflamatorias, lesión intraepitelial de bajo grado, lesión intraepitelial de alto grado, hiperqueratosis, pólipo endometrial, hiperplasia.

Siendo los más frecuentes: Lesión intraepitelial de bajo grado con 198 registros (90%), lesión intraepitelial de alto grado con 10 registros (5%), inflamación crónica con 8 registros (4%), pólipo endometrial con 3 registros (1%). (Tabla 1) (Gráfica 1)

Hallazgos colposcopicos	Total	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Hiperplasia	1	0%	0%
Hiperqueratosis	1	0%	0%
Inflamación crónica	8	4%	4%
Lesión intraepitelial de alto grado	10	5%	9%
Lesión intraepitelial de bajo grado	198	90%	99%
Pólipo endometrial	3	1%	100%
Total	221	100%	

Tabla 1. Frecuencia del reporte de colposcopia

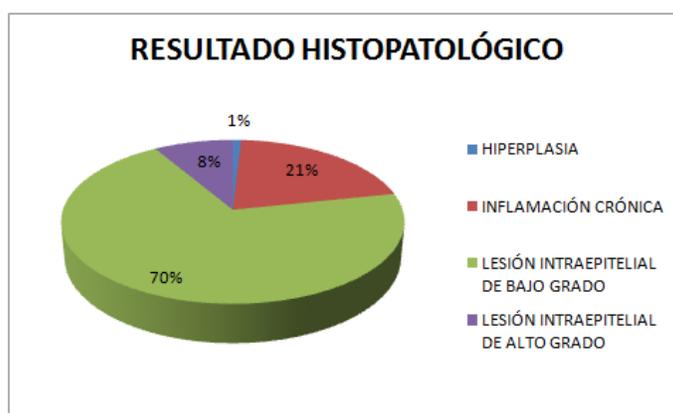


Grafica 2: Diagnóstico por colposcopia

Según el reporte histopatológico de la biopsia se reportaron: Lesión intraepitelial de bajo grado con 154 registros (70%), inflamación crónica con 46 registros (21%), lesión intraepitelial de alto grado con 19 registros (9%), hiperplasia con 2 registros (1%) (Tabla 2)(Gráfica 2).

Hallazgos histopatológicos	Total	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Hiperplasia	2	1%	0%
Inflamación crónica	46	21%	22%
Lesión intraepitelial de bajo grado	154	70%	82%
Lesión intraepitelial de alto grado	19	9%	100%
Total	221	100%	

Tabla 2. Frecuencia del resultado histopatológico



Gráfica 3. Resultado histopatológico

Se relacionó las alteraciones más frecuentes dadas por colposcopia y biopsia, con la edad de los registros de las pacientes en este estudio, teniendo así una media de 38.93, mediana de 38 y moda de 24, con una desviación estándar de 13.3, con la edad mínima de 14 y la edad máxima de 88 años. (Tabla 3 y 4)(Gráfica 4).

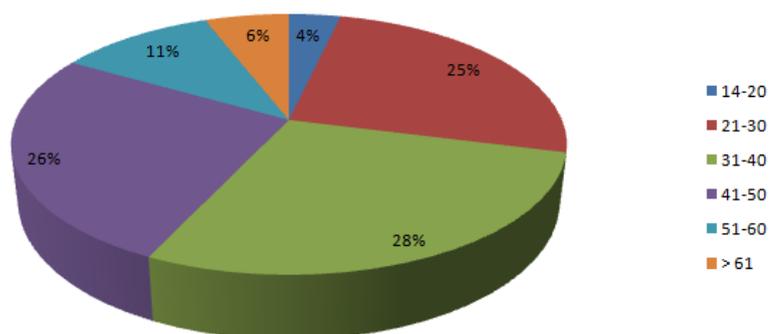
EDAD				
Años	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
14-20	8	3.6	3.6	3.6
21-30	56	25.3	25.3	29.0
31-40	62	28.1	28.1	57.0
41-50	58	26.2	26.2	83.3
51-60	24	10.9	10.9	94.1
>61	13	5.9	5.9	100.0
Total	221	100.0	100.0	

Tabla 3. Frecuencia en cuanto a la edad de la paciente

ESTADÍSTICA	
EDAD	
Válidos	221
Perdidos	0
Media	38.93
Mediana	38.00
Moda	24
Desviación estándar	13.331
Mínimo	14
Máximo	88

Tabla 4. Medidas de tendencia central

DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE EDAD

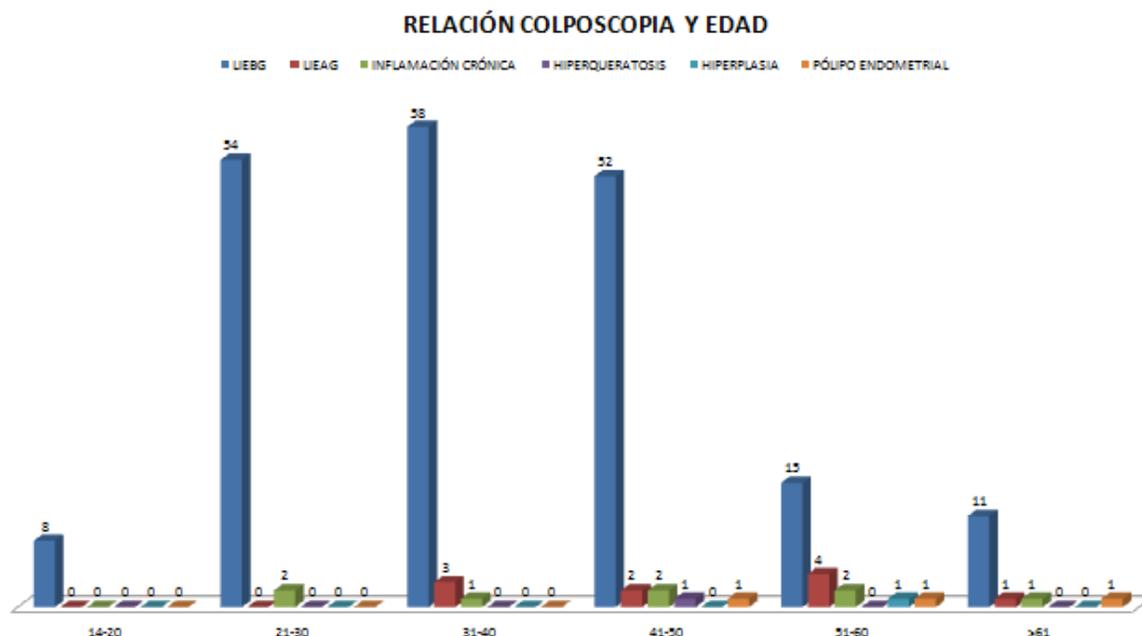


Gráfica 4. Distribución por grupo de edad

Con base a los hallazgos colposc6picos se report6 en las lesiones intraepiteliales de bajo grado en los tres rangos de 21-30, 31-40, 41-50, la misma similitud de registros con 54,58 y 52 pacientes respectivamente, solo con 8 registros de en rango m6s bajo de (14-20) y 11 registros en el rango de pacientes de 61 a6os o m6s. En las inflamaciones cr6nicas solo se obtuvieron ocho registros con dos registros en rango m6s bajo de 21-30 y un registro en el rango m6s alto que corresponde a 61 o m6s a6os, p6lipo endometrial solo tuvo tres registros y todos ellos corresponden al rango de 41 a6os en adelante. Hiperqueratosis e hiperplasia solo obtuvieron un solo registro entre los rangos 41-50 y 51-60 respectivamente. (tabla 5)(gr6fica 5).

EDAD	LIEBG	LIEAG	INFLAMACI6N CR6NICA	HIERQUERATOSIS	HIPERPLASIA	POLIPO
14-20	8	0	0	0	0	0
21-30	54	0	2	0	0	0
31-40	58	3	1	0	0	0
41-50	52	2	2	1	0	1
51-60	15	4	2	0	1	1
>61	11	1	1	0	0	1
TOTAL	198	10	8	1	1	3

Tabla 5. Relaci6n entre colposcopia y edad



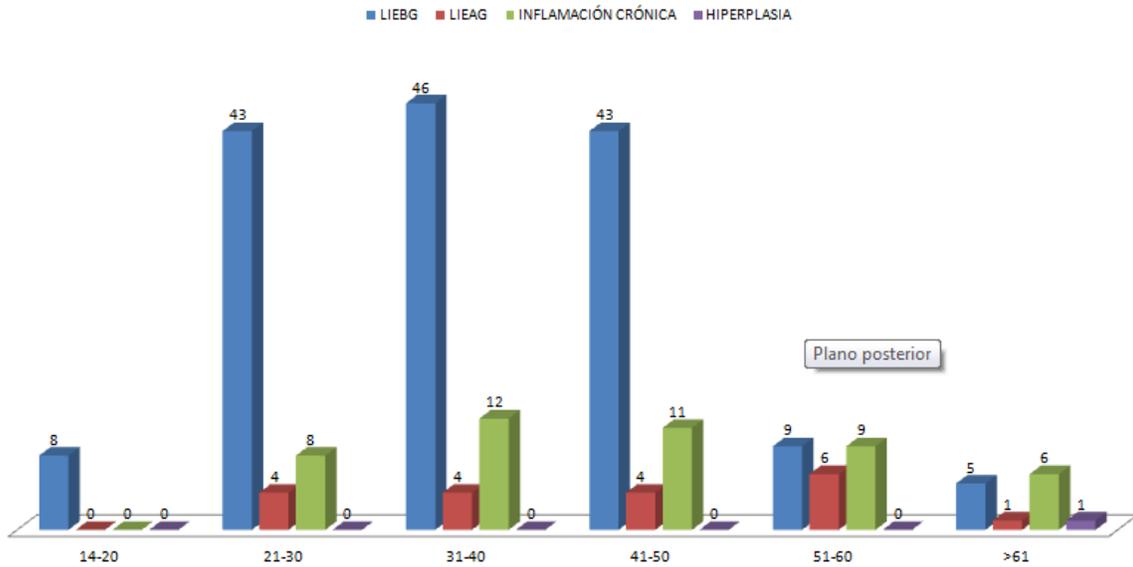
Gr6fica 5. Relaci6n entre reporte colposc6pico y edad

En el reporte de histopatología se obtuvo que la lesión intraepitelial de bajo grado fue la que más registros se obtuvo, presentando con mayor frecuencia en el rango de edad de 31-40 años con 46 registros, en segundo lugar lo ocupa el rango de 21-30 y de 41-50 años con 43 registros para cada uno de los grupos, en tercer lugar lo ocupa el rango de 51-60 años con tan solo 9 registros, el resto de los grupos que conforman de 14-20 y más de 61 años, fueron de 8 y 5 registros respectivamente. De las lesiones intraepiteliales de alto grado el rango de 51-60 años de edad, fue el que más registros obtuvo con seis registros, seguido de los rangos de edad de 21-30,31-40,41-50 con cuatro registros para cada grupo. Y un solo registro se obtuvo en el rango de mayores de 61 años de edad. En la inflamación crónica el grupo de 31-40 años, fue el grupo con mayor registro con 12 registros, seguido del grupo de 41-50 con 11 registros, el grupo de 51-60 años solo obtuvo 9 registros, y el grupo de edad de mayores de 61 años, fue el más bajo con solo seis registros.

EDAD	LIEBG	LIEAG	INFLAMACIÓN CRÓNICA	HIPERPLASIA
14-20	8	0	0	0
21-30	43	4	8	0
31-40	46	4	12	0
41-50	43	4	11	0
51-60	9	6	9	0
>61	5	1	6	1
TOTAL	154	19	46	1

Tabla 6. Relación entre histopatología y edad

RELACIÓN HISTOPATOLOGÍA Y EDAD

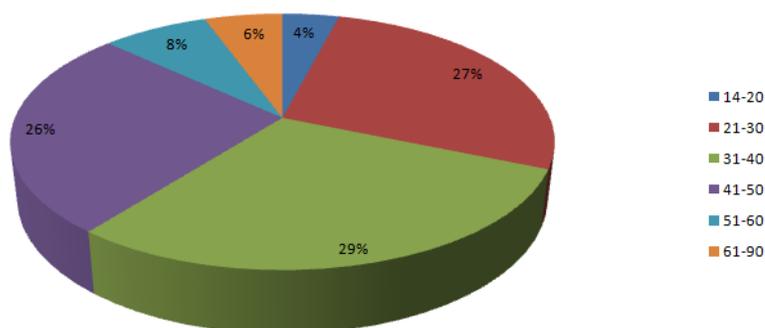


Gráfica 6. Relación entre histopatología y edad

El reporte de lesiones intraepiteliales de bajo grado por edad, reportadas por colposcopia hubo mucha hegemonía entre los grupos de edad que comprenden 21-30 años (54 pacientes), 31-40 años (58 pacientes), 41-50 años (52 pacientes), con 27%,29%, 26% respectivamente. El grupo con menos registro fue del rango de 14-20 años, con un registro de 8 pacientes, representando el 4% de la población total de lesión intraepitelial de bajo grado reportado por colposcopia. (Gráfica 7)

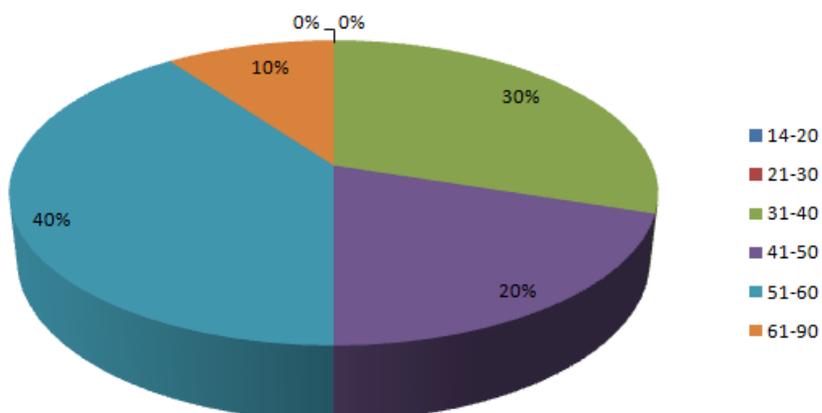
Con respecto a las lesiones de alto grado el grupo de edad con mayor registro de pacientes fue el de 51-60 años, con 4 registros, representando el 40%, seguido del grupo de 31-40 años, con 3 registros, representando el 30%, el grupo de menor registro fue el de más de 61 años con un solo registro representando un 10% del total de esta lesión, no hubo registros de lesiones intraepiteliales de alto grado en los grupos de menor edad. (Gráfica 8)

LIEBG POR COLPOSCOPIA SEGÚN GRUPO DE EDAD



Gráfica 7. Reporte LIEBG por colposcopia según grupo de edad

LIEAG POR COLPOSCOPIA SEGÚN GRUPO DE EDAD

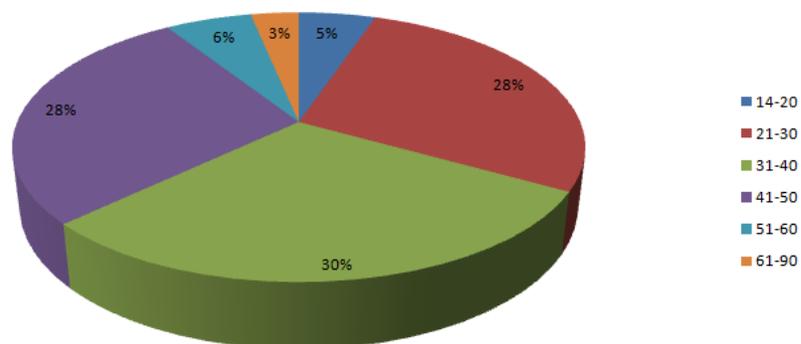


Gráfica 8. Reporte LIEAG por colposcopia según grupo de edad

El reporte de lesiones intraepiteliales de bajo grado por edad, por histopatología hubo mucha hegemonía entre los grupos de edad que comprenden 21-30 años (43 pacientes), 31-40 años (46 pacientes), 41-50 años (43 pacientes), con 28%,30%, 28% respectivamente. El grupo con menos registro fue del rango de más de 61 años, con un registro de 5 pacientes, representando el 3% de la población total de lesión intraepitelial de bajo grado reportado por histopatología. (Gráfica 9)

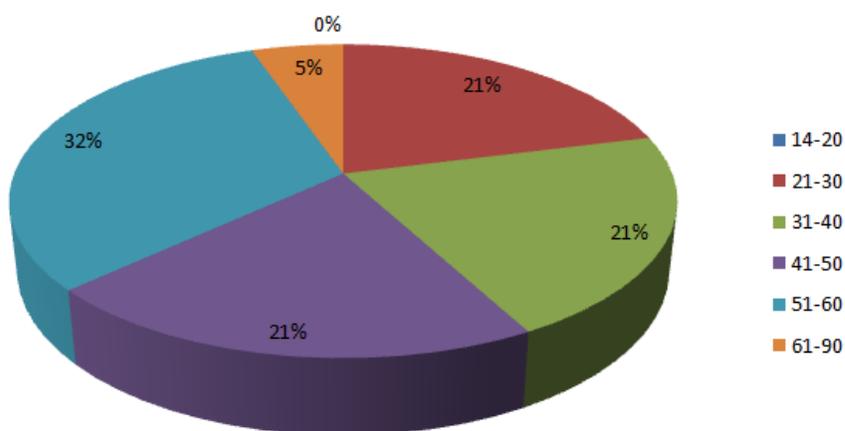
Con respecto a las lesiones de alto grado el grupo de edad con mayor registro de pacientes fue el de 51-60 años, con 6 registros, representando el 32%, observando una similitud de resultados en tres grupos de edad 21-30, 31-40 y 41-50 años, con 4 registros cada uno, representando el 21% cada uno, el grupo de menor registro fue el de más de 61 años con un solo registro representando un 5% del total de esta lesión, no hubo registros de lesiones intraepiteliales de alto grado en los grupos de menor edad. (Gráfica 10)

LIEBG POR HISTOPATOLOGÍA SEGÚN GRUPO DE EDAD



Gráfica 9. Reporte LIEBG por histopatología según grupo de edad

LIEAG POR HISTOPATOLOGÍA SEGÚN GRUPO DE EDAD



Gráfica 10. Reporte LIAG por histopatología según grupo de edad

CORRELACIÓN:

La congruencia entre colposcopia: histopatología presentando $\kappa = .130$, error típico asintótico .054, T aproximada 3.394, significancia aproximada .001, reportando una correlación muy buena. (Tabla 7 y 8)

Tabla de contingencia Colposcopia * Histopatología							
			HISTOPATOLOGÍA				Total
			Lesión intraepitelial de bajo grado	Lesión intraepitelial de alto grado	Inflamación crónica	Hiperplasia	
COLPOSCOPIA	Lesión intraepitelial de bajo grado	Recuento	143	12	41	2	198
		% del total	64.7%	5.4%	18.6%	0.9%	89.6%
	Lesión intraepitelial de alto grado	Recuento	2	6	2	0	10
		% del total	0.9%	2.7%	0.9%	0.0%	4.5%
	Inflamación crónica	Recuento	6	0	2	0	8
		% del total	2.7%	0.0%	0.9%	0.0%	3.6%
	Pólipo endometrial	Recuento	2	0	1	0	3
		% del total	0.9%	0.0%	0.5%	0.0%	1.4%
	Hiperplasia	Recuento	0	1	0	0	1
		% del total	0.0%	0.5%	0.0%	0.0%	0.5%
	Hiperqueratosis	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	0.5%	0.0%	0.0%	0.0%	0.5%
Total		Recuento	154	19	46	2	221
		% del total	69.7%	8.6%	20.8%	0.9%	100.0%

Tabla 7. Correlación entre la colposcopia y el resultado histopatológico

Medidas simétricas entre colposcopia e histopatología					
		Valor	Error tip. asintótico ^a	T Aproximada ^b	Sig. aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	.130	.054	3.394	.001
N de casos válidos		221			
a. Asumiendo la hipótesis alternativa					
b. Empleando el error tipo asintótico basado en la hipótesis nula.					

Tabla 8.

La correlación simple de la colposcopia con la biopsia en la Lesión intraepitelial de bajo grado fue de un 72.2 % y en la lesión intraepitelial de alto grado fue del 60%. (Tabla 9)

Colposcopia	Número de colposcopia	Biopsia
Lesión intraepitelial de bajo grado	198	143/198 72.2%
Lesión intraepitelial de alto grado	10	6/10 60%

Tabla 9. Correlación entre Colposcopia-Biopsias con LIEBG y LIEAG

La colposcopia resultó con un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 92.2%, Valor Predictivo Negativo (VPN) del 75%, Sensibilidad 98.6%, Especificidad del 33.3%. (Tabla 10)

Colposcopia	Histopatología	
	LIEBG	LIEAG
LIEBG	143	12
LIEAG	2	6

Tabla 10. Tabla de contingencia para Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de colposcopia

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio la biopsia por colposcopia fue el estudio donde la lesión intraepitelial de bajo grado se presentó en 90% y la lesión intraepitelial de alto grado se presentó en un 5%. En cuanto al resultados de las biopsias en nuestro estudio, la lesión intraepitelial bajo grado se presentó en un 70%, la lesión intraepitelial de alto grado de un 9%, no se presentó en ningún momento un diagnóstico de cáncer invasor del cuello uterino.

Con los resultados obtenidos podemos decir que entre la tercera y cuarta década de la vida, que es donde hubo la mayor hegemonía en el número de casos registrados donde encontramos el estado evolutivo de las lesiones intraepiteliales.

Se obtuvo una concordancia kappa muy buena entre la colposcopia y el estudio histopatológico. Se valoró la concordancia simple y la kappa entre dichos métodos diagnóstico. La concordancia fue muy buena entre la colposcopia y el estudio histopatológico ($\kappa=.130$), tomando en cuenta en la colposcopia todos los diagnósticos (LIEBG, LIEAG, Pólipo endometrial, Hiperplasia, Hiperqueratosis), y de la biopsia (LIEBG, LIEAG, Inflamación crónica, hiperplasia), con una concordancia simple en la LIEBG de un 72% y la LIEAG de un 60%.

En nuestro estudio la colposcopia mostró una sensibilidad del 98.6% y una especificidad del 33.3%, relacionado con la lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado. Así como un valor predictivo positivo de 92.2% y un valor predictivo negativo de 75%.

CONCLUSIÓN:

De acuerdo con los resultados obtenidos la sensibilidad y especificidad del diagnóstico por estudio colposcópico esta concuerda con los valores referidos por la literatura y guías.

La correlación colposcópica- histopatológica es grande, por lo que se rechaza la hipótesis nula (H_0), lo que concluye como confiable para detección de lesiones cervicales.

La práctica colposcópica que se realiza en la clínica de colposcopia de esta unidad tiene una alta sensibilidad, y moderada especificidad para detectar lesiones cervicales.

En conclusión la clínica de colposcopia del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos cumple con los indicadores de calidad.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Shahida SM, Mirza TT, et al. "Colposcopic evaluation of pre-invasive and early cervical carcinoma with histologic correlation." *Mymensingh Med J.* 2012; 21: 200-6
2. Sánchez Nava MF, Olivares Montano AK, Contreras Carreto NA: "Certeza diagnóstica de la colposcopia, citología e histología de las lesiones intraepiteliales del cérvix", *Revista de Investigación Med Sur*, Abril-Junio 2013; 20 (2): 95-99.
3. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir. Cir.* 2015; 83: 448-453.
4. Ochoa Carrillo Francisco y cols. "Primer consenso nacional de prevención diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de oncología*, Octubre 2014.
5. Torres LA, Bustamante JR, Torres RA, et al. "Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1217 pacientes". *seguro popular, Ginecol Obstet Mex.* 2013.
6. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer Statics. *Cancer J Clin.* 2011; 61 (2); 69-90
7. Berek Jonathan S, Hacker Neville F. "Oncología Ginecológica". Quinta edición, Editorial. Lippincott Williams & Wilikns 2010; 8: 248-341.
8. Meza G: "Colposcopia, su importancia en el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial", *Colom Med* 1995; 26, 106-113.
9. Barbara S. Apgar, Gregory L. Brotzman, Mark Spitzer. "Colposcopia Principios y Práctica". Segunda edición, Editorial Elsevier Saunders, 2009
10. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, et al: "Bethesda 2001 implementation and reportin rates: 2003 practices of Participants in the College of American Pathologist Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology." *Arch Pathol Lab Med*, 2004
11. Kumar Vinay, Abbas Abul, Fausto Nelson: "Robbins y Cotran "Patología estructural y funcional", 8 edición, Editorial Elsevier, 2010.
12. Holowaty, P, Et al: "Natural history of dysplasia of the uterine cervix", *J Nato Cancer Int.* 1999.
13. Lewis MJ: "Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el caribe", Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS), Washington D.C. 2004.
14. Velázquez- Hernández N, Sanchez-Anguiano LF, et al. "Comparison or the diagnostic utility from visual inspection ith acetic acid and cervical cytology." *Ginecol Obstet Mex;* 2010; 78: 261-7.

15. Llanos Arriaga Victor, Vera Gaspar Drusso. "Control de calidad en citología, colposcopia y estudios anatomopatológicos", Archivos médicos de actualización en tracto genital inferior (AMATGI), Año III, Número 6, Abril 2012.
16. Ross Michael H, Wojciech Pawlina, "Histología; texto y atlas, correlación con biología molecular y celular" 7 edición, editorial Wolters Kluwer, 2015.
17. Drake, Richard L. Drake "Anatomía Gray para estudiantes", 3 edición. editorial Elsevier, 2015
18. Solomon, D Davery, R Kurman, A Moriarty et al. "2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities" JAMA, 2002; 287:2120.
19. Pajtler M et al. "Diagnostic value of cytology and colposcopy for squamous and glandular cervical intraepithelial lesions." Coll Antropol Jun 2003; 27 (1): 239
20. Carta G, et al. "Colposcopy, cytology and histology in the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix." Clin Exp Obstet Gynecol. 1999; 26(2): 60-2.