



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**“CORRELACIÓN CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA
DE LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO EN CERVIX”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA:

**PRESENTADO POR:
DR FERNANDO DÍAZ MEDINA.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR SALVADOR GARCÍA ARTEAGA.**

MÉXICO ., D.F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**“CORRELACION CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA
DE LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO EN CERVIX”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA:

**PRESENTADO POR:
DR FERNANDO DÍAZ MEDINA.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR SALVADOR GARCÍA ARTEAGA.**

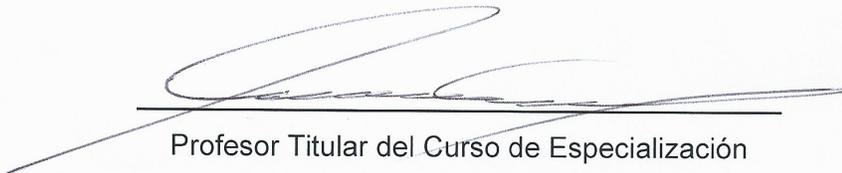
2016

**CORRELACION CITOLOGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DE
LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO EN CERVIX**

AUTOR: DR FERNANDO DÍAZ MEDINA.

Vo. Bo

DR JUAN CARLOS DE LA CERDA ANGELES.



Profesor Titular del Curso de Especialización
en Ginecología y Obstetricia.

Vo. Bo

DR. IGNACIO CARRANZA ORTIZ.



**DIRECCION DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Director de Educación e Investigación.

**CORRELACION CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOPATOLÓGICA DE
LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO EN CERVIX**

AUTOR: DR FERNANDO DÍAZ MEDINA.

Vo. Bo

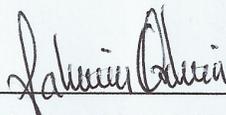
DR SALVADOR GARCIA ARTEAGA.



Director de Tesis

Vo. Bo

DRA CAROLINA SALINAS OVIEDO.



Asesor Metodológico.

RESUMEN:

Antecedentes: El cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial y la primera en países en vías de desarrollo. La detección, prevención y diagnóstico inicial de las lesiones tempranas precursoras del cáncer cervicouterino es en la interpretación del Papanicolaou, La sensibilidad se ha reportado en 32.4-90%, pudiendo no detectarse neoplasias intraepiteliales de alto grado o cáncer en más de 35% de los casos, por lo cual se producen falsos negativos (FN) de 5-10% hasta 35% que representan una de las mayores causas de fallo de los programas de detección oportuna.

Objetivo: Determinar la correlación entre la citología cervical, colposcopia y el estudio histológico de las lesiones de bajo grado y alto grado del cuello uterino en mujeres que acudieron a clínica de colposcopia del hospital materno infantil Cuauhtepc del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2014.

Pacientes y método: Se realizó un estudio clínico epidemiológico, observacional, descriptivo analítico transversal y retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes del servicio de colposcopia del Hospital Materno Infantil de Cuauhtepc del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

Resultados: Edad promedio fue de 31 años, la lesión más frecuente en citología fue NIC I, colposcópica LIBG 52%, histológicamente se encontró esta lesión en 45%, seguida de LIEAG con 37%. La correlación citología colposcopia fue pequeña, colposcopia histología fue grande de 0.80.

Conclusiones: Ante una citología anormal debe realizarse colposcopia con toma de biopsia dirigida para un diagnóstico más exacto,

Palabras clave: Citología, Colposcopia, Histología, lesión intraepitelial de bajo grado, lesión intraepitelial de alto grado. especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS.....	25

1. INTRODUCCIÓN:

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial y la primera en países en vías de desarrollo. En México, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mayores de 35 años, (1). En la década pasada se registraron 48,761 defunciones por esta causa, el 74% son mujeres entre 30 a 64 años, continua siendo una enfermedad asociada a la pobreza, y esta considerado un problema de salud publica. (2) Su etiología ha podido ser investiga gracias a avances en biología celular, molecular e inmunología y han permitido conocer el rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones pre malignas y malignas del cuello uterino, permitiendo reducir la mortalidad. (1). La detección, prevención y diagnostico inicial de las lesiones tempranas precursoras del cáncer cervicouterino es en la interpretación del papanicuoalu, que se basa en la presencia de celular anormales y que por muchos aspectos se considera la prueba ideal ya que gracias a el disminuyo la incidencia de mortalidad por cáncer cervicouterino al ser aplicado a nivel mundial (3).

Las Neoplasias intraepiteliales 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 pero no obligada del cáncer invasor del cuello uterino, Hoy en día se conoce que las lesiones pre malignas del cáncer del cérvix pueden ser tratadas y con ello disminuir la tasa de mortalidad existente por esta patología.

El diagnostico de la neoplasia intraepitelial cervical, es efectuado mediante citología cervical, colposcopia, y biopsia, los cuales aunque son métodos con sus limitaciones diagnosticas no siempre hay concordancia en el diagnostico de determinado estadio de esta patología. (4).

La sensibilidad de la citología se ha reportado en 32.4-90%, pudiendo no detectarse neoplasias intraepiteliales de alto grado (LEIAG) o cáncer en más de 35% de los casos. Pero el método no está exento de errores, por lo cual se producen falsos negativos (FN), de 5-10% hasta 35% que representan una de

las mayores causas de fallo de los programas de detección oportuna. Los falsos positivos (FP) son rápidamente identificados dado que se estudia a la paciente con colposcopia y biopsia y se define el tratamiento. Pero más graves son los falsos negativos (FN) que suponen una derrota del método y programa, dado que en el siguiente examen se detectará la patología en un estadio más avanzado. Por ello debemos incrementar los controles de calidad en dicho tamizaje. La colposcopia es una técnica de países desarrollados que difícilmente se implementará de manera global, debido a su alto costo, requiere equipo especializado, entrenamiento médico y una evaluación por un patólogo. La colposcopia es la única capaz de evaluar el cérvix con patología preinvasiva avanzada (con ventaja topográfica), que si únicamente se detectaran a través de un Papanicolaou. La especificidad de una colposcopia con toma de biopsia dirigida va de 90-98%, con una sensibilidad de 20-84%. La probabilidad de un tratamiento innecesario sería de 27% en pacientes con atipia de significado indeterminado (ASCUS) y 8% para pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG), 10% para las portadoras de infección VPH con citología positiva y 16% para infección aislada por VPH.(2)

El agente etiológico promotor para el desarrollo del cáncer ano genital es el virus del papiloma humano (VPH), ya que se encuentra en 90% de los casos en la lesión pre invasora o invasora, y del cual se han tipificado alrededor de 200 tipos y subtipos. Se considera una infección de transmisión sexual más frecuente y en muchos casos se mantienen en forma latente (asintomática), con un periodo de incubación en promedio de 2.8 semanas, un ciclo de desarrollo lento y que no ocasiona en el huésped reacción antigénica, pero es capaz de incorporar parte de su genoma a las células que infecta y se comporta como un parásito intracelular que induce a la transformación maligna.

El término de displasia cervical es una forma descriptiva de lesión por infección del VPH que está siendo reemplazado por el nuevo reporte del Sistema Bethesda: "lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)", que agrupa a

la infección por VPH y al NIC 1, como lesiones tempranas y “lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)”, que agrupa al NIC II-III y cáncer *in situ*, como lesiones precursoras de cáncer.

Las inspecciones en la infección por el VPH y de las lesiones que induce en del cuello uterino en el tracto genitourinario y en el complejo perianal son la citología y la colposcopia, que ha demostrado tener un papel muy importante en el diagnóstico y en el tratamiento temprano de las LEIBG y LEIAG.

Reid R. en 1984 ideó un sistema de calificación basado en la puntuación de las lesiones cervicales para poder realizar la biopsia dirigida bajo visión colposcópica que se usa y se realiza hasta la fecha en los diferentes centros de adiestramiento. En la puntuación final de la lesión intervienen el juicio y la experiencia de cada observador.

La biopsia de la lesión cervical es el estándar de oro en el diagnóstico final, ella nos va a reportar el grado de la alteración celular del tejido, y una vez confirmado el diagnóstico por histopatología se deberá realizar un tratamiento específico y llevar posteriormente controles periódicos a corto y a largo plazo (3).

La mayoría de los casos de cáncer cervical se desarrolla en la zona de transformación, donde el epitelio columnar del endocervical se une al epitelio estratificado del endocérvix. La infección de este tejido con HPV de alto riesgo induce verrugas planas cervicales, que normalmente son asintomáticas y regresan espontáneamente de manera frecuente. No obstante, una fracción de estas infecciones genera incremento en la población de células displásicas (conocidas como NIC), que pueden culminar en carcinoma *in situ*. El carcinoma cervical *in situ* puede ser fácilmente tratado de manera local, pero las lesiones que no son tratadas pueden progresar a cáncer invasor para el cual el tratamiento es limitado. La enfermedad invasora ocurre en una minoría de las mujeres infectadas por HPV-AR; el tiempo entre la infección inicial y la aparición del cáncer es típicamente 10 años.

La integración de genoma viral al genoma celular es un evento que interrumpe la expresión de los genes E1 y E2, previene la replicación de DNA viral y estimula el crecimiento celular. Aunque la proteína E2 es un factor de transcripción esencial, también puede funcionar como represor del principal promotor viral. En consecuencia, la pérdida de la función de E2 debido a la integración del DNA viral induce una liberación del promotor a partir del cual se expresan las proteínas E6 y E7, principales estímulos oncogénicos codificados por VPH. En ausencia de la integración del genoma viral, la expresión de E6 y E7 puede incrementarse por otros mecanismos como por ejemplo, mutaciones en los sitios de unión a E2.

La proteína E5 es considerada otro oncogén codificada por los HPV-AR, que se expresa en algunos de los casos de CaCu. La comparación filogenética de los genes E5 de varios HPV genitales, reveló una correlación entre la secuencia de E5 y el potencial carcinogénico de éste, lo cual sugiere que la proteína E5 pudiera jugar un papel en la carcinogénesis. La progresión ordenada de la historia natural de las lesiones de cérvix puede ser mimetizada en células transfectadas con el DNA de los HPV-AR. Los queratinocitos primarios provenientes de cérvix poseen un número limitado de divisiones en cultivo y pueden ser inmortalizados eficientemente por la co-expresión de E6 y E7 de los HPV-AR. Adicionalmente, las proteínas E6 estimulan la expresión de la subunidad catalítica de la telomerasa, una DNA polimerasa dependiente de RNA que mantiene los extremos cromosomales en las células somáticas proliferantes. La capacidad de las proteínas E6 y E7 de interferir con las funciones de p53 y pRb respectivamente, y de influir con la actividad de la telomerasa representan las bases de la inmortalización celular, pues estas mismas vías se encuentran alteradas en los procesos de inmortalización celular independiente a HPV31. Las proteínas E6 y E7 también son capaces de interactuar y modular las actividades de otras proteínas celulares, con lo cual contribuyen al efecto carcinogénico³². Notablemente, las proteínas E6 de los HPV-AR se unen a ciertas proteínas que poseen dominios PDZ, incluidas las

que supuestamente poseen actividad de supresión tumoral³³⁻³⁶. Los genes E6 y E7 de los HPV-BR no poseen actividad inmortalizante y muestran una capacidad débil de interacción con los blancos celulares, lo cual demuestra que los efectos in vitro reflejan el potencial oncogénico observado en los pacientes. A pesar de que las células pueden ser inmortalizadas por secuencias del HPV, estas células no son tumorigénicas en principio. Sin embargo, el pasaje continuo de dichas células resulta en la adquisición de capacidad transformante debido a la inestabilidad genética derivada de la acción permanente de los oncogenes virales al eliminar varios puntos de control celular en la célula. Ello permite su replicación continua a pesar del daño al material genético, lo que resulta en la acumulación de mutaciones por la interferencia de las proteínas virales con la maquinaria de reparación del DNA y, como consecuencia de estos efectos, la inestabilidad genómica y anomalías cromosómicas son un “hallmark” en los cánceres inducidos por HPV. Por lo tanto, algunas de las alteraciones genéticas pueden llevar a la activación de oncogenes celulares, inactivar genes supresores e interrumpir otros mecanismos de control con la final consecuencia de la adquisición del fenotipo tumorigénico en células infectadas con HPV. Eventos similares parecen tener lugar en células de lesiones que están en proceso de progresión en mujeres infectadas persistentemente con HPV-AR.

La infección persistente por el HPV-AR es un factor fundamental en el establecimiento del CaCu; sin embargo, existen otros factores de riesgo que elevan la posibilidad de desarrollarlo. Entre los determinantes de progresión están la ausencia de programas de screening y la poca accesibilidad a los recursos diagnósticos; aunque otros factores, como el genotipo viral, la persistencia de la infección, probablemente la carga viral, la integración del DNA viral en el genoma celular y periodos de inmunosupresión en el organismo contribuyen a la aparición de la enfermedad. La predisposición genética representa 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del

tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por HPV, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad¹⁹.

El cáncer cervical evoluciona a partir de lesiones premalignas no invasivas, referidas como NICs o lesiones intraepiteliales escamosas (LIES).

Histológicamente, las alteraciones precancerosas se gradúan de la siguiente forma:

NIC I: displasia leve.

NIC II: displasia moderada.

NIC III: displasia grave y carcinoma in situ

En las extensiones citológicas, las lesiones precancerosas se separan solo en dos grupos:

Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE- BG): corresponden a NIC 1 o condilomas planos.

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE- AG): corresponden NIC II o III

Hasta hoy, es materia de debate si el cáncer cervical generalmente se desarrolla a partir de un epitelio cervical normal infectado —vía una secuencia de lesiones bien reconocidas (NIC I-III) o directamente a través de una vía rápida inducida por lesiones NIC III.

En función del sitio de origen o de la estirpe celular de la cual se origina, el cáncer de cérvix puede ser de tipo epidermoide o escamoso, mixto o adenoescamoso, así como de otras variedades menos frecuentes, como el de células pequeñas. El comportamiento histológico de estos tipos varía. En general, el adenocarcinoma y los carcinomas adenoescamosos son más agresivos que los epidermoides. Los tipos virales más frecuentes en casos de carcinoma invasivo son los HPV 16, 18, 45 y 31, la prevalencia acumulada de estos tipos virales explican 80% de los casos.

Si bien el mecanismo oncogénico inducido por HPV se debe a la expresión conjunta de E6 y E7, existen otros factores que contribuyen al desarrollo carcinogénico entre los que destacan la sobreexpresión, amplificación o pérdida de función de genes.

El gen c-myc codifica para una proteína que actúa como regulador transcripcional y se encuentra amplificada en 32-34% de los cánceres de cérvix, lo cual se traduciría en un aumento en el crecimiento y división celular al inducir el paso de G0/G1 a S.

Otra familia de genes que está involucrada en el desarrollo del cáncer es la familia RAS (K-ras, H-ras y N-ras). Ras codifica para una proteína (p21) que se localiza en la parte interna de la membrana y que actúa como un factor intercambiador de GTPasa. Las mutaciones en miembros de la familia Ras son muy frecuentes y provocan aumento en la capacidad de invasión y metástasis, así como disminución de la apoptosis. En cáncer cervical se han encontrado mutaciones en K-ras y H-ras del 10 al 15%⁴³. Garzetti, et al., encontraron una correlación de la expresión de Ras p21 con el riesgo de metástasis a nódulos linfáticos.

Actualmente, la evidencia propone que el tamizaje debe iniciarse a los 21 años de edad. Sin embargo, contrastan dos hechos notables, en las pacientes adolescentes sexualmente activas o adultas jóvenes la tasa de infección por HPV es alta (más de 80%) con grados variables de displasia, pero el carcinoma es muy raro, se presenta en 0.1% antes de los 21 años. El objetivo no es detectar cáncer, sino lesiones precursoras. En nuestro país, se desconocen datos estadísticos confiables y actuales de la prevalencia de infección por HPV en mujeres menores de 21 años, así como del porcentaje de las que progresan a cáncer. La única información que tenemos acerca de la incidencia de cáncer cervicouterino en México según GLOBOCAN 2008 es de 28 por 100 000 mujeres de 25 años y más.

Las estrategias básicas para lograr la detección oportuna de CaCu incluyen cobertura de la población blanco, adecuado intervalo de la aplicación del tamizaje, capacitación, recapacitación y certificación de cada uno de los procesos, control de calidad interno y externo, estandarización de criterios

morfológicos e implementación del sistema Bethesda 2001 para el reporte de la citología a nivel nacional y la correlación cito-colpo-histopatológica.

La Sociedad Americana contra el Cáncer recomienda que el tamizaje se interrumpa a la edad de 70 años en mujeres sin factores de riesgo y después de tres citologías consecutivas negativas. Pero si existen factores de riesgo, deben evaluarse para reiniciar el tamizaje. En pacientes con histerectomía por indicación benigna y sin historia clínica de lesión cervical de alto grado, se puede suspender. Si la histerectomía fue por presencia de NIC grado 2/3 o con historia clínica negativa para lesión intraepitelial que no se puede corroborar, en el programa debe continuar¹¹.

En México se recomienda comenzar con las pruebas de tamizaje a los 21 años de edad o a los 3 años del inicio de la actividad sexual, sólo con citología, la prueba de HPV no debe utilizarse para el tamizaje o la detección de ASC-US independientemente de la edad.

De los 21 a los 25 años de edad, solo citología (toma adecuada) cada 2 años. En caso de Citología con ASC-US, LIEBG o mayor, realizar prueba de HPV y colposcopia o si HPV-positivo con ASC-US o LIEBG o mayor enviar a colposcopia, HPV positivo con citología negativa: Opción 1: 12-mo seguimiento con prueba conjunta.

Opción 2: detección de genotipos de HPV 16 o HPV 16/18:

- Si HPV16 o HPV16/18 positivo: referirse a la colposcopia
- Si HPV16 o HPV16/18 negativo: seguimiento a los 12 meses con prueba conjunta

La prueba de HPV no debe utilizarse para el tamizaje en este grupo de pacientes.

De los 26 a los 70 años de edad realizar HPV y citología (prueba conjunta) en caso de reportar alguna variante como; HPV negativo con citología con ASC-US, enviar a colposcopia, si ésta es negativa control citológico a los 12 meses. Si la citología es negativa, control cada 3 años. Si se detecta LIEAG proceder según la norma. Si se detecta AGC en mujeres de 35 años o mayores se

recomienda evaluaciones cervical, endocervical y endometrial. En mujeres menores de 35 años de edad se recomienda; cervical, endocervical, y si está clínicamente indicado evaluación endometrial. En este grupo de edad la prueba de HPV por sí sola no es recomendable.

La abstinencia sexual, el retraso del primer coito y la limitación del número de parejas sexuales son las estrategias más lógicas para evitar o limitar la infección genital por VPH y sus efectos. Se recomienda el uso de condones para la prevención de infecciones de transmisión sexual (ITS) en general, pero su eficacia específica para prevenir la transmisión de VPH es menos segura.

La prevención de la infección genital por el VPH es importante para reducir la prevalencia de las verrugas genitales, las citologías cervicouterina anormales y el cáncer cervicouterino. En la actualidad una de las medidas preventivas para la infección por VPH es el desarrollo de vacunas contra la misma, debido a que se han demostrado anticuerpos contra proteínas del VPH en personas que presentaron regresión de la infección, por lo que es lógico suponer que una vacuna que simule la respuesta inmune para producir anticuerpos, sea eficaz para prevenir la infección por VPH.

La identificación del virus del papiloma humano como la causa principal y necesaria del cáncer de cuello uterino (CaCu), así como el desarrollo de pruebas moleculares y de vacunas profilácticas para la detección y prevención de la infección, han abierto nuevas perspectivas para el control de esta neoplasia.

Existen más de 148 tipos de HPV, y su variabilidad genética se relaciona con su poder de carcinogenicidad. Los tipos virales en las especies A7 (HPV 18, 39, 45, 59 y 68) y A9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52 y 58) incluyen la mayoría de los tipos llamados de alto riesgo. Los tipos 16 y 18 son los más agresivos y causan entre 60% y 70% de todas las lesiones precursoras y los cánceres invasores a nivel mundial.

Las vacunas profilácticas inducen la formación de anticuerpos humorales que neutralizan al VPH antes que pueda infectar a las células. Aunque no previene la presencia transitoria de VPH, si lo hacen respecto al establecimiento de infección persistente y por tanto el desarrollo de neoplasia cervicouterina

Recientemente, en México y muchos países latinoamericanos, se introdujeron programas universales de inmunización con alguna de las dos vacunas disponibles para la profilaxis de las infecciones por HPV. Existen en el mercado dos preparaciones: Gardasil de laboratorios farmacéuticos Merck:

Vacuna tetravalente, con cuatro proteínas antigénicas para HPV 16, 18, 6 y 11. Las dos últimas para la prevención de verrugas genitales y/o papilomatosis respiratoria recurrente.

Cervarix una vacuna bivalente, con dos proteínas antigénicas no infecciosas, para HPV 16 y 18.

Canadá en primera instancia y México posteriormente han propuesto que el empleo de un esquema extendido de vacunación inicial (con dos dosis, 0 y 2 meses o 0 y 6 meses) y una tercera dosis a los 60 meses, en niñas de 9-11 años, puede ofrecer:

a) mejoras en la respuesta inmune a mediano y largo plazo, además de la máxima protección alrededor del periodo de inicio de relaciones sexuales.

b) ventajas en su administración, ya que es más sencilla la organización de estos esquemas en el marco de las escuelas y, en consecuencia, una mejor oportunidad de equidad, al poder obtener mayor cobertura y adherencia a esquemas completos en población cautiva antes de abandonar la escuela.

En este contexto, el Consejo Nacional de Vacunación en México comisionó al Instituto Nacional de Salud Pública para realizar una evaluación cuidadosa de un esquema de vacunación ampliado: 0, 6 y 60 meses mediante el desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado de inmunogenicidad. Los resultados apuntan

a la posibilidad de no ofrecer la tercera dosis si los niveles de inmunogenicidad a los 60 meses así lo permiten.

Como ha sido referido, en México en 2012, se adoptó un esquema universal extendido de vacunación contra el HPV que se enfocó en las niñas con edades entre 10 y 11 años con un programa de vacunación de 0-6-60 meses. El objetivo fue lograr el máximo nivel de protección justo antes de comenzar la actividad sexual, con la hipótesis de que la demora en la administración de la tercera dosis puede permitir que aumente el nivel de anticuerpos. Dicha hipótesis será probada en el seguimiento de este ensayo clínico de inmunogenicidad. Mientras tanto, el Sistema Nacional de Vacunación en México (en sesión del 28 de abril de 2014) aprobó el esquema de 2 dosis de vacunación (0-6 meses) en niñas de 11 años de edad. Este hecho permitirá reducir los costos asociados con la vacunación, aumentar la accesibilidad y en el futuro se puede incrementar la cobertura de vacunación contra el HPV en otros grupos de edad. Este esquema de dos dosis en proceso de aprobación en más de 52 países, sólo será implementado en niñas entre 9 y 14 años. Mujeres de 15 años en adelante, recibirán un esquema de 3 dosis.

Las evaluaciones de distintos esquemas de vacunación y distintas estrategias de aplicación conjunta con otras vacunas en adolescentes podrían sustentar la reducción de los esquemas a dos o a una dosis, lo que facilita la introducción de la vacunación universal contra la infección por HPV en países de la región.

El tratamiento de elección para el adenocarcinoma *in situ* es la histerectomía extrafascial; sin embargo, la mayoría de las pacientes es joven cuando es diagnosticada y desea conservar la fertilidad. Se ha demostrado que con el tratamiento conservador con procedimientos de resección con cono cervical, las tasas de recurrencia o persistencia son bajas con 8% y 21%, respectivamente.

Las opciones de tratamiento para el carcinoma de células escamosas *in situ* son las mismas que se utilizan para otros pre cánceres (NIC); entre ellas la

criocirugía, cirugía con láser, procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa y cono cervical con bisturí frío El factor más importante para disminuir la recurrencia, persistencia en estas pacientes son los márgenes negativos.

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El cáncer cervicouterino (CaCu), es un problema de salud pública, que pese a ser un modelo de prevención del cáncer, es la segunda causa de cáncer más común en México y la tercera causa de muerte en todo el mundo.

El objetivo fundamental de la detección del cáncer cervicouterino (CaCu) es prevenir la morbilidad y mortalidad. Actualmente, se ha demostrado la fuerza de asociación entre la presencia del virus del papiloma humano (*Human PapillomaVirus*, por sus siglas en inglés) y CaCu. No obstante, se debe considerar que la mayoría de las infecciones por dicho virus no progresan a cáncer, sólo en las infecciones persistentes porque éstas tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones precancerosas

Por más de 40 años, el método tradicional de detección oportuna de cáncer cervicouterino (DOC) en México ha sido la citología cervicovaginal (CV) con tinción de Papanicolaou; sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido, esta enfermedad continúa siendo un grave problema de salud pública. El tamizaje cervical efectivo es el resultado de los siguientes factores: un programa organizado, alta cobertura de la población, repetición del tamizaje, capacitación y el control de la calidad del personal en todas las disciplinas y la eficacia del tratamiento de las anomalías detectadas.

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 de determinado estadio de esta patología.

De este modo se puede resumir el planteamiento del problema en la siguiente pregunta:

¿CUÁL ES LA CORRELACION CITOLOGICA, COLPOSCOPICA E HISTOPATOLOGICA DE LESIONES DE ALTO Y BAJO GRADO EN CERVIX EN LA CLINICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE CUAUTEPEC?

JUSTIFICACION:

1.2 JUSTIFICACIÓN.

El cáncer cervicouterino (CaCu) es el segundo carcinoma más común y la segunda causa de muerte en mujeres latinoamericanas. En México, en la década pasada, se registraron 48,761 defunciones por esta causa. El 74% son mujeres entre 30 a 64 años y continúa siendo una enfermedad asociada a la pobreza.^{1,2} Debemos garantizar que se detectarán todos los cánceres cervicales de manera oportuna. Para esto, existen varios métodos de tamizaje o detección, como la citología, la colposcopia y la detección de DNA del virus de papiloma humano (VPH). No existe la menor duda de la utilidad de la citología, la cual identifica dentro de la población en riesgo a las pacientes enfermas y las separa de aquéllas que no tienen enfermedad. La sensibilidad de la citología se ha reportado en 32.4-90%, pudiendo no detectarse neoplasias intraepiteliales de alto grado o cáncer en más de 35% de los casos, el método no está exento de errores, por lo cual se producen falsos negativos que representan una de las mayores causas de fallo de los programas de detección oportuna. Los falsos positivos son rápidamente identificados dado que se estudia a la paciente con colposcopia y biopsia y se define el tratamiento. Pero más graves son los FN que suponen una derrota del método y programa, dado que en el siguiente examen se detectará la patología en un estadio más avanzado. Por ello debemos incrementar los controles de calidad en dicho tamizaje. La colposcopia es una técnica de países desarrollados que difícilmente se implementará de manera global, debido a su alto costo, requiere equipo especializado, entrenamiento médico y una evaluación por un patólogo. La colposcopia es la única capaz de evaluar el cérvix con patología p r e m a l i g n a avanzada (con ventaja topográfica), que si únicamente se detectaran a través de un Papanicolaou. La especificidad de una colposcopia con toma de biopsia dirigida va de 90-98%, con una sensibilidad de 20-84%. La probabilidad de un tratamiento innecesario sería de 27% en pacientes con atipia de significado

indeterminado (ASCUS) y 8% para pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG), 10% para las portadoras de infección VPH con citología positiva y 16% para infección aislada por VPH.^{9,10} La infección por VPH es un factor causal para la aparición de CaCu, ya que se ha identificado en 99.7% de los carcinomas cervicales.¹⁰ Cuando se decide qué prueba de tamizaje utilizar, la especificidad es importante, porque las pruebas de baja especificidad son aplicadas en 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 de estos exámenes, usualmente son referidas a colposcopia y tratamiento basados en el resultado de las biopsias.⁹ Los diagnósticos de biopsias se consideran siempre el estándar de oro en cualquier estudio de concordancia de una enfermedad, pero la interpretación subjetiva de la clasificación histológica es un gran obstáculo.

1.3 OBJETIVOS:

1.3.1 OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la correlación entre la citología cervical, colposcopia y el estudio histológico de las lesiones de bajo grado y alto grado del cuello uterino en mujeres que acudieron a clínica de colposcopia del hospital materno infantil Cuauhtémoc del 01 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2014.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Identificar los hallazgos citológicos más frecuentes de las pacientes con lesión intraepitelial de alto grado y bajo grados remitidas a la clínica de colposcopia.
- Identificar los hallazgos colposcópico más frecuentes en estas pacientes.
- Identificar los hallazgos histológicos de las muestras tomadas bajo visión colposcópica en las mismas pacientes.
- Determinar el valor predictivo negativo y positivo de las citologías de las

pacientes referidas a la clínica de colposcopia.

- Determinar el valor predictivo negativo y positivo de la colposcopia, en las mismas pacientes

1.4 HIPÓTESIS:

Existe una correlación entre los resultados de la citología cervicouterino y la colposcopia con el estudio histológico en las lesiones intraepiteliales de bajo grado y alto grado del cuello uterino.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizo un estudio clínico epidemiológico, observacional, descriptivo analítico transversal y retrospectivo. Se incluyeron todas las pacientes del servicio de colposcopia del Hospital Materno Infantil de Cuauhtepc del 01 de enero al 31 de diciembre de 2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Paciente con resultado de citología en el periodo comprendido en el estudio.

Paciente con resultado de colposcopia comprendido en el periodo de estudio.

Paciente con resultado de patología comprendido en el periodo de estudio.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

Paciente que hayan recibido tratamientos previos por lesión intraepitelial cervical.

Paciente embarazadas al momento del estudio.

VARIABLES ANALIZADAS:

Independientes: Diagnostico histológico.

Dependiente: citología inicial. Diagnostico colposcópico, infección por VPH.

De control: Edad.

Las variables son cuantitativas discontinuas, cualitativas nominales y ordinales, por lo que se emplearon para su análisis medidas de tendencia central, medidas de dispersión, porcentajes, coeficientes de correlación, pruebas diagnosticas y no paramétricas.

Se recopilo información de una fuente de censo de expedientes clínicos, en la hoja de recolección que se muestra en el anexo, elaborando una base de datos en Excel. Con la cual se realizo el análisis estadístico. Se presentaron los resultados en graficas y cuadros.

Se trato de un estudio sin riesgos desde el punto de vista ético.

3. RESULTADOS:

Se analizó el expediente clínico de 116 pacientes que acudieron a clínica de colposcopia del 01 de enero al 31 de diciembre del 2014.

El rango de edad fue de los 16 años hasta los 69 años de edad, con una media de 31 años.

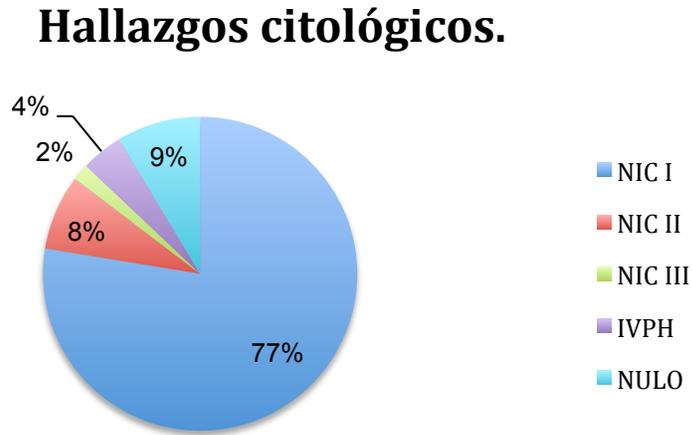
CUADRO 1. Análisis de la variable cuantitativa edad.

PRUEBA ESTADISTICA	EDAD
Media	31
Mediana	30
Moda	20
DS	10.77
Varianza	116.08
Rango	53
Mínimo	16
Máximo	69

Fuente: Cédula de recolección de datos HMI Cuautepec 2014

De la población estudiada, los reportes de citología fueron NIC I 77%, NIC II 8%, NIC III 2%, IVPH 4%, 9% de las pacientes no contaron con resultado citológico. (Grafico 1).

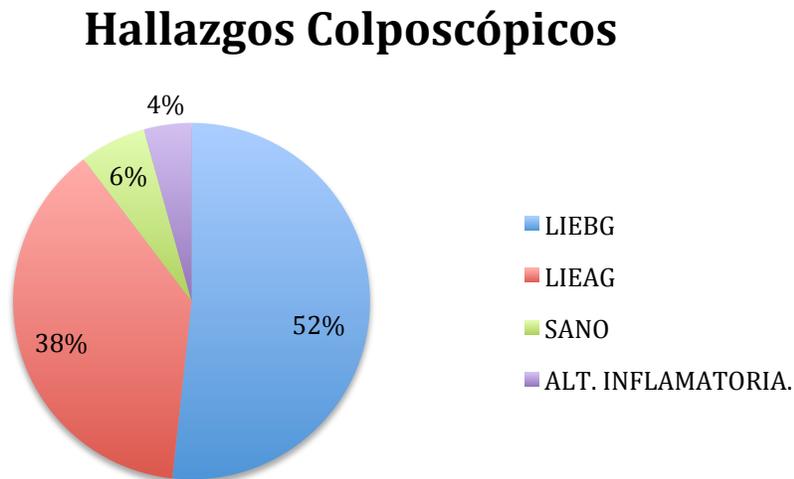
Grafico 1. Hallazgos citológicos.



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI Cuautepc 2014

Los hallazgos colposcópicos fueron LIEBG 69%, LIEAG 21% Alteraciones inflamatorias 4%, el 6% se encontró sin alteraciones. (Grafico 2)

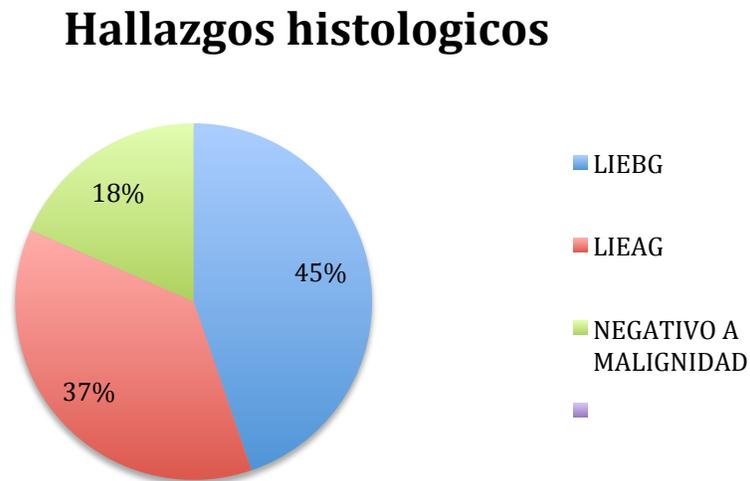
Grafico 2. Hallazgos Colposcópicos.



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI Cuautepc 2014

76 pacientes contaron con reporte de patologia, de los cuales el 50% corresponde a LIEBG, 26% LIEAG, 19% endocervicitis, 5% metaplasia. (Grafico 3).

Grafico 3: Hallazgos histopatológicos.



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI Cuautepc 2014

Con respecto al coeficiente de Pearson, se identifico una correlación pequeña de 0.26, con la citología. La correlación colposcopia histología es grande de 0.80.

En relación a las pruebas diagnosticas de sensibilidad especificidad VPP y VPN. Sensibilidad del 35%, especificidad del 70%, valor predictivo positivo 85%, valor predictivo negativo 18% para la citología. La colposcopia sensibilidad del 98% especificidad 43%, valor predictivo positivo 89.6%, valor predictivo negativo 90%.

4. DISCUSIÓN.

La citología cervical y la colposcopia son métodos que se han usado en el tamizaje para la detección de lesiones precursoras, sin embargo a pesar de que la citología cuenta con una buena especificidad su sensibilidad es baja, y los porcentajes de falsos positivos y falsos negativos son variables.

En la población estudiada se encontró como hallazgos citológico mas frecuente NIC I, el cual representa una lesión intraepitelial de bajo grado, y al tratarse de una lesión de bajo grado no amerita tratamiento específico ya que este tipo de lesiones presentan regresión espontánea, no así las lesiones de alto grado las cuales ameritan tratamiento seguimiento. de esta forma las LIEBG no son vigiladas, por lo que no se someten a diagnóstico histológico.

Por otra parte la colposcopia se ha popularizado sin embargo debido a su limitado acceso en los niveles de atención primaria de salud continua siendo un estudio al cual se someterán pacientes con características específicas. En nuestra población en estudio encontramos como la lesión mas prevalente la LIEBG, sin embargo un numero importante de paciente presento alteraciones importantes que ameritaron toma de biopsia, de ahí la importancia de tomar estudio histopatológico a toda lesión sospechosa para evitar así el sub diagnóstico y poder otorgar tratamientos tempranos y adecuados a la pacientes que así lo requieran.

El estándar de oro fue el estudio histopatológico, los resultados se dividieron en tres grupos: Negativo a Malignidad, LIEBG e infección por VPH y LEIAG (incluyendo los carcinomas). La lesión mas frecuente fue la LIBG, sin embargo casi un 50% de la población estudiada presento lesiones pre neoplásicas y una mínima parte se reporto negativa a malignidad, de ahí radica la importancia de por lo que es necesario implementar controles estrictos, como la segunda revisión rápida de todos los casos negativos, ya que se incrementaría de forma notable la detección de errores a diferencia de la técnica de revisión aleatoria.

En nuestro medio la edad promedio fue de 31 años, se observó paciente desde los 16 hasta los 69 años de edad. Lo cual coincide con la literatura consultada, es importante resaltar que las pacientes jóvenes generalmente son diagnosticadas con LIBG, teniendo en cuenta que no todas las lesiones de este tipo presentan regresión es importante tomar control y medidas en este tipo de pacientes para evitar así la progresión de la enfermedad.

Con respecto al coeficiente de Pearson, no se identificó una correlación significativa con la citología debido probablemente al tamaño de la muestra. La correlación colposcopia histología es significativa lo cual concuerda con la literatura por lo que se acepta la hipótesis de investigación en la correlación colpo - histopatológica.

En relación a las pruebas diagnósticas de sensibilidad especificidad VPP y VPN. Sensibilidad del 35%, especificidad del 70%, valor predictivo positivo 85%, valor predictivo negativo 18% para la citología. La colposcopia sensibilidad del 98% especificidad 43%, valor predictivo positivo 89.6%, valor predictivo negativo 90%. Lo que concuerda con la literatura consultada.

La citología cervicouterina es un método rápido, accesible, sencillo y de bajo costo que proporciona una ayuda diagnóstica para detectar lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.

Los estudios de correlación incluyendo colposcopia, biopsia son útiles y complementarios ya que permiten control de calidad y mayor certeza diagnóstica.

5. CONCLUSIONES.

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

La practica colposcópica realizada en esta clínica de displasias tiene una alta sensibilidad y especificidad en el diagnostico de lesiones cervicales.

La correlación citología-colposcopia no es significativa, Ante una citología anormal debe realizarse colposcopia con toma de biopsia dirigida para un diagnostico mas exacto.

La correlación colpo - histológica es grande por lo que es confiable para detección de lesiones cervicales.

6. BIBLIOGRAFIA:

1. Ochoa Carrillo Francisco y cols. Primer consenso nacional de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. Gaceta mexicana de oncología. (Mex) Octubre 2014, Vol. 13, Supl. p- 106
2. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de CaCu CENETEC 2009
3. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, et al. Factores de riesgo de cáncer cervical en mujeres VPH positivas en México. Salud Pública Mex 2008;50:49-58.
4. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. J Infect Dis 1994;169(2):235-240.
5. Torres LA, Bustamante JR, Torres RA, et al. Cáncer cervicouterino. Perfil epidemiológico en 1217 pacientes. "SEGURO POPULAR" Ginecol Obstet Mex. 2013;81:71-76.
6. Lubrano A, Medina N, Benito V, et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN2-CIN3 in a single institution. Eur J of Obstet and Gynecol and Reprod Biol 2012;161:71-74.
7. Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington, D.C. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). 2004:40.
Berger LJ, Ramirez TP. Surgical management of cervical carcinoma. Hematol Oncol Clin N Am 2012;26:63-78.
8. Hacker FN, Friendlander LM. Cáncer cervical en: Berek SJ, Hacker FN, Oncología Ginecológica, 5a. Ed. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia (USA). 2010;341-363.
11. Azodi M, Chambers SK, Rutherford TJ, et al. Adenocarcinoma in situ of the

cervix: management and outcome. *Gynecol Oncol* 1999;73:348-353.

12. Dzul R, Puerto S, González L. Cáncer cervicouterino: Métodos actuales para su detección. *Rev Biomed* 2004;15:233-41.

13. Serman F. Cáncer cervicouterino: Epidemiología, historia natural y rol del virus del papiloma humano. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:318-23.

14. Meza G. Colposcopia. Su importancia en el diagnóstico de la neoplasia cervical intraepitelial. *Colom Med* 1995;26:106-113.

ANEXOS:

VARIABLE:	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CLASIFICACION.
Edad	Control	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa Discontinua	Años cumplidos
Citología inicial	Dependiente	Estudio de las células exfoliadas de la unión escamocolumnar	Cualitativa Nominal.	Diagnostico especifico
Diagnostico colposcópico.	Dependiente	Resultado del estudio del cuello bajo microscopia.	Cualitativa Nominal	Diagnostico especifico
Diagnostico histológico	Independiente	Estudio microscópico de una muestra del cuello uterino	Cualitativa Nominal	Diagnostico especifico
Infección por VPH.	Dependiente	Confirmación de la presencia de VPH en el cuello uterino.	Cualitativa Nominal	Si, no

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero progresivo	Expediente hospitalario	No de expediente clínica de displasias	Fecha	Nombre
Diagnostico citológico	Diagnostico colposcópico	Diagnostico histopatológico	Primera vez	Subsecuente
Tipo de biopsia	Fecha de entrega	Observaciones.		