

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS UNAN-MANAGUA
HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ**



**INFORME FINAL DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA**

**CORRELACIÓN CLINICA Y CITOISTOLOGICA EN LESIONES PREMALINAS
Y MALIGNAS EN CERVIX EN EL HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO
CALDERÓN GUTIÉRREZ, OCTUBRE 2013 A SEPTIEMBRE 2014.**

AUTORA: Dra. Cecilia Lorena López Espinoza.

Médico residente 3er año de Patología.

TUTOR: Dra. Anielska Cordero. (Medica patóloga del HRCG).

TUTOR METODOLOGICA: Dra. Flavia Palacios.

Opinión del tutor.

Desde el año 2011, el ministerio de salud inicio una campaña de prevención y detección oportuna de cáncer cervicouterino, como parte de la campaña se propuso aumentar la cobertura de la toma de citologías cervicales, y por lo tanto aumento también la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas y carcinoma invasor. El diagnóstico certero de estas lesiones debe ser establecido mediante la realización de una biopsia de cérvix, pero para la toma de la misma, debe partir de una citología positiva, que luego desde el punto de vista clínico es confirmada o rechazada con pruebas como la colposcopia y la inspección visual con acido acético.

En el presente estudio titulado correlación clínica y citohistológica en lesiones premalignas y malignas en cérvix en el hospital escuela DR. Roberto Calderón Gutiérrez, Octubre 2013, a Septiembre 2,014, realizado por Dra. Cecilia Lorena López Espinoza, se da a conocer la coincidencia diagnóstica entre la Citología, la colposcopia, el IVAA, y la biopsia, los resultados son alentadores, sin embargo la falta de correlación entre los mismos podrían estar causado por razones modificables tanto por parte de la persona que toma la muestra, como de quienes los diagnosticamos.

Este trabajo fue realizado por la Dra. López con mucha ética, compromiso, dedicación y responsabilidad y espero que los resultados sean de utilidad en función de mejorar la calidad y desempeño de los profesionales que estemos involucrados en este proceso, así como la calidad de vida de los pacientes.

Dra. Anielska Cordero Mena.

Especialista en patología.

HEDRCG.

DEDICATORIA.

Al creador de todas las cosas que me han dado fortaleza para continuar, cuando al punto de caer he estado; por ello con toda humildad que mi corazón puede emanar dedico primeramente mi trabajo a DIOS.

De igual forma dedico esta tesis a mi madre, y mi padre que han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles.

A mi linda y adorada familia especialmente a mis 2 preciosas hijas que son mi tesoro y mi gran impulso en la vida, Gloria Elena, Bojorge López y asly Bojorge López, y a mi esposo Jorge Martin Bojorge.

A mi familia en general por su apoyo incondicional y por compartir buenos y malos momentos.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecimiento este sueño a DIOS mi padre celestial, por el amor incondicional que siempre me ha brindado y por permitir terminar un peldaño más en mi vida.

A mi familia que siempre estuvieron presente apoyándome en las situaciones difíciles que se me han presentado.

A mi padre que DIOS lo tiene en el cielo, por ser uno de los principales inspiradores de superación ejemplo de humildad que la vida me brindó.

Al hospital Roberto Calderón Gutiérrez atravez de todos sus médicos de base, especialmente a Dra. Jacqueline Ruiz (MB), por acogerme y haber hecho parte del ético y profesional laboratorio de patología, ayudándome y transmitiéndome sus vastos conocimientos.

A mi tutora Dra. Anielska Cordero, por su paciencia supo conducirme y ayudarme a concluir mi estudio.

Dra. Méndez, por transmitirme sus conocimientos en el extenso campo de la patología.

A todos los médicos de base en los hospitales que estuve rotando (hospital Bertha calderón, Lenin Fonseca, mascota) por contribuir grandemente a mi formación profesional en las diferentes áreas de la patología.

Al MINSA, y UNAN por permitir hacer esta especialidad, con especial agradecimiento a Dr. Solís, Dr. tyron, Romero, y LIC Carmen López por su apoyo en los momentos difices que uno atraviesa en el transcurso de la residencia.

Al gobierno de reconstrucción nacional, por siempre estar apoyando a los recursos del MINSA y por brindar la beca a las personas que la necesitan, para que de esta manera podamos servir a nuestro pueblo.

RESUMEN.

EL cáncer del cuello uterino tiene importancia médica, socioeconómica y humana; es el mas curable, mas fácil de diagnosticar, el más prevenible de todos los canceres y es el principal problema de salud pública en las mujeres con actividad sexual de los países subdesarrollados por no tener o tener en forma deficiente programas de detección temprana con el PAP, IVAA, y biopsias dirigidas.

El diagnóstico histológico es considerado el estándar de oro para la determinación del manejo a seguir en el tratamiento de las lesiones, sin embargo en algunos casos se han observado discrepancias entre los diagnósticos emitidos a través de éstas y las de PAP, por lo que el estudio de la correlación entre ambas pruebas brinda información acerca de la calidad diagnóstica de la citología cervical en la detección oportuna del cáncer cervico-uterino.

En el presente estudio se evaluó la correlación clínica y citohistológica en lesiones premalignas y malignas de cérvix en hospital escuela Dr. Roberto calderón Gutiérrez, Octubre 2013 a septiembre 2014.

La investigación es de tipo descriptivo de corte transversal se llevó a cabo realizando revisión de registros de biopsias quirúrgicas del laboratorio, reportes colposcòpicos, reportes citológicos, de mujeres de centro de salud Pedro Altamirano, con lesiones cervicales, lográndose obtener una muestra de 121 casos, en los cuales se evaluó la correlación entre hallazgos histológicos, citológicos, colposcòpicos e IVAA.

El diagnóstico citológico reporto 73 casos (60%), de lesiones de bajo grado, ASCUS 20 casos (17%), 3 casos de ASC-H (2%); lesión de alto grado 20 casos (17%), atipia glandular 3 casos (2%), carcinoma invasor 2 casos (2%).

En cuanto a los diagnósticos histopatológicos en pacientes con Papanicolaou positivos se encontraron los siguientes resultados; lesiones de bajo grado 61 casos (50%), lesiones de alto grado 39 casos (32%), cervicitis 18 casos (15%), carcinoma escamoso invasor 3 casos (2%).

Cuando comparamos resultados de biopsia en relación a la citología se que 61 casos (50%), que histológicamente se diagnosticaron como lesiones de bajo grado, en la citología 10 habían sido diagnosticada como ASCUS, 45 como lesiones de bajo grado, 3 lesiones de alto grado, 3 atipia glandular. Estas mismas lesiones de bajo grado en la colposcopia 13 resultaron mosaico fino, 43 mosaico grosero, 3 punteado fino, 2 vasos atípicos. En relación IVAA, 60 eran positivos, un caso negativo.

Con respecto a las lesiones de alto grado el diagnóstico por medio de biopsia fueron 39 casos (32%) de los cuales citológicamente 6 fueron diagnosticados como ASCUS, 2 como ASC-H, 15 lesiones de bajo grado, 15 lesiones de alto grado, 1 carcinoma escamoso invasor. Los hallazgos colposcòpicos de este tipo de lesiones fueron los siguientes; 2 mosaico fino, 33 mosaico grosero, 4 punteado fino. Respecto al IVAA 38 casos resultaron como positivos y un caso IVAA negativo.

En cuanto a las biopsias diagnosticadas como carcinoma invasor que fueron 3 casos; citológicamente se diagnosticaron uno como lesión de bajo grado, uno como de alto grado, y un caso de carcinoma escamoso invasor, presentando estas lesiones los siguientes resultados colposcòpicos, 3 casos habían sido diagnosticados como mosaico grosero. Igualmente los 3 casos se diagnosticaron IVAA positivos.

Relacionada a la cervicitis, 18 casos diagnosticadas como tal, éstos en citología 4 se diagnosticaron como ASCUS, 1 caso ASC-H, 12 como lesión de bajo grado, 1 como lesión de alto grado.

Por lo que podemos decir que la coincidencia diagnóstica entre citología y biopsia fue del 90% en lesiones de bajo grado, y del 59% en lesiones de alto grado.

La relación de los hallazgos de la colposcopia con la biopsia no fue buena, predominando el mosaico grosero incluso para los casos de cervicitis, y el IVAA si resulto positivo en la mayoría de los casos.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
MARCO TEÓRICO.....	12
Factores de riesgo	13
Virus del papiloma humano (VPH)	14
Metodos Diagnosticos.....	22
Lesiones premalignas de cervix uterino.....	33
Tipos histológicos de cáncer cervicouterino.....	40
MATERIAL Y MÉTODO	45
Tipo de estudio.....	45
Área y período de estudio	45
Universo y muestra	45
Universo.....	45
Muestra	46
Determinación del tamaño de la muestra	46
Selección de los individuos (procedimiento de muestreo)	
Criterios de selección	46
Técnicas y procedimientos para recolectar la información.....	47

Técnicas de procesamiento y análisis de la información	48
Creación de base de datos	48
Estadística descriptiva	48
Estadística analítica	48
RESULTADOS Y ANALISIS.....	52
CONCLUSIONES.....	62
RECOMENDACIONES	63
ANEXOS	64
Ficha de recolección de la información	74
BIBLIOGRAFÍA	76

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de cuello uterino es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de los países en desarrollo y el tercero en mortalidad relacionado con la neoplasia malignas en la población en general, siendo este el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo con 86% de los casos y 88% de las muertes en países de desarrollo y es la causa mas importante de años de vida perdidos entre las mujeres de América Latina y el Caribe, donde se concentra 13% de los casos y 12% de muertes que ocurren anualmente en el mundo (1, 18, 23)

Respecto a los Programas de Detección Oportuna de Cáncer Cervical (PDOC) han mostrado ser efectivos en la gran mayoría de los países desarrollados. Una amplia cobertura, y elevados estándares de calidad en los programas de detección, son factores importantes para que el cáncer haya disminuido significativamente. Por el contrario, esta situación no se ha observado en países en desarrollo debido a la baja cobertura y bajos estándares de calidad. [2, 3]

Tomando en cuenta la evidencia disponible, los factores de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer cervico uterino son: el virus del papiloma humano, inicio precoz de relaciones sexuales, número de compañeros sexuales, infecciones de transmisión sexual.[7, 8]

La citología cervicovaginal es un método de ayuda diagnóstica para detectar lesiones escamosas intraepiteliales, así como carcinomas invasores; deberá complementarse con estudios de correlación como la colposcopia y toma de biopsia para aumentar la certeza diagnóstica. La citología, colposcopia y biopsia han llegado a ser sistemas complementarios para las pacientes con patología cervical. [2, 3, 9]

En el presente estudio se pretende realizar correlación clínica y citohistológica en el diagnóstico de lesiones premalignas y malignas del cérvix, en Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, durante el periodo octubre 2013, septiembre 2014.

ANTECEDENTES

Estudios relevantes en América Latina

Balestena Sánchez y colaboradores publicaron en el 2003 un estudio que tuvo por objetivo el evaluar la posible correlación entre el diagnóstico citológico, colposcópico y biopsia dirigida con el diagnóstico histológico del cono en la neoplasia intraepitelial cervical, se realizó una investigación retrospectiva, transversal y analítica con 112 pacientes que fueron sometidas a conización cervical en el Hospital Universitario "Abel Santamaría" de Pinar del Río, entre enero de 1998 y abril de 1999. Las variables evaluadas fueron: diagnóstico citológico, colposcópico e histológicos, tanto de la biopsia dirigida como del cono y las complicaciones. Para el análisis estadístico se utilizó la media, la desviación estándar el porcentaje y la prueba de Chi cuadrado con nivel de significación de alfa $\leq 0,05$. Se obtuvo una relación significativa entre las displasias como diagnóstico citológico y el cáncer por cono, así como entre las lesiones del cuello por colposcopia y las displasias y carcinomas por conización; también fue significativo, la relación entre los diagnósticos de neoplasia intraepitelial cervical III y carcinoma in situ por biopsia dirigida y el carcinoma por cono. La frecuencia de complicaciones de la conización fue muy baja. Se concluyó que la conización del cérvix es una técnica quirúrgica efectiva para el diagnóstico y la terapéutica de las afecciones del cuello uterino. [10]

Díaz-Amézquita y colaboradores publicaron en el 2006 un estudio basado en la revisión de los archivos de Citología y Displasias del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; se obtuvieron 468 casos con diagnóstico citológico de lesión intraepitelial, sólo 334 tenían registro en displasias; 184 contaron con estudios de citología-colposcopia-biopsia, el porcentaje de correlación fue de 72.82%. [16]

Sarduy publicó un estudio en el 2009 donde se trató de establecer la correlación diagnóstica entre la citología y la histología en el diagnóstico de las NIC e identificar la presencia del virus del papiloma humano mediante la citología e histología en las pacientes con lesiones displásicas del cuello. Se realizó una investigación prospectiva y abierta en un grupo de 205 mujeres con el diagnóstico citológico de neoplasia intraepitelial cervical. De ellas, 150 correspondían con el diagnóstico de NIC II, NIC III y 55 NIC I, en el Servicio de Ginecología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) durante el período 1994-2005. Entre los principales hallazgos se observó que el diagnóstico citológico al compararlo con el resultado de la biopsia coincidió en el 97,3 % en las lesiones de alto grado y en el 90,9 % para las de bajo grado. En ocho de cada 10 mujeres con una lesión de bajo grado (NIC I) se detectó la presencia del VPH y en siete de cada 10 de las que presentaban una lesión de alto grado (NIC II - III). El autor concluyó que cuando las lesiones intraepiteliales cervicales son de alto grado, la correlación citológica e histológica es más exacta. La histología es más eficaz para el diagnóstico de infección por VPH que la citología.[13]

González y colaboradores publicaron en el 2010 un estudio cuyo propósito fue describir la prevalencia de anormalidades citológicas y de neoplasias de cuello uterino en un grupo de mujeres de Bogotá, Colombia. Se realizó un estudio descriptivo en el que se incluyeron mujeres atendidas en centros de salud de tres localidades del sur de Bogotá, pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos, entre 25 y 59 años de edad y con antecedente de al menos una relación sexual penetrante. Se analizaron 4.957 casos. La edad promedio fue 39,2 años. El 69,1% de las 4.957 citologías fueron negativas, 24,7% reportaron ASC-US; 4,3%, LIE-BG; 1,2%, LIE-AG, y 0,1%, lesión sospechosa de carcinoma infiltrante. Se realizaron 762 biopsias (15,4% de la población). De éstas, 48,29% se reportaron como negativas para neoplasia, y 49,08%, con algún cambio neoplásico. La prevalencia global de neoplasias intraepiteliales y de carcinoma infiltrante fue

7,54%. La prevalencia de NIC II y NIC III fue 1,3% (0,4% y 0,9%). Se detectaron dos carcinomas infiltrantes (0,04%). Los autores concluyeron que la prevalencia de anomalías citológicas fue muy elevada; por el contrario, los hallazgos de anomalías histológicas (NIC I o mayor) muestran datos de alta confiabilidad, ya que son producto de biopsias tomadas por indicación de tres métodos de tamización (inspección visual, citología o colposcopia). La prevalencia de neoplasias de alto grado (NIC II y III) y cáncer infiltrante observada en nuestro estudio es mayor que la reportada para otros países.[11]

Toriente Hernández y colaboradores publicaron otro estudio en el 2011 donde evaluaron la correlación colpohistológica en pacientes portadoras de neoplasia Intraepitelial cervical (NIC) diagnosticadas y tratadas con radiocirugía. Realizaron una investigación descriptiva longitudinal retrospectiva de 2 657 pacientes a las que se les realizó conización cervical en el Hospital Docente Ginecoobstétrico de Guanabacoa, en el periodo comprendido entre enero 1998 y diciembre 2008. Para dar curso al estudio se evaluaron variables como: exámenes colposcópicos previos y resultado histológico del tejido del cérvix uterino obtenido por conización con asa diatérmica. Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen descriptivas: la frecuencia porcentual, la media la desviación estándar y la prueba de Chi cuadrado con nivel de significación de $p \leq 0,05$, como significativo, $p \leq 0,01$ muy significativo y $p \leq 0,001$ altamente significativo, lo que permitió evaluar la confiabilidad y significación de las variables a estudiar. La relación colpohistológica fue altamente significativa en las pacientes estudiadas. Los autores sugieren que se comprobó una buena correlación entre la colposcopia y la histología en las pacientes diagnosticada con neoplasia intraepitelial cervical.[12]

Lau y colaboradores publicaron en el 2012 un artículo donde evaluaron correlación citohistológica, y trataron de categorizar los grados de lesión y caracterizar el grupo de pacientes a través de un estudio retrospectivo a pacientes atendidas en la Clínica de Especialidades Médicas de Bayamo con lesiones preinvasivas del cuello uterino desde enero del 2010 a junio del 2011. El universo fueron 246 citologías anormales y la muestra 89 resultados histológicos con cualquiera de los tres grados de neoplasia intraepitelial cervical obtenidos, se calculó la sensibilidad

y especificidad para determinar la efectividad del diagnóstico histológico. Entre los principales resultados los autores señalan que predominaron las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I en los resultados citológicos e histológicos. La mayoría de las pacientes estaban en el grupo de 25 a 39 años. La sexarquia precoz y la evidencia del virus del papiloma humano (VPH) fueron muy frecuentes. La correlación de la citología y la histología en el diagnóstico hallada fue del 64,1 %, con una sensibilidad del 90,3 % y una especificidad del 79,3 %. Los autores concluyeron que la correlación diagnóstica entre la citología y la histología fue efectiva.[15]

Los estudios de Brasil y Colombia valoraron el uso de la inspección visual con lugol yodado (IVL), pero mientras en Brasil éste se evaluó de manera independiente, en Colombia se usó como complemento del IVAA. La sensibilidad del IVL fue mayor que la observada con el IVAA (Brasil 56.7%, Colombia 68.1%) pero la especificidad menor (77.9 y 90.8%, respectivamente), resultados similares a los obtenidos en otras regiones del mundo.⁴⁶

Estudios extensos

VPH en muestra cervical. Estudio piloto poblacional en México

Un total de 50159 mujeres de 20-70 años de edad que acudieron a centros de tamizaje de diversos estados de México fueron tamizadas con citología convencional y la prueba de VPH (se usó captura de híbridos -Hybrid Capture II de QIAGEN HC2).²⁸ Las mujeres con anomalías citológicas (ASCUS+) fueron referidas a colposcopia independientemente del resultado de VPH. Las tasas de positividad globales fueron de 2.2% (95%IC: 2.0-2.3) para la citología y de 8.6% (95%IC: 8.3-8.9) para la prueba de VPH. Adicionalmente, en el estado de Morelos se repitió el tamizaje un año más tarde a las mujeres VPH positivas que no presentaron anomalías citológicas en el primer tamizaje, refiriéndose a colposcopia a las que resultaron VPH positivas o presentaron anomalías citológicas en este segundo tamizaje. Al usar los resultados obtenidos en Morelos, se estimaron la sensibilidad y la especificidad para la detección de NIC2+ de 40%

(95%IC: 38.5-41.4) y 97% (95%IC: 96.5-97.5) para la citología y de 93.3% (95%IC: 92.5-94.0) y 89.2% (95%IC: 88.3-90.1) para la prueba de VPH, respectivamente, confirmando una vez más el patrón ya observado mundialmente.(2).

VPH en muestra cervical - Ensayo de campo en Santiago, Chile

En un estudio en curso en Santiago de Chile se está evaluando el desempeño de tres pruebas de tamizaje: a) detección del ADN del VPH en muestra cervical, b) IVAA y, c) citología convencional, en 10000 mujeres de 25-64 años que se atienden en tres centros de salud.⁴² La citología se procesa y lee en forma rutinaria. La detección del ADN del VPH se realiza en un laboratorio universitario de biología molecular usando HC2. El IVAA es realizado por enfermeras obstétricas luego de recolectar muestras cervicales para la citología convencional y la prueba de VPH. Se utilizan como criterios de positividad: para la citología la presencia de cualquier anormalidad (ASCUS+), para el IVAA la certera visualización de lesiones aceto-blancas evidentes en área de transformación y para la prueba de VPH una razón entre unidades relativas de luz y controles positivo de 1 o más (RLU/PC). Las mujeres con resultado positivo en cualquiera de las tres pruebas, además de un porcentaje de triples negativas, son referidas a colposcopia. A fin de evaluar la aceptabilidad y factibilidad del uso de la autónoma de muestra vaginal para la detección del ADN del VPH se añadió una rama de estudio donde se hacen visitas a domicilios y se ofrece el kit de autónoma a mujeres que no acuden al centro de salud a pesar de reiteradas invitaciones.

Desde agosto de 2009 a la fecha se han tamizado 8280 mujeres con las tres pruebas. Las tasas de positividad de cada prueba han sido 9.5% para la prueba de VPH, 1.9% para IVAA y 1.7% para la citología (ASCUS+). Alrededor de 8% de las mujeres tamizadas han sido referidas a colposcopia, identificándose 40 NIC2s, 31 NIC3s y 8 casos de cáncer invasor. La citología detectó 34.2% y la prueba de VPH 92.4% de todas las lesiones. La aceptabilidad de la autónoma por mujeres que no acuden a tamizaje fue alta. La prevalencia de NIC2 en este grupo fue de 1%, contribuyendo con 14% de las lesiones detectadas por el programa de tamizaje.⁴³

Tritz M y Weeks A, investigaron en 615 pacientes la etiología de los casos en que no correlacionan la citología cervical y la biopsia (69 pacientes, 11% del total de la muestra). La principal causa de discrepancia fue el muestreo de biopsia colposcópica (36 casos, 51%). De estos 36 casos, en 22 no fue biopsiada la zona de transformación; hubo 9 errores (13%) por interpretación de biopsia, 7 subdiagnosticados y 2 sobrediagnosticados. En 8 casos (11%) se presentaron errores de interpretación citológica.

Estudios en Nicaragua.

1993 Nicaragua hospital escuela Oscar Danilo Rosales, se estudio la concordancia entre el diagnóstico citológico e histopatológicos, en donde se incluyeron en el estudio 561 pacientes con diagnósticos histológicos de lesiones intraepiteliales y carcinoma, se compararon los resultados encontrando una concordancia en el diagnóstico del 40%, las displasias leves y el carcinoma fueron los que más concordaban en el 13% y 12% respectivamente. En 19 de los pacientes que por citología se les diagnosticó alteraciones inflamatorias inespecíficas en la biopsia reportaba que 16 de ellas presentaban algún grado de displasia y en 3 pacientes se les encontró carcinoma.

2007 Nicaragua, Hospital Materno Infantil Fernando Vélez Paíz, estudio realizado el cual fue descriptivo de corte transversal, se incluyó 45 pacientes a quienes se les realizó citología cervico-vaginal, colposcopia y biopsia. La correlación entre el reporte histológico, citológico y colposcopia, reflejó que un 29% de las biopsias tenían alteración, el 85% de estas eran lesiones de bajo grado y 15% lesiones de alto grado. No habiendo correspondido con los reportes de citología y colposcopia.(39).

En hospital Roberto Calderón Gutiérrez se realizó estudio que tenía como objetivo correlación cito-histológica de las lesiones cervicales en el período comprendido

de octubre 2011-Diciembre 2012. La citología reportó lesión de bajo grado en 42%, el 30% de las lesiones resultaron en atipia escamosa de origen determinado, el 20.6% de los casos correspondieron a lesiones de alto grado.

En cuanto a la histología ésta reportó 30 casos de NIC I, 22 casos de condiloma, 10 casos fueron NIC II, 13 casos fueron NIC III, carcinoma de células escamosas invasor 2 casos y 15 casos fueron negativos reportando cervicitis.

Al evaluar la correlación entre los hallazgos cito- histológico se encontró que ésta fue de un 68%.

Cuando comparamos los resultados obtenidos en la citología con los de las biopsia encontraron los siguientes resultados, para las citologías diagnosticadas con atipia escamosa de significado indeterminado los cuales fueron 29(30%), en el diagnostico histopatologicos se encontró que 7 casos (24%) resultados resultaron ser condilomas; 6 casos (20.6) fueron NICI; 4 casos (13.7%) fueron NICII; 5 casos (17.2%) fueron NICIII; y cervicitis fueron 7 casos (24.1%) (40)

Un segundo estudio realizado en este hospital denominado correlación de de los exámenes citológicos y biopsias en el diagnostico de las lesiones de cérvix, Hospital Roberto calderón Gutiérrez, Septiembre 2011 a Septiembre 2013, en el cual el diagnostico citológico reportó un 49% de lesiones de bajo grado, 28% ASCUS, y 16 % lesiones de alto grado. En cuanto al diagnostico histológico 60% corresponden a lesiones de bajo grado, 22% fueron lesiones de alto grado, 17% fueron negativos reportando inflamación y el 1% corresponde a carcinoma invasor.

Los diagnósticos citológicos de lesiones de alto grado fueron 22 casos (16%) de los cuales el diagnostico histológico fue en 7casos (5%) lesiones de bajo grado, 10 casos (7%) fueron lesiones de alto grado, 1 caso (1%) resultó como carcinoma invasor y 4 casos (3%) fueron diagnosticados como inflamatorios.

JUSTIFICACIÓN.

El conocimiento de la historia natural del cáncer cervico-uterino, nos ayuda a comprender la importancia de la detección de las lesiones premalignas, ya que en este momento el abordaje terapéutico es de carácter curativo, disminuyendo grandemente la morbilidad y mortalidad por esta patología.(2)

El cáncer cuello uterino es una enfermedad que puede ser detectada en etapa pre clínica, antes de dar síntomas siendo la citología cervicovaginal y las biopsias guiadas por colposcopia y el IVAA , los métodos de elección para su diagnóstico.

Según la Oficina Nacional de Estadísticas Sanitarias en Nicaragua (ONE) la tasa de mortalidad por Cáncer Cervico Uterino (CaCu) para el año 2011 fue de 16.5 x 100,000 MEF. Mientras la tasa cruda de mortalidad para Nicaragua para CaCu, se estima internacionalmente en 14.5, en Centroamérica es 10.1 y a nivel mundial de 8.2; para un total de 1.74 millones de mujeres en el país con riesgo de desarrollar cáncer cervical.[17]

A pesar de que el CaCu es un problema serio de salud pública, la información disponible en Nicaragua es limitada sobre estudios de correlación como la colposcopia y toma de biopsia y el IVAA como herramientas para aumentar la certeza diagnóstica.

La presente investigación se propone determinar que tan certero es el diagnóstico de las lesiones cervicales obtenidas mediante estudios citológico y correlacionarlos con estudios clínicos e histopatológicos en el departamento de patología del hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo comprendido de octubre 2013-septiembre 2014, con el fin de brindar aportes que contribuyan al mejoramiento del sistema de prevención y detección oportuna de CACU.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la correlación clínica y citohistopatológico en el diagnóstico de lesiones pre malignas y malignas de cérvix, en el hospital Roberto calderón Gutiérrez, en el período de octubre 2.013 a septiembre 2,014?.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la correlación clínico y citohistopatológico en el diagnóstico de lesiones pre malignas y malignas de cérvix, en el hospital Roberto calderón Gutiérrez, en el periodo de octubre 2.013 a septiembre 2,014.

Objetivos específicos

1. Describir las características ginecoobstétricas de las pacientes con lesiones de cérvix.
2. Conocer los hallazgos clínicos (colposcòpicos, IVAA) en las pacientes.
3. Conocer el diagnóstico citológico e histológico de las pacientes.
4. Determinar la correlación entre los hallazgos histológicos, citológicos, colposcòpicos y de IVAA en las pacientes en estudio.

MARCO TEÓRICO

Incidencia y mortalidad por cáncer del cuello uterino en América Latina

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres en el mundo con 86% de los casos y 88% de las muertes en países en vías de desarrollo y es la causa más importante de años de vida perdidos (por cáncer) entre las mujeres de América Latina y el Caribe,⁹ donde se concentra 13% de los casos y 12% de las muertes que ocurren anualmente en el mundo. Si no se mejoran los programas de prevención, se ha estimado que el número de casos de cáncer de cuello uterino se incrementará en la región de 68000 en el año 2008 a 126000 en el año 2025, simplemente por el crecimiento y envejecimiento de la población.[1, 18-23]

El cáncer de cuello uterino constituye uno de los ejemplos claros de inequidad en salud y la carga de la enfermedad difiere ampliamente entre países y en regiones dentro de los mismos. Así, el problema es más grave en Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia, donde las tasas de incidencia son superiores a 35 por 100000, mientras que en Puerto Rico es tan sólo de 7.5 , la mitad de la tasa global mundial (15.3). [1, 18-23]

Igualmente, la mortalidad es mayor en regiones con deficientes condiciones sociales y económicas, como los extremos norte y sur de Argentina, algunas zonas centrales de Colombia y el sur de Chile. Otro tanto sucede en el sur de México. Los datos disponibles sobre tendencias de la incidencia muestran una reducción en Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador y Puerto Rico; no obstante, debe tenerse en cuenta que los registros poblacionales de la región, con excepción de los de Costa Rica y Puerto Rico, cubren áreas urbanas de algunas ciudades y por lo tanto pueden no reflejar la situación general de las áreas con

menor acceso a los servicios de salud que posiblemente tengan una mayor carga de enfermedad. El panorama es distinto cuando se evalúan tendencias en la mortalidad por cáncer de cuello uterino. Puerto Rico es el único país que ha mantenido una tasa por debajo de cuatro muertes por 100000 desde los años setenta. Chile, Costa Rica, México y Colombia muestran reducciones significativas pero aún tienen tasas de mortalidad sobre 5 por 100000, y países que ya tenían tasas de mortalidad por debajo de 10 por 100000 en los setenta como Cuba, Argentina, Brasil y Uruguay, no han logrado mayor descenso en el riesgo de muerte por cáncer de cuello uterino. [1, 18-23]

Las limitaciones de la cobertura de los registros, las deficiencias en los sistemas de estadísticas vitales y la carencia de información sobre el estadio de los tumores invasores al momento del diagnóstico no permiten valorar si los programas de tamización han tenido un efecto real o si la reducción de las tasas de cáncer de cuello uterino se debe a mejoras sociales y/o a la disminución de las tasas de natalidad. A pesar de la deficiencia de los datos mencionados anteriormente, la razón mortalidad-incidencia (M/I) puede ser utilizada como indicador indirecto del desempeño del tamizaje y los servicios de salud en el control del cáncer de cuello uterino.. En el extremo superior se encuentra Haití con una razón de 0.63, que refleja la carencia o pobre eficacia del programa de tamizaje, mientras que en el extremo inferior están Cuba, Costa Rica, Puerto Rico y La Martinica con razones M/I por debajo de 0.40, reflejando posiblemente un acceso a los servicios de salud más eficiente al ser países más pequeños.[1, 18-23].

FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO Y LESIONES PREMALIGNAS.

El cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas se comportan como una enfermedad de transmisión sexual, asociada especialmente a la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

Infección por VPH

El VPH es el principal factor de riesgo asociado con cáncer de cuello uterino y sus precursores. En la actualidad es considerado como virtualmente necesario pero no suficiente como agente causal. El virus produce una infección selectiva del epitelio de la piel y de la mucosa genital. Estas infecciones pueden ser asintomáticas o estar asociadas con una variedad de neoplasias benignas y malignas.

Hasta hace algunos años había muy pocos estudios de prevalencia y, menos aún, de la incidencia de esta infección en poblaciones definidas. La infección con VPH se asociaba principalmente con verrugas vulgares y plantares, de frecuente aparición en adultos jóvenes y niños. En adultos se observaba en lesiones anogenitales por el condiloma acuminado, una de las infecciones más comunes de transmisión sexual. La infección por VPH en el cuello uterino puede producir anomalías en las células escamosas que son detectadas más frecuentemente por la prueba de tamizaje de Papanicolaou, como coilocitos, aunque pueden recuperarse por técnicas de biología molecular en biopsias, muestras de citología, cepillado vulvar y hasta orina. La mayoría de las infecciones genitales por VPH son transmitidas por contacto sexual directo sin que haya evidencia de lesiones. El hombre cursa como portador asintomático. A mediados de los años setenta, Zur Hausen sugirió el papel del VPH como candidato probable en la génesis de las neoplasias del sistema genital. En la última década se ha publicado una serie de artículos que mencionan la presencia de VPH intranuclear en aquellas células del cuello uterino con lesión intraepitelial y cáncer. Más del 95% de los casos de cáncer de cuello uterino contienen DNA de uno o más de los serotipos de alto riesgo o VPH oncogénico, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, frente al 5-10% de los especímenes de mujeres control. En Colombia la prevalencia de VPH en mujeres sin lesiones malignas ni premalignas es del 14,8%; el 9% de las mujeres tiene tipos de alto riesgo. Aunque esta cifra es alta, no lo es tanto como en Brasil, donde alcanza el 27%.

El ADN del VPH también está presente en las lesiones intraepiteliales; si estas contienen el ADN de oncogenes de alto riesgo son más propensas a progresar a las lesiones avanzadas.^{29, 31} Ho y cols. Consideran que las mujeres con tipos de alto riesgo tienen hasta 37 veces más de posibilidades de presentar una citología anormal.

Numerosos estudios epidemiológicos han confirmado la relación entre la infección por VPH, con o sin cofactores, y el desarrollo del cáncer de cuello uterino, a pesar que la mayoría de las infecciones cervicales son autolimitadas. El papel que desempeña el VPH tiene que ver con los genes precoces (E1 a E7) y tardíos (L1 y L2) que tiene el virus. La integración normalmente ocurre entre el E1/E2, produciendo una alteración de la integridad y la expresión génica. Estos fragmentos codifican proteínas de unión al ADN que regulan la transcripción y la replicación viral. En los serotipos de VPH 16 y 18, la proteína E2 reprime el promotor a través del cual se transcriben los genes E6 y E7. A causa de la integración los genes E6 y E7 se expresan en el cáncer positivo para VPH. Parece que los únicos factores virales necesarios para la inmortalidad de las células epiteliales genitales humanas son los E6 y E7. Además, estas dos oncoproteínas forman complejos con otras proteínas reguladoras de las células (la P53 y pRB) que producen degradación rápida de la P53 e impiden, por tanto, su función normal en respuesta al daño del ADN inducido por otros factores. Normalmente niveles elevados de P53 pueden producir la detención del crecimiento celular, permitiendo la reparación del ADN o la apoptosis.

Se considera que en promedio deben transcurrir catorce años para que una neoinfección conduzca a la manifestación neoplásica más primaria, sin que se haya podido demostrar sin lugar a dudas si lo crítico es el tamaño de la carga viral o la persistencia de la infección.⁽⁴¹⁾

Muchos autores han mostrado la asociación entre la presencia de ciertos subtipos de VPH y el pronóstico. Barnes y cols. Mostraron que el VPH-18 es asociado a cánceres pobremente diferenciados histológicamente y alta incidencia de metástasis, por su parte Walker reporta que el VPH-8 es asociado a cáncer

recurrente. El VPH-16 se ha asociado a tumores queratinizantes de células grandes, y estos tumores tienden a recurrir. Lombard demostró que los tumores asociados a VPH-18 tienen un riesgo de 2.4 veces más alto de muerte y en pacientes con tumor asociado a VPH-16 hasta de 4.4 veces más alto que en pacientes con tumores asociados a otro tipo de virus.

Otra observación importante es que un gran porcentaje de mujeres infectadas con VPH nunca desarrollan carcinoma invasor, esto sugiere que la pre invasión con células neoplásicas puede ser eliminada por el sistema inmune. Se ha sugerido la importancia del sistema inmune intacto en la limitación de la progresión de la infección por VPH a cáncer invasor en la población sana.

Se han desarrollado vacunas en los años recientes para prevenir la infección por VPH, contra los subtipos de alto riesgo, que inducen una respuesta inmune antes de la infección con VPH. Es ideal administrarla antes de la infección; sin embargo, también se puede administrar a personas que han contraído la infección, ya que esto evita la infección por otros subtipos. La vacuna es aprobada por la FDA para su administración en mujeres entre los nueve y 26 años.

Desarrollo de enfermedad cervical después de infección por VPH.

La incidencia acumulativa de anormalidades citológicas menores en mujeres infectadas por VPH con citología inicial normal es del 25-50% dentro de 1-2 años. Los factores de riesgo para VPH persistente y el posterior desarrollo de LEIGE no están aun bien caracterizados; sin embargo el tipo de VPH es claramente importante. Las infecciones por VPH 16 son especialmente oncogénicas y el riesgo acumulativo para LEIGE se aproxima a 40% en mujeres con infección VPH persistente por 3-5 años. El riesgo para LEIGE se incrementa para mujeres que son infectadas con múltiples tipos de VPH, pero esto puede reflejar la suma de los riesgos para cada tipo individual.

A la luz de nuestro entendimiento actual de la patogénesis del LEI, podría esperarse LEIGE, frecuentemente de origen multicelular, dado que se desarrolla

dentro de un campo de epitelio infectado de manera latente y frecuentemente esta asociado con múltiples tipos de VPH. En contraste, LEIBG esta típicamente asociado con solo un tipo individual de VPH, es frecuentemente aneuploide y puede contener ADN de VPH integrado. Estudios que han utilizado método PCR han mostrado que LEI puede ser monoclonal y policlonal.

No existe opinión unánime sobre el origen célula de LEI. Tres sitios celulares de origen han sido propuestos: células basales del epitelio escamoso del portio, células basales del epitelio de la zona de transformación y células de reserva del endocérvix. La mayoría de LEI comienza en la unión escamocolumnar de la zona de transformación con un borde de la lesión bordeando el epitelio columnar endocervical. Solo aproximadamente 10% de las LEI involucra canal endocervical sin involucrar la unión escamocolumnar. En general, la porción de LEI en la superficie del portio exocervical es de bajo grado, mientras que la porción de LEI que se extiende en el canal endocervical es de grado elevado.

El desarrollo posterior de cáncer cervical invasivo en mujeres infectadas persistentemente parece tomar una década o más dado que la prevalencia máxima de infección por VPH en la población está en la adolescencia tardía en 20 años iniciales, mientras que la incidencia de cáncer en poblaciones no rastreadas se estabiliza de 33-35 años de edad.(41)

Características de la conducta sexual

Número de compañeros sexuales.

Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales.

Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH. Por ejemplo, las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sea permanente u ocasional.

Edad del primer coito.

El inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estas. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años.

Características del compañero sexual.

Cada vez hay más datos que sugieren que una mujer puede correr mayor riesgo debido a las características de su compañero sexual, aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros; de hecho, la historia sexual de su compañero podría ser tan importante como la propia.

En un estudio realizado se encontró que los maridos de las mujeres que integraban el grupo de casos con cáncer habían tenido mayor número de compañeras sexuales que los maridos de las mujeres pertenecientes al grupo control; de la misma forma se halló que habían tenido la primera relación sexual a edad más precoz y mostraban una historia mayor de enfermedades venéreas. Otras características que presentaban con mayor frecuencia eran más cantidad de visitas a prostitutas y el hábito de fumar.

Además de lo anterior, una mujer tiene alto riesgo de lesión intraepitelial si sus compañeros sexuales tienen antecedentes de cáncer de pene, y factores de riesgo para cáncer de cuello, este estuvo casado con una mujer que presentó neoplasia cervical, visita frecuentemente a prostitutas y nunca utiliza condón.

Enfermedades de transmisión sexual.

Se ha demostrado la asociación de cáncer de cuello uterino con enfermedades de transmisión sexual tipo sífilis o blenorragia, así como historia de infección a repetición del aparato genital; sin embargo, no se ha demostrado relación con antecedentes de infección por *Chlamydia trachomatis* o herpes simplex. En un estudio realizado en tres países se encontró asociación entre infección por VPH y *C. trachomatis* en Colombia y España, pero no en Brasil, mientras que otros estudios han asociado la infección del serotipo G de esta bacteria con el virus.

Adicionalmente, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) facilita el desarrollo de la neoplasia, con un aumento del riesgo de cáncer entre las infectadas por el VIH de hasta 3,2 veces el riesgo de las mujeres sin VIH.

Factores relacionados con la reproducción:

Paridad

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces. A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH; sin embargo, al revisar la extensa literatura al respecto podemos concluir que estos estudios en su mayoría son bastante contradictorios.

Edad del primer parto.

Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino.

Partos vaginales.

Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que sólo tuvieron partos por

cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido.

Tabaquismo.

Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman. Como si fuera poco, se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras; con todo, estudios de gran envergadura no soportan claramente la asociación directa entre tabaquismo y el cáncer del cuello uterino.

Métodos anticonceptivos

Anticonceptivos orales.

Aunque controvertido, se cree que su uso prolongado se asocia con mayor riesgo de lesión intraepitelial. Sin embargo, es mucho mayor la probabilidad de un embarazo indeseado cuando éstos se dejan de tomar, que el riesgo de aparición potencial de la neoplasia cervical. En un estudio multicéntrico realizado por la IARC, encontró que el uso de anticonceptivos orales por menos de cinco años no se relacionaba con la presencia de cáncer de cuello uterino. El riesgo aumentó

para las paciente que los usaban entre cinco y diez o más años (OR = 0,77; IC 95% 0,46 a 1,29).

La evidencia para la asociación entre el cáncer de cuello uterino y los anticonceptivos orales u otras hormonas anticonceptivas no es completamente consistente. Varios estudios han investigado a positivas para VPH sin encontrar asociación con este factor. Se plantea que esta asociación con el cáncer tiene probablemente más una relación con el comportamiento sexual que por efecto directo; se ha visto que las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por menos de cinco años tienen el mismo riesgo que aquellas que nunca los han utilizado, pero puede subir hasta cuatro veces cuando el uso es mayor de diez años.

Factores asociados con la calidad de la atención

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad previsible cuando su diagnóstico es oportuno y se realiza un tratamiento adecuado de las lesiones premalignas. En países desarrollados donde hay amplia cobertura, el 80% de los casos de lesiones que afectan el cuello uterino son detectados como neoplasia intraepitelial, lo cual sugiere que existen elevados estándares de calidad en los programas de detección temprana. De ahí la importancia de estos programas en la disminución del cáncer de cuello uterino en países nórdicos como Canadá y Estados Unidos.

Cuadro I. Factores de riesgo para desarrollar CaCU.

- Mujeres de 25 a 64 años de edad.
- Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años.
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- Infección cérvico vaginal por virus del papiloma humano.
- Múltiples parejas sexuales (del hombre y de la mujer).
- Tabaquismo.
- Desnutrición.
- Deficiencia de antioxidantes.
- Pacientes con inmunodeficiencias.
- Nunca haberse practicado el estudio citológico.

METODOS DIAGNOSTICOS.

1. Citología Cervical (Papanicolaou):

El citodiagnóstico tiene por objeto interpretar las lesiones presentes sobre células descamadas libremente de las superficies epiteliales, su principal ventaja sobre la biopsia es la posibilidad de realizar un muestreo de la lesión mucho más amplio y reiterado, de manera que permite dar un seguimiento dinámico de la conducta biológica de las lesiones. Desde el punto de vista técnico, el diagnóstico citológico es simple, rápido, poco agresivo y de bajo costo, por lo que permite detectar en poco tiempo la mayor parte de las lesiones, sobre todo las de carácter tumoral o Preneoplásico. Para proporcionar la interpretación más precisa y útil de la muestra, es importante enumerar algunos datos de la paciente como edad, última menstruación, tipo de anticonceptivos (si emplea alguno) y diagnósticos o tratamientos previos, por ejemplo biopsia o radioterapia. La muestra se obtiene del endocérvix y exocérvix, otro procedimiento es la triple muestra, se obtiene material del fondo de saco vaginal posterior, además del endo y exocérvix.

INDICACIONES PARA EL TAMIZAJE (PAP).

- Mujer de 21 a 65 años con actividad sexual previa o actual.
- Mayores de 65 años que no tienen citología reciente.
- Menores de 21 años con historia clínica de riesgo.
- Toda mujer embarazada.

Por lo tanto los casos en que la citología reporta alteración idealmente

deben ser referidos para evaluación por el médico ginecólogo/a, quien

derivará al nivel necesario para su evaluación colposcópica, como son:

- ASC-H
- ASC-US Persistentes
- LIE de Bajo Grado
- LIE de Alto Grado
- Carcinoma de Células Escamosas
- AGC
- Inflamación Severa Persistente
- Sospecha Clínica de Malignidad aun cuando la citología sea negativo.

Frecuencia de la Prueba

La toma de la citología Cervicouterino debe realizarse en el esquema 1-1-1-3 (anual consecutiva por tres años y luego continua cada tres años de la última); esto significa que si el resultado de la primera citología es normal, se realiza una segunda citología al año y luego una tercer citología para eliminar los posibles falsos negativos, si esta tercera citología es normal se debe citar a la usuaria para otra citología en tres años y mantener esta periodicidad, en tanto el resultado de la citología continúe negativo. En los casos en que la última citología haya sido tomada hace más de tres años se debe reiniciar el esquema 1-1-1-3. Las usuarias

con resultados positivos a procesos inflamatorios severos deberá continuar on exámenes anuales.

2- Colposcopia:

Mediante la colposcopia se puede observar el cuello en plena luz con aumento de 10 a 40 X .Después de obtener muestras para citología, puede limpiarse el cuello con un hisopo de algodón, enfocarse el colposcopio y estudiar cuidadosamente todo el cuello, primero con iluminación normal, luego con filtro verde para mejorar la visualidad de las imágenes vasculares. El principal inconveniente de la colposcopia es que sólo permite examinar la parte visible del cuello, por lo tanto, si no puede visualizarse la unión escamo-columnar, el examen colposcópico es poco satisfactorio y hay que fiar sólo en la citología. Por colposcopia suele poderse localizar la zona sospechosa, valorar sus dimensiones y su gravedad, y tomar biopsia directa para establecer el diagnóstico histológico.

Con el colposcopio se realiza una visión frontal de la superficie del cuello a un aumento que oscila en general entre 10 y 20 veces, lo que permite apreciar con detalle:

- La disposición de su superficie
- Su color.
- La imagen que se dibuja en ella.
- El aspecto y distribución de los vasos.

Las indicaciones para colposcopia son:

- Todo caso de citología cervical anormal, independientemente de la edad, paridad y actividad sexual de la paciente.
- Toda lesión cervical, vulvar o vaginal sospechosa independientemente del resultado citológico.
- Toda lesión cervical previamente tratada para elaborar el resultado final.

CLASIFICACION COLPOSCÓPICA.

I. Hallazgos colposcòpicos normales

Epitelio escamoso original.

Epitelio Columnar.

Zona de transformación.

II. Hallazgos colposcòpicos anormales

Epitelio acetoblanco plano

Epitelio acetoblanco denso*

Mosaico fino

Mosaico grosero*

Punteado fino

Punteado grosero*

Parcialmente positivo al Yodo

Yodo negativo*

Vasos atípicos*

III. Características colposcòpicas sugestivas de cáncer invasivo

Vasos atípicos.

Distancia intercapilar aumentada.

Áreas erosivas.

Superficie sobre elevada e irregular.

Imagen atípica, extensa y compleja.

Afectación del endocérnix.

VI. Colposcopia insatisfactoria

Unión escamoso-columnar no visible

Asociación con inflamación o atrofia severas, trauma

Cuello no visible

VII. Hallazgos misceláneos

Condiloma.

Queratosis.

Erosión.

Inflamación.

Atrofia.

Deciduosidad.

Pólipos

* Cambios mayores.

Visualización con ácido acético (IVAA)

No existen síntomas específicos ni signos visibles que indiquen la presencia de una NIC, sin embargo se puede sospechar la presencia de dichas lesiones, con la detección a simple vista de zonas bien delimitadas acetoblancas, cercanas o contiguas a la unión escamocilíndrica, en la zona de transformación tras la aplicación de ácido acético al 5%.

Hay dos clases de pruebas visuales para identificar las lesiones cervicales precancerosas. En la Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA), a veces denominada Inspección Visual Directa (IVD), las lesiones pre cancerosas adoptan temporalmente un tono blanco después de aplicar el ácido acético. Al igual que la citología cervico uterina y la prueba de ADN del VPH, la inspección visual con ácido acético implica la exploración con espejito y la exposición del cuello uterino y del orificio cervical.

La inspección visual con ácido acético puede llevarse a cabo en una gama amplia de entornos, no requiere el procesamiento de un laboratorio, los resultados son inmediatos y se puede proporcionar tratamiento en la misma visita. Dada la naturaleza subjetiva de la evaluación visual, es importante estandarizar las definiciones para las pruebas positivas y negativas (Denny et al 2002).

La visualización con ácido acético consiste en aplicar ácido acético al 5% generalmente con un aplicador de algodón (torundas de algodón sostenidas con una pinza de anillos, o hisopos rectales grandes o pequeños) o con un rociador pequeño 1cc de ácido acético y esperar 2 minutos para notar los cambios. La solución coagula y despeja el moco causa una precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas. Por tal razón, el efecto del ácido acético depende de la cantidad de proteínas nucleares y citoqueratinas presentes en el epitelio. Cuando se aplica ácido acético al epitelio escamoso normal, ocurre poca coagulación en la capa de células superficiales, donde los núcleos son escasos. Aunque las células más profundas contienen más proteínas nucleares, el ácido acético no penetra lo suficiente y, en consecuencia, la precipitación resultante no logra opacar el color del estroma subyacente.

Las zonas de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) experimentan una coagulación máxima debido a su mayor contenido de proteínas nucleares e impiden el paso de la luz a través del epitelio. Como resultado, el patrón vascular subepitelial queda oculto y se vuelve difícil de ver, al tiempo que el epitelio toma un color blanco. Esta reacción se denomina acetoblanqueo y produce un efecto perceptible que contrasta con el color rosado del epitelio escamoso normal circundante, un efecto que comúnmente se distingue a simple vista.

En casos de NIC de bajo grado, el ácido acético debe penetrar hasta el tercio más profundo del epitelio (donde se ubica la mayoría de las células anormales, con una alta densidad nuclear). Así pues, la aparición de la acetoblancura se demora y es menos intensa por la menor cantidad de proteínas nucleares, en comparación con las zonas con NIC de alto grado o cáncer invasor preclínico. Las zonas con NIC de alto grado y cáncer invasor se tornan densamente blancas y opacas inmediatamente después de la aplicación del ácido acético, debido a su mayor concentración de proteínas nucleares anormales y a la presencia de un gran número de células displásicas en las capas superficiales del epitelio. La apariencia acetoblanca no es exclusiva de la NIC y el cáncer en estadios iniciales. También se observa en otras situaciones en las cuales hay más proteína nuclear, por ejemplo, en la metaplasia escamosa inmadura, la zona de transformación

congénita, el epitelio que está en regeneración y cicatrización (asociado con inflamación), la leucoplasia (hiperqueratosis) y el condiloma.

Si bien el epitelio acetoblanco asociado con la NIC y el cáncer invasor preclínico en estadios iniciales es más denso, grueso y opaco, con bordes bien delimitados respecto del epitelio normal circundante, el acetoblanqueo que se presenta en la metaplasia escamosa inmadura y el epitelio en regeneración es menos pálido, delgado, a menudo translúcido y con una distribución difusa, sin bordes bien definidos.

El acetoblanqueo debido a inflamación y cicatrización por lo común se distribuye de manera amplia en el cuello uterino y no se limita a la zona de transformación. Los cambios acetoblanco asociados con metaplasia inmadura y cambios inflamatorios desaparecen rápidamente, casi siempre entre 30 y 60 segundos. El acetoblanqueo asociado con NIC y cáncer invasor aparece de inmediato y persiste durante más de un minuto. El efecto del ácido acético desaparece mucho más lentamente en las lesiones de NIC de alto grado y cáncer invasor preclínico en estadios iniciales que en las lesiones de bajo grado, la metaplasia inmadura y los cambios sub clínicos debidos al VPH (cruz, 2.010).

La inspección visual del cuello uterino, con el uso de ácido acético o solución yodada de Lugol para hacer visibles las lesiones precancerosas sin necesidad de aumento, permite trasladar la identificación de dichas alteraciones del laboratorio al consultorio. Estos procedimientos eliminan la necesidad de utilizar laboratorios y transportar las muestras, requieren muy poco equipo y proporcionan a las mujeres los resultados de las pruebas de forma inmediata. Una variedad de profesionales de la salud, médicos, enfermeras o matronas profesionales, puede realizar eficazmente el procedimiento, siempre que reciban una capacitación y supervisión adecuadas. Como prueba de tamizaje, la inspección visual con ácido acético proporciona resultados de una calidad igual o superior a los de la citología vaginal para identificar con exactitud las lesiones precancerosas. Esto ha quedado demostrado en diversos estudios donde médicos capacitados y proveedores de nivel medio identificaron correctamente entre un 45 y un 79% de las mujeres con

alto riesgo de padecer cáncer cervicouterino. En comparación, la sensibilidad de la citología vaginal se ha situado entre un 47 y un 62%.

Sin embargo, es necesario resaltar que la citología vaginal proporciona una especificidad mayor que la inspección visual. Como sucede con la citología vaginal, una de las limitaciones de la inspección visual es que los resultados dependen en gran medida de la exactitud de la interpretación individual. Por ello la capacitación inicial y el Control continuo de la calidad tienen una gran importancia.

La inspección visual puede ofrecer ventajas importantes sobre la prueba de Papanicolaou en entornos de escasos recursos, permitiendo una mayor cobertura del tamizaje, un mejor seguimiento de la atención y una mayor calidad del programa en general. Dado que se necesita menos personal especializado y menos infraestructura, capacitación y equipos, los sistemas de salud pública pueden ofrecer el tamizaje de cáncer cervicouterino en un mayor número de centros de atención sanitaria remotos (y menos dotados) que pueden lograr una cobertura mayor cuando utilizan este método. Además, los proveedores pueden comunicar los resultados de la inspección visual de forma inmediata a las pacientes, lo que les permite examinar y tratar a las mujeres en una misma consulta. De este modo se reduce el número de mujeres que dejan de recibir tratamiento porque no les es posible regresar al consultorio en otro momento. Así, en un proyecto de tamizaje y tratamiento realizado en Perú, por Ejemplo, solo un 9% de las mujeres que dieron positivo en el tamizaje no recibieron tratamiento con el enfoque de una única consulta, en comparación con un 44% de las mujeres que no recibieron tratamiento en el modelo de varias consultas.

La inspección visual con ácido acético y la crioterapia se han combinado con éxito. La crioterapia es una técnica para el tratamiento de las lesiones cervicouterinas relativamente sencilla y de bajo coste que puede ser realizada tanto por médicos de atención primaria como por profesionales de nivel medio.

La inspección visual muestra una sensibilidad similar a la de la citología (ligeramente mayor para IVL) pero una menor especificidad.⁴⁷ La utilidad de la

técnica no radica entonces en su capacidad predictiva sino en: a) la posibilidad de ser realizada por personal de salud no médico y, b) la obtención de un resultado inmediato que permite ligarla al tratamiento en la misma visita; así, se facilita el acceso en regiones con difícil adherencia de las mujeres a un programa regular de tamizaje. En efecto, la alternativa de tamizar con IVAA y tratar sin métodos diagnósticos demostró una reducción de la mortalidad de 35% en seis años en un ensayo clínico realizado en la India.⁴⁸ Sin embargo, este resultado no se repitió en un segundo estudio por el mismo grupo⁴⁹ donde no se redujo la mortalidad con una única ronda de tamizaje con IVAA. Los autores no encontraron una explicación definitiva para esta discrepancia pero sugirieron que podía atribuirse a una tasa de tratamiento de mujeres IVAA positivas menor a la del primer estudio, que a su vez se puede asociar con una población blanco de menor riesgo y con menor incidencia de cáncer.²⁹ Aún con estos resultados contradictorios, el IVAA ofrece un resultado inmediato y se puede incorporar en esquemas de tamizar y tratar con crioterapia, esquema que puede producir una disminución significativa del número de mujeres que no retornan al servicio de salud y no son tratadas oportunamente. Pero también hay que considerar el posible incremento de la tasa de sobre tratamiento, especialmente en mujeres en edad fértil, asociado a la baja especificidad del IVAA.

Procedimiento de Inspección Visual

Al realizar la IVAA, se aplica una solución de ácido acético al cérvix. Esta solución permite al examinador observar cambios que ocurren en las células que cubren el cérvix (células epiteliales) por medio de la reacción “coagulación Proteica”. Que se traduce en una reacción acetoblanca.

Se recomienda que el tamizaje de cáncer de cérvix para toda mujer entre los 25 y 54 años, el tamizaje debe realizarse entre los 10 a 20 años antes. Este debe enfocarse, sobre todo a aquellas mujeres que presenten uno o más factores de riesgo. Ya que es más probable encontrar una lesión invasiva o pre invasiva en ellas. Las probabilidades de encontrar una lesión, son mayores, por lo que se

mejora el costo efectividad del tamizaje, y se disminuye el riesgo para dar un tratamiento innecesario.

A continuación se presentan los pasos que deben efectuarse en la evaluación de la paciente.

Preparación de la paciente

Paso 1 Dialogue el procedimiento con la mujer. Explíquelo porque se recomienda la prueba y lo que sucederá durante el examen. También mencione el resultado más probable, así como el seguimiento o tratamiento que podría requerirse.

Paso 2 Asegure la disponibilidad de todos los instrumentos y materiales que necesitara. Pruebe la fuente de luz. Ingrese a la paciente al área de examen. Pídale que vacíe la vejiga. Pídale que remueva su ropa interior como mínimo, respetando su pudor.

Paso 3 Ayude a la mujer a posicionarse en la camilla y cúbrala para el examen Pélvico.

Paso 4 Lave sus manos completamente con agua y jabón o con gel alcohol y seque con una toalla limpia o seque al aire. Palpe el abdomen.

Paso 5 Colóquese un par de guantes descartables nuevos o estériles que han sido desinfectados en ambas manos.

Paso 6 Arregle los instrumentos en un bandeja, si no lo ha hecho previamente.

Realización de la Inspección Visual

Paso 1 Inspeccione los genitales externos y busque descarga en la apertura uretral. Advértale a la mujer que se le introducirá el espejulo, por lo que podría sentir presión.n

Paso 2 Inserte suavemente el espejulo y abra suavemente las hojas para revelar el cérvix. Ajuste el espejulo para poder visualizar todo el cérvix. Esto puede ser difícil cuando el cérvix es muy grande o extremadamente anterior o posterior. Puede ser necesario usar un algodón o gasa, espátula u otro instrumento o empujar suavemente el cérvix arriba o abajo, hasta la vista.

Paso 3 Cuando se puede ver el cérvix totalmente, fije las hojas del especulo en posición abierta para que permanezca en su lugar.

Paso 4 Ajuste la fuente de luz para poder visualizar el cérvix en su totalidad.

so 5 Mire el Cérvix y busque evidencia de infección (cervicitis) como una secreción blanquecina purulenta, ectopia (ectropión), quistes de Naboth, úlceras o lesiones en “fresa” (infección de tricomonas).

Paso 6 Use un algodón o gasa limpia para remover cualquier descarga, Sangre o moco del cérvix.

Paso 7 Identifique el orificio cervical y la unión escamocolumnar alrededor.

Paso 8 Remoje en solución de ácido acético diluida, una gasa o algodón lo suficientemente grande que cubra el cérvix totalmente. Si es necesario, utilice algodones limpios para repetir las aplicaciones de ácido acético hasta que el cérvix está totalmente cubierto.

Paso 9 Espere un minuto para que se absorba el ácido acético y aparezca una reacción acetoblanca en caso de ser positiva,

Paso 10 Inspeccione la UEC cuidadosamente, Descarte sangrado del cérvix, busque cualquier placa blanquecina engrosada y elevada o epitelio acetoblanco. **Debe visualizarse la UEC en su totalidad para determinar si el cérvix es normal o anormal.**

Paso 11 Según sea necesario, replique el ácido acético con una gasa o algodón limpio para remover moco o sangre que haya aparecido. Durante la inspección y que pueda oscurecer la visibilidad.

Paso 12 Cuando haya completado la inspección, use una gasa para remover cualquier ácido acético que haya quedado en el cérvix o vagina.

Paso 13 Remueva el espéculo de manera suave. Si el examen es negativo Coloque el especulo en una solución de cloro al 0.5% durante 10 minutos para descontaminación. Si el examen es positivo y usted se encuentra en un servicio que cuente con equipo para efectuar tratamiento inmediato, coloque el espéculo en la bandeja para poder utilizarlo durante la crioterapia.

Paso 14 Registre los hallazgos de las Inspección Visual en la hoja de Registro, incluyendo cervicitis, ectropión, quistes de naboth, úlceras o cérvix en fresa. Si hay

cambios acetoblanco, registre el examen como anormal dibuje un “mapa” del cérvix y del área afectada en la hoja de registro

3- Biopsia dirigida o selectiva:

Se prefiere obtener una biopsia dirigida con colposcopio cuando el frotis de Papanicolaou es anormal o si hay una lesión cervical perceptible a simple vista o con el colposcopio. El anatomopatólogo sólo puede valorar el material que se le proporciona y es muy importante obtener proporciones adecuadas de tejido, aunque la biopsia en ocasiones resulte técnicamente difícil.

LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX UTERINO.

ANOMALIAS DE CELULAS EPITELIALES.

CELULAS ESCAMOSAS.

Células escamosas atípicas (ASC).

- ❖ **De significado indeterminado (ASC-US)**
- ❖ **No es posible descartar HSIL(ASC-H)**

CELULAS ESCAMOSAS ATIPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US):

Criterios:

- Los núcleos tienen aproximadamente entre dos veces y media y tres veces el tamaño del área del núcleo de una célula escamosa intermedia normal.
- Leve aumento de la relación existente entre el área nuclear y el área citoplasmática.
- Hiperchromasia nuclear mínima e irregularidad de la distribución cromatinica o de la morfología nuclear.

- Anomalías nucleares asociadas a citoplasma eosinofílico denso (paraqueratosis atípica).

CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS, NO ES POSIBLE DESCARTAR HSIL (ASC-H).

Criterios:

- Las células suelen estar aisladas o agrupadas en pequeños fragmentos de menos de 10 células; a veces, en extendidos convencionales, las células pueden observarse en hilera dentro del moco.
- Las células tienen el mismo tamaño que las células metaplásicas y un núcleo que es entre una vez y media y dos veces y media más grande de lo normal.
- La relación N:C puede ser similar a la de HSIL.
- Cuando se contempla la posibilidad de interpretar el extendido como ASC-H o HSI, son signos representativos de HSIL las anomalías nucleares tales como la hiperchromasia, la irregularidad cromatinica y la morfología nuclear anómala con irregularidad focal.

❖ LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL:

- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

❖ LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LISL):

Criterios:

- Las células se observan aisladas o en láminas.
- Los cambios citológicos suelen estar limitados a las células que tienen citoplasma maduro o superficial.

- Las células tienen un tamaño general grande y citoplasma maduro, bastante abundante y bien definido.
- El agrandamiento nuclear que supera el triple del tamaño del área del núcleo de una célula intermedia normal genera un leve aumento de la relación N: C.
- Se observan grados variables de hiperchromasia nuclear acompañadas de variabilidad de tamaño, número y morfología nucleares.
- Es frecuente observar binucleación y multinucleación.
- La cromatina suele ser de distribución uniforme y granular; otra posibilidad es que la cromatina se observa condensada o densamente opaca.

LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (HSIL):

Criterios:

- Los cambios citológicos afectan a células más pequeñas y menos maduras que las lesiones de bajo grado (LSIL).
- Las células pueden estar aisladas, en láminas o en agregados pseudosincitiales.
- Los grupos hiperchromáticos deben ser evaluados minuciosamente.
- El tamaño general de las células es variable: pueden tener desde un tamaño similar al de las observadas en lesiones de bajo grado hasta el tamaño bastante pequeño de las células tipo basal.
- La hiperchromasia nuclear se acompaña de variaciones de tamaño y morfología nuclear.
- El grado de hipertrofia nuclear es más variable que el que se presenta en lesiones de bajo grado.
- Algunas células de HSIL pueden tener el mismo grado de agrandamiento nuclear que las lesiones de bajo grado, pero el área citoplasmática es más pequeña, por lo que aumenta considerablemente la relación N:C. otras células tienen una relación N:C muy alta, pero el tamaño real del núcleo

puede ser considerablemente más pequeño que el núcleo de las células en lesiones de bajo grado . La cromatina puede ser laxa o granular en grumos gruesos y de distribución uniforme.

- El contorno de la membrana nuclear puede ser bastante irregular y suele mostrar indentaciones prominentes o escotaduras.

CARCINOMA ESCAMOSO QUERATINIZANTE.

Criterios.

- Es probable hallar un número relativamente bajo de células, a menudo aisladas y, con menos frecuencia, en conglomerados.
- Es característico la variación considerable de tamaño y morfología celulares, y suelen hallarse células caudadas y fusiformes que a menudo contienen citoplasma eosinofilo denso.
- Los núcleos también pueden tener una variabilidad importante de tamaño, las membranas nucleares pueden tener configuración irregular y es frecuente hallar numerosos núcleos hiper Cromáticos.
- La configuración de la cromatina, cuando es reconocible, es en grumos gruesos y de distribución irregular acompañadas de áreas claras de paracromatina.
- Es probable hallar macronúcleos, pero son menos frecuente que en los carcinomas no queratinizantes de células escamosas.
- Puede hallarse cambios queratósicos asociados (hiperqueratosis o para queratosis pleomorfa), pero su presencia no basta para elaborar la interpretación de carcinoma si no se hallan anomalías nucleares.
- Puede observarse diátesis tumoral, aunque suele ser de menor grado que la asociada a los carcinomas de células escamosas no queratinizantes.

CARCINOMA ESCAMOSO NO QUERATINIZANTE:

Criterios.

- Las células pueden ser aisladas o dispuestas en agregados sincitiales y tener bordes celulares mal definidos.
- Es frecuente que las células sean algo mas pequeña que las de la célula de alto grado, aunque presentan la mayoría de las características de HSIL.
- Los núcleos presentan distribución muy irregular de la cromatina aglutinada en grumos.
- Es frecuente hallar diátesis tumoral compuestos de restos necróticos y sangre hemolisada.
- Además, los tumores de células grandes pueden presentar:
 - Macronucleolos prominentes.
 - Citoplasma basofilo.

Anomalías de células epiteliales.

CELULAS GLNDULARES

- **Atípicas.**
 - Células endocervicales (sin especificar NOS)
 - Células endometriales (sin especificar NOS)
 - Células glandulares (sin especificar, NOS).
- **Atípicas.**
 - Células endocervicales, sugestiva de neoplasia.
 - Células glandulares, sugestiva de neoplasia.
- **Adenocarcinoma endocervical in situ.**
- **Adenocarcinoma.**
 - Endocervical.
 - Endometrial.
 - Extrauterino.ç
 - Sin especificar NOS.

CÉLULAS ENDOCERVICALES ATÍPICAS SIN ESPECIFICAR (NOS).

Criterios:

- Las células están dispuestas en láminas e hileras con cierta agrupación celular y superposición nuclear.
- El agrandamiento nuclear puede desde triplicar hasta quintuplicar el área del núcleo de una célula endocervical normal.
- Se observa algún grado de variación de tamaño y forma celular.
- La hiperchromasia leve es con frecuencia evidente.
- Puede hallarse nucléolos.
- Las figuras mitóticas son infrecuentes.
- El citoplasma puede ser bastante abundante, pero la relación N:C es alta.
- Es frecuente que se puedan reconocer los bordes celulares nítidos.

CÉLULAS ENDOCERVICALES ATÍPICAS, SUGESTIVA DE NEOPLASIA.

Criterios.

- Las células anómalas están dispuestas en láminas e hileras y se observan agrupación y superposición nuclear.
- Grupos celulares anómalos que pueden mostrar formación de rosetas y bordes citoplasmáticos deflecados.
- Los núcleos están agrandados y presentan cierto grado de hiperchromasia.
- Pueden observarse ocasionales figuras mitóticas.
- La relación N:C está aumentada, el citoplasma es escaso y los bordes celulares pueden estar mal definidos.

CELULAS ENDOMETRIALES ATÍPICAS.

Criterios.

- Las células están dispuesta en pequeños grupos, generalmente de 5 a 10 células por grupo. Los núcleos se observan ligeramente aumentados de tamaño en comparación con los de células endometriales normales.
- Es probable hallar hipercromasia leve.
- Puede hallarse pequeños nucléolos.
- El escaso citoplasma a veces es vacuolado.
- Los bordes celulares esta mal definido.

Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).

Criterios.

- Las células están dispuesto en láminas, grupos, hileras o rosetas con núcleos aglomerados y superpuestos, y ausencia de la configuración en panal de abejas. Es infrecuente hallar células anómalas aisladas.
- Algunas células tienen un aspecto cilíndrico definido.
- Los grupos de células tienen empalizado nuclear con prolongaciones citoplasmática y núcleos que sobresalen de la periferia, lo cual les otorga un aspecto desflecado.
- Los núcleos están agrandados, son de tamaño variable, ovalados o elongados y estratificados. Es característico la hipercromasia nuclear con cromatina en grumos de distribución uniforme.
- Los nucléolos generalmente son pequeños o inconspicuos.
- Es frecuente observar mitosis y cuerpos apoptoticos.
- La relación N.C es alta y la cantidad de citoplasma y mucina es menor que las células normales.
- Es característico que el fondo este limpio.
- Pueden hallarse células escamosas anómalas si hay una lesión escamosa coexistente.

TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER CERVICOUTERINO

Clasificación histológica modificada de la organización mundial de la salud de carcinoma invasivo de cérvix.

Carcinoma de células escamosas

carcinoma de células escamosas, microinvasivo (invasión inicial)

El carcinoma de células escamosas invasivo

Queratinizante.

No queratinizante.

Basaloide.

Verrucoso.

Verrugoso.

Papilar.

Escamotransicional.

Carcinoma tipo linfoepitelioma.

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma tipo usual.

Adenocarcinoma mucinoso

Tipo endocervical.

Tipo intestinal

Tipo de anillo de sello

Desviación mínima

villoglandular

Adenocarcinoma endometrioide

Adenocarcinoma de células claras

Adenocarcinoma seroso

Adenocarcinoma mesonéfrico

Otros tumores epiteliales

El carcinoma adenoescamoso.

Variante de células cristalina.

Carcinoma adenoideo quístico.
Carcinoma adenoide basal.
Tumores neuroendocrinos.
Carcinoide.
Carcinoide atípico.
Carcinoma de células pequeñas.
Carcinoma neuroendocrino de células grandes.
Carcinoma indiferenciado.

Presentación clínica

Las neoplasias pre invasivas y la invasión temprana pueden ser asintomáticas, por ello es necesario el tamizaje con evaluación citológica de endocérvix y exocérvix. Algunos síntomas que se pueden presentar son la molestia postcoital, sangrado intermenstrual o postmenopáusico, descarga vaginal con mal olor, dispareunia, dolor pélvico que puede ser ocasionado por contracciones uterinas causadas por la acumulación de sangre menstrual en pacientes con oclusión del canal endocervical. El sangrado crónico leve puede ocasionar anemia en algunas pacientes. Un sangrado mayor raro, pero se puede presentar en estadios avanzados.

Se puede presentar dolor pélvico y edema de extremidades inferiores por oclusión de linfáticos o trombosis venosa de la vena iliaca externa, en casos avanzados, así como problemas con la micción y defecación. Se pueden presentar síntomas relacionados con metástasis a distancia y constitucionales en enfermedad muy avanzada.

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS INVASIVO.

Hallazgos macroscópicos.

La apariencia macroscópica de carcinoma de células escamosas invasivo varía ampliamente. Las lesiones iniciales pueden ser focalmente induradas, ulceradas o

presentarse como áreas granulares, ligeramente elevadas que sangran fácilmente. El examen colposcópico generalmente revela vasos tortuosos, atípicos variando ampliamente en tamaño y configuración. Aproximadamente el 98% de los carcinomas iniciales están localizados dentro de la zona de transformación, con grados variables de invasión en el portio natural vecino. Los tumores más avanzados son endofíticos o exofíticos. Los endofíticos son ulcerados o nodulares tienden a desarrollarse dentro del canal endocervical y frecuentemente invaden profundamente en el estroma cervical para producir un cérvix alargado, duro, en forma de tonel. Las variedades exofíticas de carcinoma cervical tienen una apariencia polipoide o papilar.

Hallazgos microscopicos.

Microscópicamente, el carcinoma de células escamosas invasivo está caracterizado por lenguas o cordones anastomóticos de epitelio neoplásico infiltrando el estroma. Característicamente, el contorno de los nidos y racimos infiltrativos es irregular y desigual. En otros casos, el tumor invade como células individuales o casi completamente reemplaza el estroma con grandes masas de células escamosas neoplásicas. Las células en el centro de los nidos invasores frecuentemente se vuelven necróticas o sufren queratinización extensa. Las células individuales son generalmente poligonales u ovals con citoplasma eosinofílico y membranas celulares prominentes. Los puentes intercelulares pueden o no ser visibles. En algunos casos, los núcleos son relativamente uniformes, mientras que en otros ellos son bastante pleomórficos. En la mayoría de los casos, la cromatina es granular y agrupada y las mitosis, incluyendo las formas anormales son comúnmente encontradas..

Éstos son a su vez clasificados a su vez en queratinizados o no queratinizados. Los carcinomas queratinizados pueden ser bien diferenciados o moderadamente diferenciados y están compuestos de grandes células tumorales. Los carcinomas no queratinizados (carcinomas pobremente diferenciados) pueden ser de tipo de

células grandes o de células pequeñas. Los cánceres verrucosos verdaderos el cérvix son raros

ADENOCARCINOMA ENDOCERVICAL.

El adenocarcinoma cervical muestra una amplia variedad de patrones morfológicos pero más de 75% de los tumores muestran un patrón relativamente similar. La clasificación de la OMS adopto el abordaje tradicional de referirse a estos tumores como carcinomas mucinosos pero dado que ellos tienen poca, si alguna, mucina intracitoplasmática evidente en las coloraciones de H&E, nosotros preferimos la denominación de Adenocarcinoma endocervical tipo usual. El Adenocarcinoma tipo endometriode verdadero es relativamente raro, representando aproximadamente 10% de los adenocarcinomas cervicales. El resto de los adenocarcinomas cervicales comprende un diversos grupo que incluye el Adenocarcinoma mucinoso, del cual existen tres variantes (tipo endocervical, tipo intestinal, y tipo en anillo de sello), adenocarcinoma de desviación mínima, adenocarcinoma velloglandular, carcinoma de células claras, carcinoma seroso, carcinoma mesonéfrico y un numero de variantes poco comunes.

ADENOCARCINOMA TIPO USUAL.

La mayoría de los adenocarcinomas son papilares o polipoides, mientras que algunos son nodulares y pueden ulcerar el cérvix. Algunos son altos en el canal cervical y son por lo tanto muy difíciles de visualizar al examen clínico. Otros infiltran difusamente y agrandan el cérvix, resultando en una configuración en barril. (41)

Hallazgos microscópicos.

Este es, de lejos el tipo histológico más común y aunque tiene una apariencia similar al carcinoma endometriode las glándulas presentan un híbrido de diferenciación endocervical y endometriode. Las células son cilíndricas con núcleos hipercromáticos, alargados que pueden mostrar atipia marcada con pleomorfismo nuclear y cromatina granular. Las células son a menudo estratificadas y contienen citoplasma apical anfófilico o eosinófilico.

Las mitosis que típicamente parecen estar flotando en el citoplasma, son frecuentes como los cuerpos apoptóticos. Las glándulas pueden estar ampliamente espaciadas o densamente dispuestas en un patrón racimoso complejo. Un patrón cribiforme es muy común y las papilas comúnmente se proyectan en las luces glandulares. Los adenocarcinomas del cérvix de tipo usual son clasificados en base a las características arquitectónicas, de una manera similar a la utilizada para los adenocarcinoma endometriales. Los tumores bien diferenciados son definidos como aquellos en que < 10% del volumen tumoral está compuesto de láminas sólidas de células, siendo el resto del tumor glandular; en los tumores moderadamente diferenciados, 11-50% del tumor está compuesto de láminas sólidas de células; y en los tumores pobremente diferenciados > 50% del tumor es sólido. (41)

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio.

Estudio descriptivo de corte transversal.

Área y período de estudio.

Realizado en el departamento de patología del Hospital Dr Roberto calderón.

Se colectó información a partir de hoja de solicitud de estudio y archivos, de pacientes atendidos en el Centro de Salud Pedro Altamirano y cuyas muestras son referidas al Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, durante el 2013 y 2014.

Universo y muestra.

Universo

Pacientes atendidos en el Centro de Salud Pedro Altamirano que se les realiza citología, colposcopia e IVAA y cuyas muestras son referidas al Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, durante el 2014, (242).

Muestra

La definición de la muestra implica la determinación de sus dos componentes principales:

- a. Estimación del tamaño de la muestra necesaria para cumplir el objetivo o contestar la pregunta de investigación.
- b. Establecimiento del procedimiento de selección de la unidades de análisis (técnica de muestro).

Muestra

Se incluyeron 121 pacientes corresponden al 50% del universo, debido a que consideramos hacer un estudio con una muestra significativa.

El tipo de muestreo utilizado fue aleatorio simple por lotería, y este se realizó revisando los resultados en el libro de registro de PAP y biopsia, que consistió en sortear las diferentes unidades de análisis e ir obteniendo al azar las que serán incluidas en la muestra para completar el número requerido.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Paciente atendido con resultados de PAP alterado, en el Centro de Salud Pedro Altamirano durante el período de estudio.
2. Que cuente con reporte de colposcopia
3. Que cuente con reporte de histología
4. Que cuente con reporte de IVAA.
5. Cuenten con los datos completos en los registros.

Criterios de exclusión:

1. Hojas de solicitud de estudios que estén incompletos y que no permitan una adecuada obtención de información
2. Muestra inadecuadas que no permitan una buena evaluación de la situación de los casos.

Técnicas y procedimientos para recolectar la información

Procedimiento para identificar los casos.

Se consulta los libros de estadística y de reportes tanto a nivel del Centro de Salud Pedro Altamirano como a nivel del Hospital Escuela Roberto Calderón.

Ficha de recolección de la información.

Los casos fueron obtenidos del libro de entrada de las citologías del departamento de patología del hospital Dr. Roberto calderón Gutiérrez y de los reportes citológicos según la clasificación de Bethesda realizados desde octubre 2013 o septiembre del 2,014.

Se seleccionaron todas las pacientes a las que se les realizó estudio citológico e histológico del centro de salud Pedro Altamirano y que a dichas pacientes se les realizó IVAA y colposcopia. Se anotó el numero para cada citología, luego se procedió a buscar el resultado de dicha citología en los archivos de resultados en cada caso se anotó el diagnóstico citológico realizado por el patólogo en la ficha de recolección de datos.

Posteriormente se busca también el reporte histológico (biopsia quirúrgica) de cada paciente en estudio plasmándolo en la misma ficha para su correlación.

Dicha ficha de recolección de datos, está conformada además por datos generales del paciente, antecedentes patológicos, historia clínica. Referida por el paciente y consignados en la hoja de solicitud del estudio. La fuente de recolección de la información es secundaria.

La ficha estará dividida en las siguientes secciones:

1. Datos generales
2. Hallazgos citológicos.
3. Hallazgos por colposcopia
4. Hallazgos histológicos
5. Hallazgos de IVAA

Técnicas de procesamiento y análisis de la información

Creación de base de datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento fue introducida en una base de datos utilizando el programa, Epi.info 3.4.1 y Excel.

Estadística descriptiva

Las variables son descritas usando los estadígrafos correspondientes a la naturaleza de la variable de interés (si eran variables categóricas o variables cuantitativas). Se utilizaron tablas de frecuencia y porcentaje y para la correlación de los mismos se usó la correlación lineal de Spearman.

Los resultados de la correlación se clasifican de acuerdo a la siguiente tabla.

Valor	Significado
-1	Correlación negativa grande y perfecta.
-0.9 a 0.99	Correlación negativa muy alta
-0.7 a -0.89	Correlación negativa alta
-0.4 a -0.69	Correlación negativa moderada
-0.2 a -0.39	Correlación negativa baja
-0.01 a -0.19	Correlación negativa muy baja
0	Correlación nula
0.01 a 0.19	Correlación positiva muy baja
0.2 a 0.39	Correlación positiva baja
0.4 a 0.69	Correlación positiva moderada
0.7 a 0.89	Correlación positiva alta
0.9 a 0.99	Correlación positiva muy alta
1	Correlación positiva grande y perfecta

Variables.

A continuación se detallan las variables del estudio según los objetivos.

Para el objetivo N° 1: características gineco-obstétricas de las pacientes con lesiones pre malignas y malignas de cérvix las variables a considerar son: edad, IVSA, métodos de planificación familiar.

Para el objetivo N° 2: Describir los hallazgos clínico (colposcopia y de IVAA en los pacientes)

Para el objetivo N° 3: diagnóstico citológico e histopatológico: Atipia glandular, ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, carcinoma invasores (citológicos) y para histopatológicos LSIL, HSIL, carcinoma invasor, cervicitis.

Para el objetivo N° 4: correlación diagnóstica: si, no, e índice de correlación, utilizando correlación lineal de Spearman.

VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA
EDAD	Es el periodo que ha pasado desde el nacimiento del individuo.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 10 -19 años ➤ 20- 34 años ➤ 35- 49 años ➤ 50 a mas
IVSA	Inicio de la vida sexual activa.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 10-19 años. ➤ 20-34 años. ➤ 35-39 años. ➤ 50-59 años. ➤ 60 o más.
Planificación familiar.	Método usado para prevenir embarazo..	Gestagenos oral. Inyectable. T de cobre. Esterilización quirúrgica. ninguna
DIAGNOSTICO CITOLOGICO	Hallazgos encontrados en la citología de la paciente que orientan al diagnostico de una lesión intraepitelial cervical.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Atipia glandular NOS ➤ ASCUS ➤ LSIL ➤ HSIL ➤ Invasores (escamoso, glandular)
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	Diagnostico al que se llega mediante el examen de la sustancia y función de los tejidos del organismo especialmente de sus	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Condiloma ➤ NIC I ➤ NIC II ➤ NIC III ➤ CIS ➤ Carcinoma

	alteraciones por medio de técnicas histológicas.	<p>epidermoide invasor</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Adenocarcinoma invasor ➤ Inflamación
DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO	Es una prueba que permite ver de forma ampliada la superficie del cuello del útero, sirve para identificar de forma precoz posibles lesiones que son precursoras de un cáncer	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cérvix normal. ➤ Mosaico fino ➤ Mosaico grosero ➤ Punteado fino ➤ Punteado grosero ➤ Vasos atípicos.
DIAGNOSTICO IVAA	Técnica que permite al examinador, observar cambios que ocurren en las células que cubren el cérvix por medio de reacción coagulación proteica.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Positivo ➤ Negativo ➤ Sospecha cáncer.

RESULTADOS Y ANALISIS.

Se encontró en el presente estudio que el grupo etáreo mayormente afectado es entre 20 a 34 años con 59 casos (49%), luego las de 35 a 49 años con 31 casos (26%), seguido de 50 a 59 años con 4 casos (3%).

Estos hallazgos pueden estar en relación al hecho que la mayoría de las mujeres que acuden a las unidades de salud son mujeres en edad fértil y en plena capacidad laboral. Los autores consideran que esto se debe a que son el grupo que esta en plenitud de la actividad sexual y reproductiva y por tanto con mayor exposición del virus del papiloma humano responsable de la mayoría de lesiones intraepiteliales y de cáncer cervicouterino.

Coincidiendo estos resultados con estudios realizados en este hospital donde se encontró que el grupo etareo mayormente afectado fue este mismo en 50%. Ver tabla 1 (anexos).

En cuanto al inicio de vida sexual activa se encontraron las edades de 10 a 19 años, 112 casos (93%), de 20 a 34 años 8 casos (7%) y de 35 a 49 años 1 caso (1%).

Muchos autores reportan que el inicio precoz de la actividad sexual las hace más vulnerables a infecciones por VPH, dado que en adolescentes existe una inmadurez de la zona de transformación.

La infección por el virus papiloma humano hace que el epitelio cervical se exponga por un tiempo mayor a la acción transformante de este virus aumentando el riesgo de provocar lesión cervical. Estudios han demostrado que mientras más precoces se iniciaron las relaciones sexuales mas severa se manifiesta la neoplasia de cérvix, presuntamente por la adquisición de ITS y el trauma del coito sobre el epitelio inmaduro.

Como es de nuestro conocimiento en edades adolescentes existe un déficit inmunológico local, que en conjunto con el resto de los cofactores actúan de manera negativa en el cérvix, y por evolución natural de la enfermedad al llegar a

tercera a cuarta década de vida, puede tener como asiento, una lesión de alto grado en el cuello uterino. Ver tabla 2.

Se demostró que 52 casos(43%), de las mujeres que presentaron algún tipo de lesión cervical no usaban métodos de planificación familiar. Uso de inyectables de 3 meses, 27 casos (22%), esterilización quirúrgica 21 casos(17%), preservativos 9 casos (7%), estrógenos orales 5 casos 4%).

El no uso de métodos de planificación que ocupa un porcentaje importante en nuestro estudio 52 casos (43%), está altamente relacionada, al mayor riesgo de infectarse con el virus del papiloma humano, que es uno de los precursores principales de lesión cervical.

Al igual al no usar métodos de protección sobre todo métodos de barrera , están mayor propenso a contraer infecciones de transmisión sexual. Ver tabla 3.

En cuanto a resultados de colposcopia se encontró que de los 121 casos, 96 casos (79%) eran mosaico grosero, mosaico fino 15 casos (12%), punteado fino 7 casos (6%), vasos atípicos 2 casos(2%), superficie sobre elevada 1 caso(1%)

Estos diagnósticos colposcòpicos no se relacionaron ya que 96 casos (79%), eran mosaico grosero que corresponden según la literatura a lesiones de alto grado, y en este estudio el 60% resultaron ser lesiones de bajo grado.

Esto pudiera ser debido a que el clínico, no hizo una buena clasificación colposcòpicas en las hojas de registros, también podría deberse a la poca destreza en el uso del colposcopio, mala interpretación en los hallazgos visuales, lo que lleva a mala técnica de muestreo.

Como es de nuestro conocimiento la colposcopia en conjunto con los otros exámenes auxiliares, como la citología y las biopsias dirigidas, son útiles en el diagnóstico de lesiones de cuello uterino con eficacia máxima.

Pero en nuestro estudio, no fue una herramienta que se relacionara con el diagnóstico de las lesiones en biopsia, esto pudo deberse a los hallazgos antes mencionado.

Con relación a mosaico fino 15 casos (12%), hubo una buena relación ya que éstas se traducen en lesiones de bajo grado y se diagnosticaron en la biopsia, 13 lesiones de bajo grado y en 2 lesiones de alto grado, en cuanto a punteado fino hubo una menor coincidencia ya que de los 7 casos (6%), 3 fueron lesiones de bajo grado y 4 lesiones de alto grado, este tipo de hallazgo encontrado en este último caso podría verse debido, a una visualización incorrecta por el colposcopista y secundariamente una mala clasificación

Se diagnóstico un caso de superficie sobreelevada en colposcopia, lo cual se relaciona con sospechoso de cáncer y en la biopsia resulto ser cervicitis, pudiendo deberse a una mala clasificación colposcopicamente, probablemente por falta de entrenamiento colposcópico del clínico y mal muestreo, nuevamente

Ver tabla 5.

Según el reporte citológico de 121 muestras analizadas 73 casos (60%) correspondieron a lesiones de bajo grado, ASCUS 20 casos (17%), lesiones de alto grado 20 casos (17%), atipia glandular 3 casos (2%), carcinoma invasor escamoso 2 (2%).

El alto porcentaje encontrado en nuestro estudio de lesiones de bajo grado coincide con todos los estudios realizados, donde este tipo de lesiones siempre constituye la mayoría.

En estudios realizados en este hospital en septiembre 2011 a septiembre 2013, en el cual se diagnosticaron citológicamente lesiones de bajo grado 69 casos para un 49%, menor porcentaje en relación a nuestro estudio que fue el 60%.

No así en el diagnóstico de ASCUS que se diagnosticaron 40 casos (28%), y en nuestro estudio de 20 casos (17%), sin embargo sobrepasa los porcentajes descritos en grandes hospitales donde no excede el 15%. Ver tabla 4.

En cuanto a los diagnósticos histológicos en pacientes con Papanicolaou positivos se encontró que 61 casos(50%) resultaron ser lesiones de bajo grado, lesiones de alto grado 39 casos (32%), cervicitis 18 casos (15%), carcinoma escamoso invasor 3 casos (2%).

Podemos decir que hay una alta relación en cuanto a los diagnósticos citológicos, ya que continúan prevaleciendo las lesiones de bajo grado

Muchas veces estas células están infectadas por el virus del papiloma humano son reconocidas por el sistema inmunitario y son eliminadas. Algunas veces sin embargo, estas células infectadas no son destruidas, lo cual resulta en una infección persistente, que incluso en poco tiempo puede evolucionar a lesiones de mayor grado. Cabe mencionar que los pacientes diagnosticadas histológicamente como cervicitis en los PAP, en su mayoría representaban lesiones de bajo grado incluso de alto grado, pudiendo ser debido a que hubo error diagnóstico en la leída del Papanicolaou, o una inadecuada toma de la muestra, si recordamos incluso la falta de coincidencia con los hallazgos colposcopicos. Ver tabla 6.

En relación a los resultados de IVAA, de los 121 casos de estudios, 118 casos (98%), resultaron ser IVAA positivos, 3 casos (2%) resultaron ser IVAA negativos.

Lo que refleja que la inspección visual asistida con ácido acético, constituye una prueba sencilla y una herramienta importante para detectar las lesiones precancerosas y el cáncer invasor temprano.

Esta nunca debe ser utilizada de manera aislada, tiene que realizarse en conjunto con otras pruebas complementarias como la citología, colposcopia y posteriormente la toma de biopsia.

En nuestro estudio tuvo una buena coincidencia ya que en la mayoría de los casos, resultaron ser positivas en lesiones de bajo grado, seguido por lesiones de alto grado y carcinoma escamoso invasor.

Aunque hubo casos de cervicitis que fueron diagnosticado como IVVA positivo y se trataban de procesos inflamatorios, como ya mencionó anteriormente otros factores pudieron haber contribuido a estos resultados.

Si comparamos los resultados de lesiones de bajo grado (61 casos), en la biopsia con la citología, en esta última, 10 habían sido diagnosticada como ASCUS, 45 lesiones de bajo grado, 3 como lesiones de alto grado, 3 atipia glandular. Estas mismas lesiones de bajo grado en la colposcopia, 13 resultaron mosaico fino, 43 mosaico grosero, 3 punteado fino, 2 vasos atípicos. En relación IVAA 60 fueron positivas y 1 fue negativo.

En nuestro estudio el porcentaje de acierto fue del 90% comparados con estudios realizados en este hospital, el porcentaje para este tipo de lesiones fueron de 78% y 74%. Esto podría estar explicado por la experiencia en el diagnóstico de este tipo de lesiones por los patólogos de esta unidad, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico realizado por PAP y la toma de la biopsia en dependencia del tipo de VPH involucrado, el muestreo en el momento de la toma del PAP, y/o la biopsia entre otros.

En cuanto a las lesiones de alto grado, el diagnóstico por medio de biopsias fueron 39 casos (32%), de los cuales citológicamente 6 fueron diagnosticado como ASCUS, 2 como ASC-H, 15 lesiones de bajo grado, 15 lesiones de alto grado, 1 carcinoma escamoso invasor.

Los hallazgos colposcopicos fueron los siguientes; 2 diagnosticadas como mosaico fino, 33 mosaico grosero, y 4 punteado fino.

Respecto al IVAA 38 casos resultaron como positivo, y un caso IVAA negativo.

Si comparamos en estudios realizados en esta unidad el porcentaje de coincidencia fue del 44.4% y 31.8% .

Nuestro estudio el porcentaje de coincidencia en este tipo de lesiones de alto grado fue del 59%, lo cual es un porcentaje aceptable aunque los resultados no

son similares en la literatura, que establece una mejor correlación cito- histológica, cuando las lesiones son de mayor severidad.

En cuanto a los resultados biopsia- colposcopia en este tipo de lesión se relacionaron muy bien ya que de los 39 casos de lesiones de alto grado se hizo el diagnóstico de mosaico grosero, que es el diagnóstico colposcópico que coincide con lesiones de alto grado. Al igual hubo una excelente relación con los IVAA ya que la mayoría resultaron ser IVAA positivos, lo que refleja que sigue siendo una herramienta útil complementaria.

En cuanto a las biopsias diagnosticadas como carcinoma invasor que fueron 3; citológicamente se diagnosticó uno como lesión de bajo grado, uno como lesión de alto grado y otro como carcinoma escamoso invasor, presentando estas lesiones los siguientes resultados colposcòpicos; 3 casos habían sido diagnosticados como mosaico grosero. Igualmente los 3 casos se diagnosticaron IVAA positivos.

Se encontró poca relación ya que un caso que en biopsia era carcinoma invasor se diagnosticó por citología como lesión de bajo grado, uno lesión de alto grado y un invasor, esto solo puede ser explicado porque hayan presentado dificultad diagnóstica, o mala toma de la muestra de pap y no se tomo las células representativas, además la literatura nos habla que los diagnósticos para lesiones de alto grado son más eficaces por medio de la biopsia ya que la lesión se identifica con más seguridad cuando se muestrea bien la zona de transformación que a veces escapa del muestreo para citología.

En cuanto a los diagnósticos colposcòpico no hubo un buena relación dado que según la colposcopia el cáncer invasor debe verse en colposcopia como lesiones sobreelevadas o áreas erosivas y colposcòpicamente estos casos no se diagnosticaron así, al contrario un caso que en colposcopia fue visto como superficie sobreelevada en biopsia resultó cervicitis, esto podría estar en relación a lo ya mencionado como inadecuada interpretación de los hallazgos colposcòpicos por parte del ginecólogo.

El porcentaje de coincidencia fue del 33.3 %.

Relacionado a la cervicitis 18 casos diagnosticados en biopsia como tal, en citología 4 se diagnosticaron como ASCUS, 1 caso ASC-H, 12 como lesiones de bajo grado, 1 como lesión de alto grado.

Es de nuestro conocimiento que cuando se presentan trastornos inflamatorios citológicamente se pueden ver cambios celulares que pueden llevarnos a un error diagnóstico de lesiones cervicales.

Llama la atención que la mayoría de cervicitis que podrían haber sido diagnosticada como ASCUS en PAP, y que se diagnosticaron como lesiones de bajo grado e incluso de alto grado, que a su vez tenían IVAA positivo y hallazgos colposcopicos indicativo de lesión. Ver tabla 8, 9, 10.

La correlación se realizó entre las variables: resultado de biopsia y de citología, resultado de biopsia y colposcopia y resultado de biopsia con IVAA, los resultados fueron los siguientes.

Correlación entre resultados de citología y resultado de biopsia.

REGRESS Citologia = Biopsia_

Linear Regression

Variable	Coefficient	Std Error	F-test	P-Value
Frecuencia_3_	-0,290	0,260	1,2382	0,346964
CONSTANT	31,849	15,109	4,4432	0,125620

Correlation Coefficient: $r^2 = 0,15$

Indicando que el resultado de estas dos variables si están estadísticamente relacionadas, es decir que estos datos no son producto de únicamente coincidencia casual.

Source	df	Sum of Squares	Mean Square	F-statistic
Regression	1	877,141	877,141	1,238
Residuals	4	2833,692	708,423	
Total	5	3710,833		

Correlacion entre el diagnostico de biopsia y diagnóstico colposcòpico.

REGRESS Colposcopia= Biopsia

Linear Regression

Variable	Coefficient	Std Error	F-test	P-Value
Frecuencia_3_	-0,008	0,411	0,0003	0,986420
CONSTANT	20,473	23,840	0,7375	0,453609

Correlation Coefficient: $r^2=$ 0,00. No hubo correlacion en estas variable

lo que indica que los hallazgos no están estadísticamente,relacionados.

Source	df	Sum of Squares	Mean Square	F-statistic
Regression	1	0,602	0,602	0,000
Residuals	4	7054,231	1763,558	
Total	5	7054,833		

Correlación entre diagnóstico de biopsia e IVAA.

Epi Info

Correlación entre diagnostico de biopsia e IVAA.

REGRESS Resultado IVAA = Biopsia

Linear Regression

Variable	Coefficient	Std Error	F-test	P-Value
Frecuencia_3_	-0,368	2,268	0,0263	0,000000
CONSTANT	93,295	94,890	0,9667	0,000000

Correlation Coefficient: $r^2= 0,17$

En la prueba para utilizar índice de correlación se relaciona encontrándose una correlación positiva muy baja indicando que el resultado de estas dos variables están estadísticamente relacionadas

Source	df	Sum of Squares	Mean Square	F-statistic
Regression	1	231,964	231,964	0,026
Residuals	1	8820,703	8820,703	
Total	2	9052,667		

CONCLUSIONES.

- 1- EL grupo etareo mas afectado fue de 20-34 años, 112 casos (93%), tuvieron IVSA en edades de 10-19 años y en su mayoría no usaban métodos de planificación familiar, 52 casos (43%).
- 2- El mayor porcentaje de coincidencia diagnostica entre citología y biopsia se presentó en la lesión de bajo grado con 90%, en las lesiones de alto grado fue de 59%.
- 3- . El diagnostico colposcòpico que mayormente se identifico fue mosaico grosero con 96 casos para (79%), con poca coincidencia al comparararlas con los resultados de la biopsia donde la mayoría (50%), fueron lesiones de bajo grado.
- 4- La mayoría de los pacientes presentaron un 98% de IVAA positivos, siendo que la mayoría de los resultados de biopsia (86%), resultaron con algún tipo de lesión, lo cual se correlaciona con este hallazgo.
- 5- Los resultados de correlación fueron, la correlación biopsia y citología fue de 0.15 (correlación positiva muy baja), entre biopsia y colposcopia 0.0(correlación nula) y entre biopsia e IVAA fue de 0.17 (correlación positiva muy baja)

RECOMENDACIONES.

- 1- Elaboración de un programa debidamente equipado y con personal capacitado de detección temprana de cáncer cervico-uterino, en hospitales, centro de salud y puestos de salud, con miras de prevenir y diagnosticar lesiones cervicales en etapas tempranas
- 2- Entrenamiento especializado en colposcopia dirigido a ginecoobstetra para que de esta manera sea más efectiva la toma de la biopsia y que además tenga una clasificación colposcópicas adecuada.
- 3- Adicionar como herramienta diagnóstica importante el IVAA, con previo entrenamiento del personal, ya que esta prueba puede realizarse en todos los niveles de salud, es no invasivo, barato, fácil de realizar y provee resultados de inmediato, la cual en conjunto con pruebas diagnósticas complementarias como la citología y posterior la realización de biopsia, nos permite toma decisiones oportuna.
- 4- Equipar a todas las unidades de salud de mayor resolución para que cuenten con todos los insumos necesarios en la toma de muestras citológicas, colposcopia, y realización de IVAA
- 5- Cursos de actualización tanto a citólogos como patólogos con la finalidad de mejorar la calidad diagnóstica.

ANEXOS.

Tabla N°1. Distribución de edad en relación con el diagnóstico citohistopatológicos según reportes de lectura en el HDRCG de octubre 2013 a Septiembre 2014.

Edad	Frecuencia	Porcentaje
10 a19	25	21
20 a 34	59	49
35 a 49	31	25
50 a 59	4	3
60 0 mas	2	2
Total	121	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla N°2. Inicio de la vida sexual activa (IVSA) de pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG Octubre 2013 a septiembre 2014

IVSA	Frecuencia	Porcentaje
10 a19	112	92
20 a 34	8	7
35 a 49	1	1
50 a 59	0	0
60 0 mas	0	0
Total	121	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla N°3. Distribución de los métodos de planificación familiar en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG de Octubre 2013 a Septiembre 2014.

Método de planificación		
	Frecuencia	Porcentaje
Inyección	27	22
T de cobre	7	6
Esterilización quirúrgica	21	17
Preservativo	9	8
Estrógeno oral	5	4
No usa	52	43
Total	121	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla N° 4. Distribución de los diagnósticos colposcòpicos de pacientes con Papanicolaou positivos

RESULTADO COLPOSCOPIA		
	Frecuencia	Porcentaje
MOSAICO FINO	15	12
MOSAICO GROSERO	96	79
PUNTEADO FINO	7	6
VASOS ATIPICOS	2	2
AREAS EROSIVAS	0	0
SUPERFICIE SOBREELEVADA	1	1
Total	121	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Tabla N°5. Distribución de los resultados IVAA en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG en el periodo de octubre 2013 - Septiembre 2014

RESULTADO IVAA		
	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVO	118	98
NEGATIVO	3	2
Total	121	100

Fuente ficha de recolección de datos.

Tabla N°6. Distribución de los diagnósticos citológicos de pacientes con Papanicolaou en el HDRCG en periodo de octubre del 2013-septiembre del 2014.

RESULTADO CITOLOGICO		
	Frecuencia	Porcentaje
ASC-US	20	17
ASC-H	3	2
LIEBG	73	60
LIEAG	20	17
ATIPIA GLANDULAR	3	2
CA IVASOR ESCAMOSO	2	2
CA IVASOR ADENOCARCINOMA	0	0
Total	121	100

Fuente : ficha de recolección de datos.

Tabla N°7. Distribución de los diagnósticos histológicos en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG de octubre del 2013-septiembre del 2014.

RESULTADO BIOPSIA		
	Frecuencia	Porcentaje
LIEBG	61	50
LIEAG	39	32
CA INVASOR ESCAMOSO	3	3
CA INVASOR ADENOCARCINOMA	0	0
CERVICITIS	18	15
Total	121	100

Fuente ficha de recolección de da

Tabla N° 8. Relación de biopsia y citologías en pacientes diagnosticadas con lesiones premalignas y malignas del cérvix de Octubre 2013 A Septiembre 2014

Citología	BIOPSIA		CA INVASOR ESCAMOSO	ADENOCARCINOMA INVASOR.	CERVICITIS	Total
	LIEBG	LIEAG				
ASC-US	10	6	0	0	4	20
ASC-H	0	2			1	3
LIEBG	45	15	1	0	12	73
LIEAG	3	15	1	0	1	20
ATIPIA GLANDULAR	3	0	0	0	0	3
CA INVASOR ESCAMOSO	0	1	1	0	0	2
CA INVASOR ADENOCARCINOMA	0	0	0	0	0	0
Total	61	39	3	0	18	121

Fuente: tabla de biopsia y citología

Tabla N° 9. Relación biopsia colposcopia en pacientes diagnosticas con lesiones premalignas y malignas del cérvix de octubre 2013 a septiembre 2014

	BIOPSIA					
Colposcopia	LIEBG	LIEAG	CA INVASOR ESCAMOSO	ADENOCARCINOMA INVASOR	CERVICITIS	Total
MOSAICO FINO	13	2	0	0	0	15
MOSAICO GROSERO	43	33	3	0	17	96
PUNTEADO FINO	3	4	0	0	0	7
VASOS ATIPICOS	2	0	0	0	0	2
AREAS EROSIVAS	0	0	0	0	0	0
SUPERFICIE SOBREELEVADA	0	0	0	0	1	1
Total	61	39	3	0	18	121

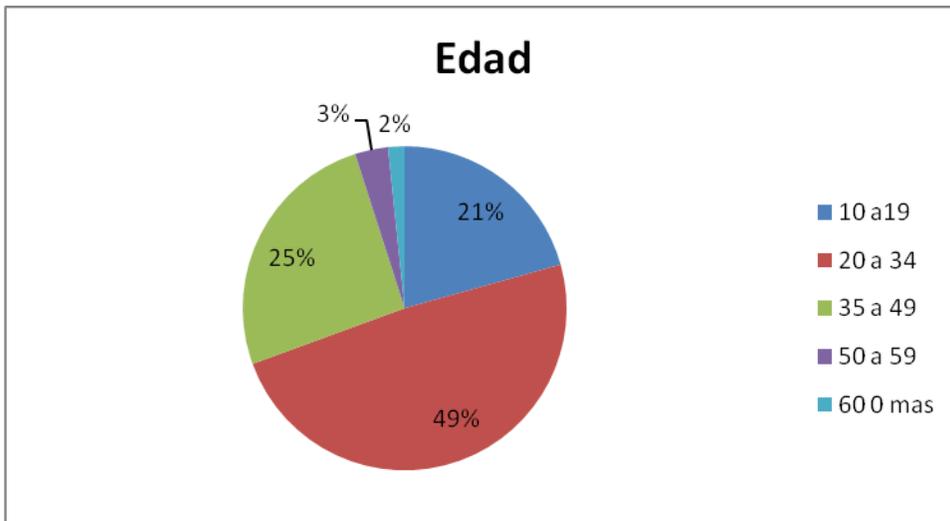
Fuente: biopsia y colposcopia.

Tabla N° 10. Relación de las biopsias e IVAA en pacientes con lesiones premalignas y malignas de cérvix en el periodo de Octubre 2013 a septiembre 2014

	BIOPSIA					
IVAA	LIEBG	LIEAG	CA INVASOR ESCAMOSO	ADENOCARCINOMA INVASOR.	CERVICITIS	Total
POSITIVO	60	38	3	0	17	118
NEGATIVO	1	1	0	0	1	3
Total	61	39	0	0	18	121

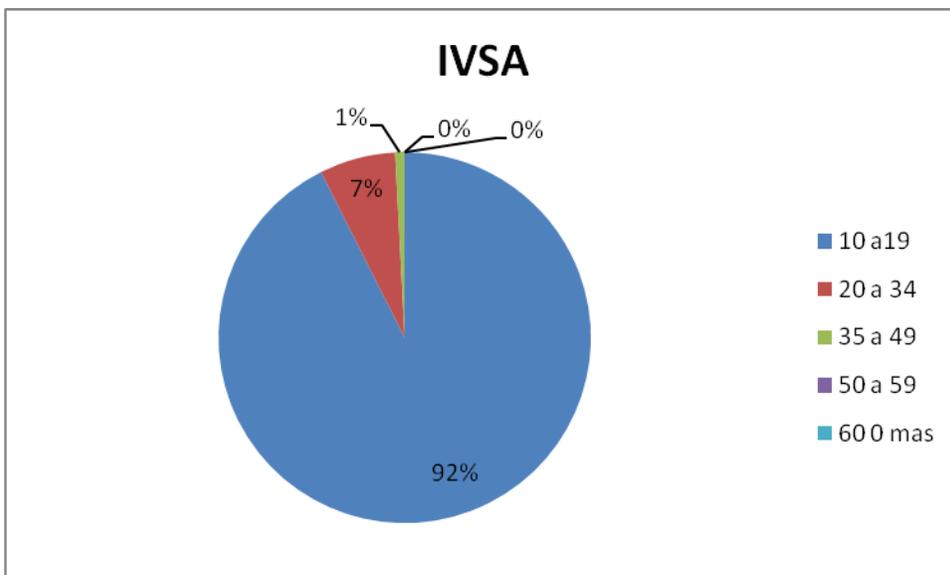
Fuente : tabla de biopsia e IVAA.

Gráfico N°1. Distribución de edad en relación con el diagnóstico citohistopatológicos según reportes de lectura en el HDRCG de octubre 2013 a Septiembre 2014.



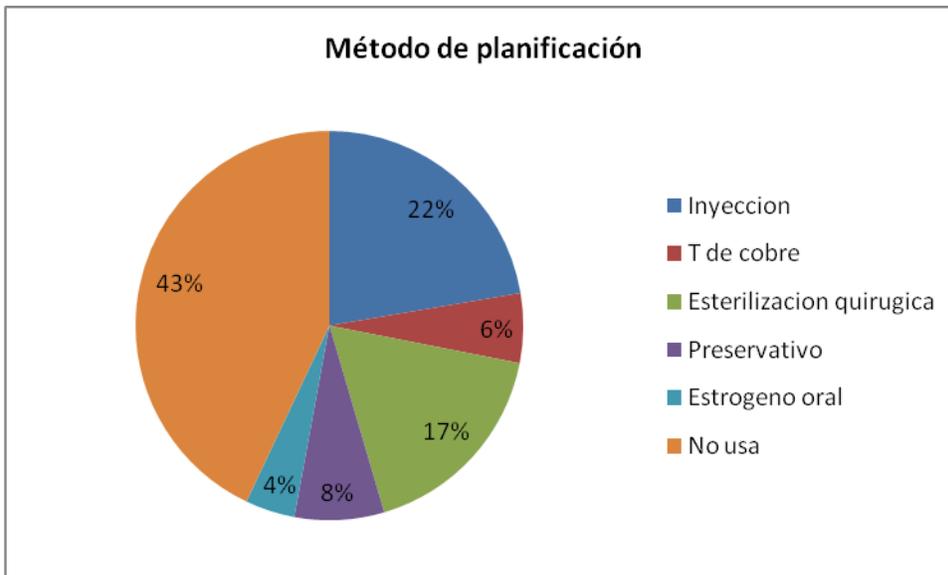
Fuente: tabla N° 1.

Gráfico N°2. Inicio de la vida sexual activa (IVSA) de pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG Octubre 2013 a septiembre 2014



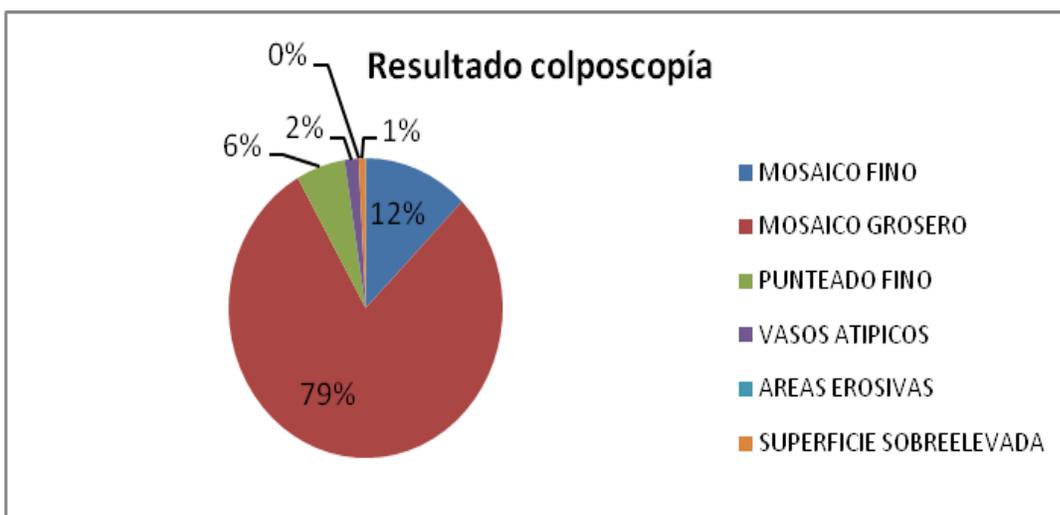
Fuente: tabla N°2

Grafico N°3. Distribución de los métodos de planificación familiar en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG de Octubre 2013 a Septiembre 2014.



Fuente: tabla 3.

Grafico N°4. Distribución de los resultados colposcopicos, en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG de Octubre 2013 a Septiembre 2014.



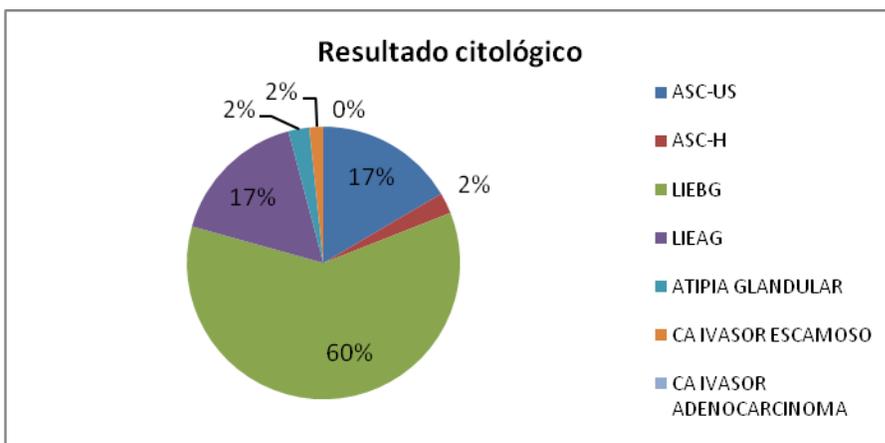
Fuente: tabla N°4.

Grafico N°5. Distribución de los resultados de IVAA, en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG de Octubre 2013 a Septiembre 2014.



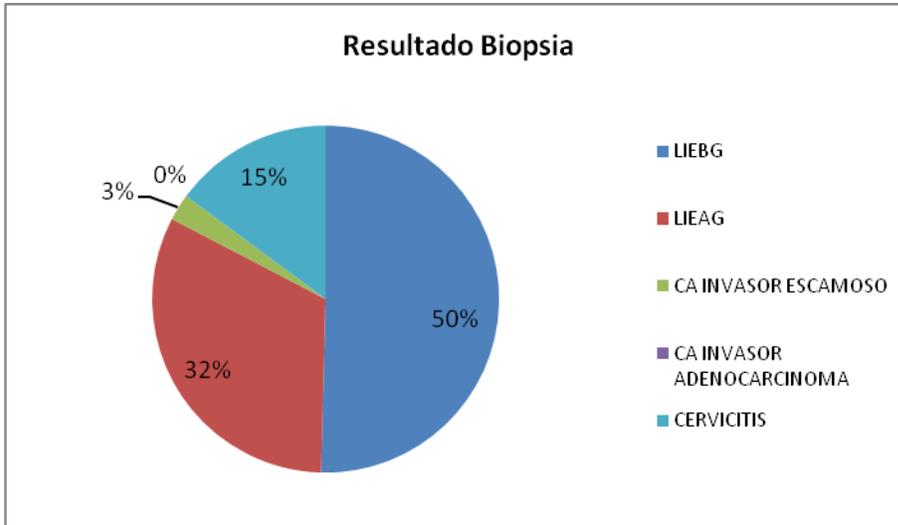
Fuente: tabla N° 5.

Grafico N°6. Distribución de los diagnósticos citológicos de pacientes con Papanicolaou en el HDRCG en periodo de octubre del 2013-septiembre del 2014.



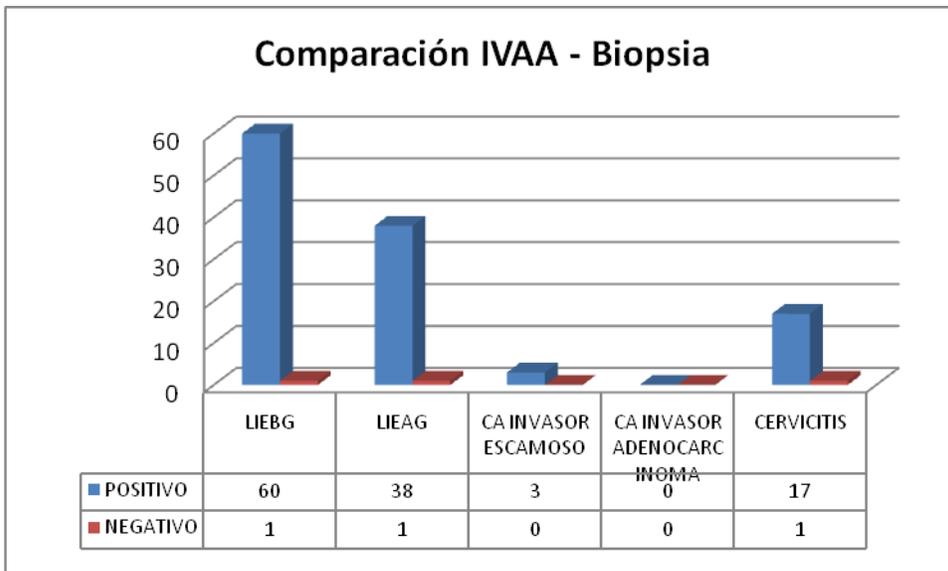
Fuente: tabla 6.

Gráfico N°7. Distribución de los diagnósticos histológicos en pacientes con Papanicolaou positivos en el HDRCG de octubre del 2013-septiembre del 2014.



Fuente: tabla N°7.

Gráfico N° 8. Relación de las biopsias e IVAA en pacientes con lesiones premalignas y malignas de cérvix en el periodo de Octubre 2013 a septiembre 2014.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
UNAN MANAGUA.
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL ESCUELA DE ROBERTO CALDERON GUTIERREZ
FICHA DE RECOLECCION INFORMACION**

Estudio “Cual es la correlacion entre el diagnostico clínico y citohistopatologico en el diagnostico de lesiones pre malignas y malignas de cérvix en Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo de Octubre 2,013 o Septiembre 2,014”

N° Ficha _____

Fecha _____

edad -----

Antecedentes Ginecoobstetrico.

IVSA _____

Método Planificación Familiar _____

Citología.

N° Citología ____

Biopsias

N° biopsia _____

RESULTADO CITOLÓGICO:

ASC-US	
ASC-H	
LIEBG	
LIEAG	
ATIPIA GLANDULAR	
CA INVASOR ESCAMOSO	
CA INVASOR ADENOCARCINOMA	

RESULTADO COLPOSCOPIA:

MOSAICO FINO	
MOSAICO GROSERO	
PUNTEADO FINO	
VASOS ATIPICOS	
AREAS EROSIVAS	
SUPERFICIE SOBREELEVADA	

RESULTADO BIOPSIA:

LIEBG	
LIEAG	
CA INVASOR ESCAMOSO	
CA INVASOR ADENOESCAMOSO	
CERVICITIS	

RESULTADOS IVAA:

+	
-	

BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN: **Cervical cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. In. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization (WHO); 2012.
2. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R: **Nuevos paradigmas y desafíos en la prevención y control del cáncer de cuello uterino en América Latina**. *salud pública de méxico* 2010, **52**(6):544-559.
3. Murillo R, Almonte M, Pereira A, Ferrer E, Gamboa OA, Jeronimo J, Lazcano-Ponce E: **Cervical cancer screening programs in Latin America and the Caribbean**. *Vaccine* 2008, **26 Suppl 11**:L37-48.
4. Ibeanu OA: **Molecular pathogenesis of cervical cancer**. *Cancer biology & therapy* 2011, **11**(3):295-306.
5. Torres-Poveda KJ, Burguete A, Bermudez-Morales VH, Madrid-Marina V: **[Human papilloma virus infection and cervical cancer: a public health perspective]**. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion* 2008, **60**(5):414-420.
6. Zhang X, Zhang L, Tian C, Yang L, Wang Z: **Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review**. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2014, **121**(6):664-674.
7. Arzuaga-Salazar MA, de Souza MdL, de Azevedo Lima VL: **El cáncer de cuello de útero: un problema social mundial**. *Revista Cubana de Enfermería* 2012, **28**(1):63-73.
8. Almonte M, Albero G, Molano M, Carcamo C, Garcia PJ, Perez G: **Risk factors for human papillomavirus exposure and co-factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean**. *Vaccine* 2008, **26 Suppl 11**:L16-36.

9. Sankaranarayanan R, Thara S, Esmey PO, Basu P: **Cervical cancer: screening and therapeutic perspectives.** *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2008, **17(5):**351-364.
10. Balestena Sánchez JM, Suárez Blanco C, Piloto Morejón M, Batista Carvajal R: **Correlación entre el diagnóstico citológico, colposcópico y biopsia dirigida con el diagnóstico histológico por conización.** *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2003, **29(1):**0-0.
11. González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa Ó, Ardila J: **Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia.** *Revista Colombiana de Cancerología* 2010, **14(1):**22-28.
12. Torriente Hernández S, Valdés Álvarez O, Villarreal Martínez A, Borrego R: **Correlación colpohistológica en las pacientes portadoras de neoplasia intraepitelial cervical tratadas con radiocirugía.** *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2011, **37(1):**23-41.
13. Sarduy Nápoles M: **Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones.** *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2009, **35(1):**0-0.
14. Zerna L, Lezama S: **Correlación entre citologías anormales y biopsias por colposcopia en la Consulta Externa del Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS. Durante el período del 1 de Julio del 2001 al 31 de agosto del 2003.** *Revista médica de los Post grados de Medicina UNAH* 2006, **9(1).**
15. Lau Serrano D, Millán Vega MM, Fajardo Tornés Y, Sánchez Alarcón C: **Lesiones preinvasivas del cuello uterino.** *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2012, **38(3):**366-377.
16. Díaz-Amézquita E, Martínez L, Dragustinovis V: **Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix.** *Revista del Hospital General Dr Manuel Gea González* 2006, **7(2):**54-58.

17. Nicaragua M: **Estadísticas de cáncer cervicouterino en Nicaragua - Oficina Nacional de Estadísticas Sanitarias en Nicaragua.** 2012.
18. Corusic A, Skrgatic L, Mahovlic V, Mandic V, Planinic P, Karadza M: **Cervical cancer as a public health issue--what next?** *Collegium antropologicum* 2010, **34**(1):301-307.
19. Franco EL, Tsu V, Herrero R, Lazcano-Ponce E, Hildesheim A, Munoz N, Murillo R, Sanchez GI, Andrus JK: **Integration of human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean.** *Vaccine* 2008, **26 Suppl 11**:L88-95.
20. Luciani S, Andrus JK: **A Pan American Health Organization strategy for cervical cancer prevention and control in Latin America and the Caribbean.** *Reproductive health matters* 2008, **16**(32):59-66.
21. Munoz N, Franco EL, Herrero R, Andrus JK, de Quadros C, Goldie SJ, Bosch FX: **Recommendations for cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean.** *Vaccine* 2008, **26 Suppl 11**:L96-I107.
22. de Massachusetts G, Israel B, UU E, Nutrición SZ, do Sul CdRG: **La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe.** *Lancet Oncol* 2013, **14**:391-436.
23. Sankaranarayanan R, Ferlay J: **Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem.** *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2006, **20**(2):207-225.
24. Fajardo-Ortiz D, Ochoa H, García L, Castaño V: **La traducción del conocimiento en cáncer cervicouterino:¿ una brecha entre la investigación sobre las causas y la investigación sobre la atención al paciente? Translation of knowledge on cervical cancer: is.** *Cad Saúde Pública* 2014, **30**(2):415-426.
25. Carter JR, Ding Z, Rose BR: **HPV infection and cervical disease: a review.** *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2011, **51**(2):103-108.

26. Deivendran S, Marzook KH, Radhakrishna Pillai M: **The role of inflammation in cervical cancer.** *Advances in experimental medicine and biology* 2014, **816**:377-399.
27. Martinez GG, Troconis JN: **[Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization].** *Investigacion clinica* 2014, **55**(1):82-91.
28. Picconi MA: **[Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention].** *Medicina* 2013, **73**(6):585-596.
29. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL: **Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies.** *Preventive medicine* 2011, **53 Suppl 1**:S12-21.
30. Andrus JK, Lewis MJ, Goldie SJ, Garcia PJ, Winkler JL, Ruiz-Matus C, de Quadros CA: **Human papillomavirus vaccine policy and delivery in Latin America and the Caribbean.** *Vaccine* 2008, **26 Suppl 11**:L80-87.
31. Alonso-deRuiz P, Lazcano-Ponce EC, Hernández-Avila M: **Cáncer cervicouterino: Diagnóstico, prevención y control.** *Cáncer cervicouterino: Diagnóstico, prevención y control* 2000.
32. Castro-Jiménez MÁ, Vera-Cala LM, Posso-Valencia HJ: **EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: ESTADO DEL ARTE** **Epidemiology of cancer of the uterine cervix: state of the art.** *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2006, **57**(1):182-189.
33. Jara D, Rengifo E, Seminario V, Malaspina M-F, Yamada A, Vitorio J: **Detección inmunohistoquímica de papilomavirus humano en neoplasias cervicales.** In: *Anales de la Facultad de Medicina: 2000*: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2000: 31-36.
34. Nazzal O, Reiner M, Abarzúa A, Liendo R, Palma C: **Patología preinvasora del cérvix.** *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2003, **68**(3):189-196.
35. Vicuña NC, Hernández GA, Alcázar LF, Muruchi Garrón GW, Zúñiga IP: **Cáncer cervicouterino.** In: *Anales de Radiología México: 2009*; 2009: 61-79.

36. Almonte M, Murillo R, Sanchez GI, Jeronimo J, Salmeron J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R: **[New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America]**. *Salud publica de Mexico* 2010, **52**(6):544-559.
37. Herrero R, Ferreccio C, Salmeron J, Almonte M, Sanchez GI, Lazcano-Ponce E, Jeronimo J: **New approaches to cervical cancer screening in Latin America and the Caribbean**. *Vaccine* 2008, **26 Suppl 11**:L49-58.
38. Scarinci IC, aGrcia FA, Kobetz E, Partridge EE, Brandt HM, Bell MC, Dignan M, Ma GX, Daye JL, Castle PE: **Cervical cancer prevention: new tools and old barriers**. *Cancer* 2010, **116**(11):2531-2542.
- 39- Doyma, Alan.**Cancer of the uterine cervix**. *New England Journal of Medicine*. vol 18, april 19996.
- 40-vindell Alejandrina, c Tesis **Correlacion los reportes citologicos de las lesiones cervicales con el resultado histopatologicos de la biopsia por colposcopia en hospital Roberto calderon gutierrez en el periodo comprendido de Octubre del 2011 a diciembre del 2012**.
- 41-kurman Robert, elleson lora hedrick, **patologia del tracto genital femenino de Blaustein**, septima edicion, 2012.
- 42-perez, maria jose, **Correlacion de los exámenes citologicos y biopsias en el diagnostico de las lesines de cervix, Hospital roberto calderon Gutiereez de septiembre 2011 a septiembre 2013**.