



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**

**ÁREA DE LA SALUD HUMANA  
CARRERA DE MEDICINA HUMANA**

**TÍTULO:**

**CORRELACIÓN CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DE LESIÓN  
INTRAEPITELIAL CERVICAL EN USUARIAS DE CONSULTA  
EXTERNA DEL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO LOJA EN EL AÑO  
2015**

Tesis previa a la obtención  
del título de Médico General

**AUTOR:**

**FREDY LEONARDO VERA JUMBO.**

**DIRECTOR:**

**DR. MANUEL IVÁN PEÑA GUZMÁN.**

**LOJA, ECUADOR**

**2016**

## CERTIFICACIÓN

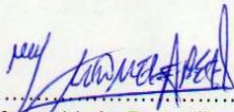
Loja, 12 de septiembre del 2016

Dr. Manuel Iván Peña Guzmán.  
**DIRECTOR DE TESIS**

**CERTIFICA.**

Que el presente trabajo de investigación, titulado "CORRELACIÓN CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DE LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL EN USUARIAS DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO LOJA EN EL AÑO 2015" elaborado por el estudiante **Fredy Leonardo Vera Jumbo** se ha dirigido, asesorado y revisado de modo íntegro por el suscrito, por lo que he podido confirmar que posee todos los requisitos de fondo y de forma establecidos por la Universidad Nacional de Loja y por el Área de la Salud y Titulación de Médico, por lo que autorizo su presentación.

Lo Certifico.



.....  
Dr. Manuel Iván Peña Guzmán.  
**DIRECTOR DE TESIS**

## AUTORÍA

Yo Fredy Leonardo Vera Jumbo, declaro ser autor del presente trabajo titulado: titulado "CORRELACIÓN CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DE LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL EN USUARIAS DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO LOJA EN EL AÑO 2015" eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja, y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos o acciones legales por el contenido de la misma.

Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja, la publicación de mi tesis en el Repositorio Institucional-Biblioteca Virtual



AUTOR: Fredy Leonardo Vera Jumbo

CÉDULA: 1900804608

12 de septiembre del 2016

## CARTA DE AUTORIZACIÓN

Yo Fredy Leonardo Vera Jumbo, declaro ser autor de la tesis titulada **CORRELACIÓN CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DE LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL EN USUARIAS DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO LOJA EN EL AÑO 2015**; como requisito para optar al grado de Médico General; autorizo al sistema bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja, para que con fines académicos, muestre al mundo la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera en el Repositorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de éste trabajo en el RDL, en las redes de la información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la Tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja a los 12 días del mes de septiembre del dos mil dieciséis. Firma el autor.

Firma: 

Autor: Fredy Leonardo Vera Jumbo

Cédula: 1900804608

Dirección: Calle Víctor Falcony y Eduardo Mora, Celi Román.

Correo Electrónico: leo699@hotmail.com

Teléfono: 3034366. Celular: 0967697501.

Datos complementarios:

Director de Tesis: Dr. Esp. Manuel Iván Peña Guzmán.

Tribunal de Grado: Dra. Elvia Raquel Ruiz Bustamante. Mg, Sc.

Dra. Esp. Karina Calva Jirón.

Dr. Esp. Ximena Patricia Carrión Ruilova.

## **DEDICATORIA**

A Dios por permitirme llegar a este momento especial en mi vida. Por los momentos difíciles que han enseñado a creerle cada día más.

A mi Madre y mi Padre cuyo vivir me ha mostrado que en el camino hacia la meta se necesita de la dulce fortaleza y valentía para aceptar las derrotas, y luchar por un objetivo propuesto en la vida con dedicación y esfuerzo, constituyéndose en pilar fundamental en mi vida

A mis hermanas y hermanos, quienes con cada detalle me ayudan a afrontar los retos que se presentaron en el camino y apoyan, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos.

A mis familiares, amigos y compañeros porque a lo largo de esta carrera aprendimos que nuestras diferencias se convierten en riqueza cuando existe respeto y verdadera amistad.

A mi novia, por haber estado a mi lado incondicionalmente, para ayudarme y ser mi inspiración en los momentos difíciles.

**Fredy Vera.**

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar a DIOS, por darme la fuerza y valor para hacer este sueño realidad.

A mis padres y familia, por su apoyo incondicional, por estar conmigo en cada etapa de la vida y enseñarme que lo que se logra con sacrificio y amor, tiene mayor gratificación.

A la Universidad Nacional de Loja, por darme la oportunidad de formarme, compartiendo de forma desinteresada sus conocimientos y experiencias, para cumplir una de mis metas en la vida.

A mi director de tesis Dr. Manuel Iván Peña Guzmán, agradezco por su paciencia y por guiarme en este proyecto.

A las autoridades de SOLCA núcleo Loja, quienes estuvieron prestos a colaborar para realizar mi proyecto de investigación en esta institución.

A mis compañeros de estudio quienes en el trayecto del camino me brindaron su amistad y confianza.

A mi novia, por apoyarme incondicionalmente en las metas propuestas hasta conseguirlo y ser parte de ello.

**Fredy Vera**

# ÍNDICE

CONTENIDO	PÁG
AUTORÍA.....	ii
CARTA DE AUTORIZACIÓN .....	iii
DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTO .....	v
ÍNDICE .....	vi
a) TITULO .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
b) RESUMEN.....	2
c) INTRODUCCIÓN.....	4
d) REVISION DE LITERATURA:.....	7
1 LESIONES INTRAEPITELIALES.....	7
1.1 ETIOPATOGENIA DE LAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES .....	8
1.1.1 Virus del Papiloma Humano .....	8
1.2 PATOLOGÍA DE LAS LESIONES PREINVASIVAS DEL CUELLO UTERINO.....	16
1.2.1 Anatomía fisiológica .....	16
1.2.2 Punto fundamental: .....	17
1.2.3 Patogenia de las lesiones intraepiteliales.....	17
1.2.4 Terminología y clasificación .....	18
1.2.5 Búsqueda de virus del papiloma humanos oncogénicos.....	20
1.3 CLASIFICACION DE BETHESDHA DE LESIONES INTRAEPITELIALES .....	22
1.3.1 Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y neoplasias intraepiteliales.....	22
1.3.2 Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y neoplasias intraepiteliales 2 y 3.....	24
1.3.3 Adenocarcinoma in situ y lesiones glandulares intraepiteliales ....	26
1.3.4 Atipias celulares de significado indeterminado.....	29
1.3.5 Punto fundamental .....	30
1.4 HERRAMIENTAS DE IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE PACIENTES .....	30

1.4.1	Técnicas de detección del VPH.....	30
1.4.2	Seguimiento con repetición del frotis.....	31
1.4.3	Evolución.....	32
e)	MATERIALES Y METODOS.....	36
	Tipo de investigación: .....	36
	• Descriptivo.....	36
	• Transversal.....	36
	Lugar de la investigación:.....	36
	Muestra.....	36
	Criterio de inclusión: .....	37
	Criterios de exclusión:.....	37
f)	RESULTADOS.....	39
	LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LIEBG). .....	40
	LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (LIEAG).....	46
	NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO/DISPLASIA MODERADA.....	47
	NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO/DISPLASIA SEVERA	51
g)	DISCUSION .....	56
h)	CONCLUSIONES:.....	61
i)	RECOMENDACIONES .....	62
j)	BIBLIOGRAFIA.....	63
k)	ANEXOS.....	73
	Consentimiento Informado para Participantes de Investigación .....	73
	Formulario de recolección de datos. ....	74
	Expedientes clínicos .....	76



**a) TÍTULO:**

**CORRELACIÓN CITOLÓGICA E HISTOLÓGICA DE LESIÓN  
INTRAEPITELIAL CERVICAL EN USUARIAS DE CONSULTA EXTERNA  
DEL HOSPITAL DE SOLCA NÚCLEO LOJA EN EL AÑO 2015**

## **b) RESUMEN**

Determinar la correlación citológica e histológica de lesión intraepitelial en usuarias de consulta externa del Hospital de SOLCA Núcleo Loja en el año 2015. **Material y métodos:** Estudio de corte tipo transversal, descriptivo. **Emplazamiento y/o lugar de investigación:** Sociedad de lucha contra el cáncer SOLCA núcleo de Loja. **Participantes:** 200 historiales clínicos completos, con citología cervical, biopsia cervical guiada por colposcopia. **Intervención:** Revisión expedientes clínicos e informes citológicos e histopatológicos. **Resultados:** De 3361 solo 200 expedientes clínicos, cumplen los criterios de inclusión, 60 negativos en la “citología e histopatología”, reportados como negativo para malignidad, estudio normal y/o cervicitis crónica; 61 con correlación citohistológica de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) , en 27 citologías: 17 lesiones citológicas de LIEBG con diagnóstico histológico; 6 carcinoma in situ, 11 lesiones intraepiteliales de alto grado / displasia moderada y 7 Gardnerella, 3 de candida, se verificó en histología, lesiones intraepiteliales de bajo grado/displasia leve. El 80% del diagnóstico histopatológico: displasia leve (25%), cambios coilocíticos (27%) e hiper cromasia (18%). La edad media de 40 años. Sensibilidad 78% y especificidad 85% en la citología. Lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG), 51 con correlación citohistológica, el 46%; 54% para displasia moderada/severa, edad media 47 años. Características histológicas: displasia celular 25%, coilocitos 23%, células diferenciadas en 2 a 3 tercios inferiores 20% e hiper cromasia 18%. Sensibilidad 98% y especificidad 100%. **Conclusiones:** En LIEBG existe mayor probabilidad de falsos negativos en la citología. Los cambios coilocíticos, displasia e hiper cromasia constituyen la base diagnóstica en la histología.

**PALABRAS CLAVE:** Lesiones epiteliales cervicales, citología, histopatología, correlación cito-histológica.

## SUMMARY

To determine the cytological and histological correlation of intraepithelial lesions in users of outpatient Hospital SOLCA Core Loja, in 2015. **Material and methods:** transverse, descriptive. **Location and / or research site:** Society fighting cancer SOLCA core of Loja. **Participants:** 200 complete medical records, with cervical cytology, cervical colposcopy guided biopsy. **Intervention:** Review medical records and cytological and histopathological reports. **Results:** In 3361 only 200 clinical records, met the inclusion criteria, 60 negative in the "cytology and histopathology", reported as negative for malignancy, regular study and / or chronic cervicitis; 61 cytohistological correlation of low grade intraepithelial lesion (LSIL) Pap tests in 27: 17 cytological LSIL lesions with histological diagnosis; 6 carcinoma in situ, 11 high-grade intraepithelial lesions / moderate dysplasia and 7 garderella, 3 candida, was verified in histology, low-grade intraepithelial lesions / mild dysplasia. 80% of histopathologic diagnosis: mild dysplasia (25%), coilocíticos changes (27%) and hyperchromasia (18%). The mean age of 40 years. Sensitivity 78%, specificity 85% in cytology, high-grade intraepithelial lesions (HSIL), 51 cytohistological correlation, 46%; 54% for moderate / severe dysplasia, mean age 47 years. Histological features: cellular dysplasia 25%, 23% koilocytes, differentiated cells in 2 to 3 lower thirds hyperchromasia 20% and 18%. 98 sensitivity and 100% specificity%. **Conclusions:** In LIEBG they are more likely false negative cytology. The coilocíticos, dysplasia and hyperchromasia diagnostic changes are based on histology

**KEYWORDS:** cervical epithelial lesions, cytology, histopathology, cyto-histological correlation.

### c) INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial. El 80% de los casos se diagnostican en países en desarrollo constituyendo la neoplasia maligna de mayor prevalencia entre la población de sexo femenino y la primera causa de muerte en este género especialmente en el grupo de 25 a 64 años de edad, a escala mundial corresponde al 25% de los cánceres ginecológicos

El estudio de la patología cervical se efectúa mediante métodos operativos dependientes con limitaciones diagnósticas, la citología cervicovaginal es un método de screening que deberá complementarse con estudios de correlación-colposcópica e histológica para ampliar la certeza diagnóstica. (Waggoner, S. E., 2003). En el siglo XXI casi la mitad de las mujeres estarán expuestas al riesgo de padecer una lesión cancerosa o precancerosa. (Hidalgo. M., 2008)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su nota descriptiva N°297 – Febrero 2015 expone el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años. En el 2012 la mayor incidencia de cánceres en la mujer fueron los de mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago. Más del 60% de los nuevos casos anuales totales del mundo se producen en África, Asia, América Central y Sudamérica. Estas regiones representan el 70% de las muertes por cáncer en el mundo. La concentración más elevada está en el centro de América del Sur, con aproximadamente 71.000 casos por año.

En Latinoamérica, Colombia año 2012, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino es relativamente baja 8,46 muertes por 100.000 mujeres, respecto a otros países de Latinoamérica. En 2008 mientras Colombia tenía una tasa de 10 muertes por 100.000 mujeres, países como Ecuador, Venezuela, Perú, Bolivia y Paraguay, presentaban tasas por encima de 13 muertes por 100.000 mujeres (IARC-Globocan., 2008).

Ecuador país en vías de desarrollo, cada día mueren dos mujeres por causa del cáncer cérvicouterino, 4 millones de mujeres están en riesgo de desarrollar

cáncer cervical en su mayoría con vida entre 25 y 64 años. La tasa cruda de incidencia del cáncer cervical es de 20 casos por cada 100.000 habitantes, con variaciones regionales importantes, así en Quito la incidencia del cáncer del cuello uterino por cada 100.000 habitantes es de 19 y en Loja alcanza cifras aún más alarmantes de 32 habitantes por cada 100.000. Seguidas por el Oro con 27 habitantes por cada 100.000 y Guayaquil 21 por cada 100.000. En Ecuador el cáncer cérvicouterino es la segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres, solo superada por el cáncer de gástrico (Sociedad Ecuatoriana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia., 2008).

Según la Sociedad Ecuatoriana de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia basados en estadísticas de la International Agency for Research on Cancer (IARC-Globocan ) hasta el 2008 eran 1666 casos nuevos pero en proyección al 2025 se estiman en 2585 anualmente, y contradictoriamente según la Organización Panamericana de salud (OPS) la citología cervical actualmente es la principal estrategia para la prevención secundaria del cáncer cervical, sin embargo en Ecuador la cobertura de la citología es muy baja que apenas llega 28%. (IARC-Globocan., 2008).

Ningún estudio de diagnóstico o screening tiene 100% de sensibilidad y especificidad, no existen estándares unificados universales pero según evidencia (B grado II), expuesta por el Control de calidad en citología, colposcopia y estudios anatomopatológicos "Medical Records of Lower Genital Tract Update. México 2012", se considera un estándar de calidad cuando se mantiene una correlación citocolposcolpohistologica por arriba del 80% y falsos negativos menor al 20%.

En base a la revisión dentro de los datos bibliográficos en nuestro país en la actualidad no existen datos estadísticos concretos de la correlación diagnóstica de lesión intraepitelial (LIE). Al ser el hospital de SOLCA-Núcleo Loja un establecimiento de lucha contra el cáncer de referencia de la región 7, se considera importante conocer la correlación existente de los métodos de estudio de la patología cervical. El objetivo principal es determinar la correlación citológica e histológica de lesión intraepitelial cervical en pacientes de consulta externa, y como objetivos específicos establecer la edad media, las principales

características citomorfologicas estudiadas en las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y verificar sensibilidad y especificidad de la citología; con visión a conclusiones que expresen la eficacia de la citología cervical como método de screening fundamentadas en los resultados de la correlación existente con un diagnóstico histopatológico.

En estudio realizado con 200 pacientes, en el 86% existió correlación diagnóstica, de las lesiones epiteliales de bajo y alto: 60 estudios negativos para malignidad, en los estudio histológico, reportados como negativo para malignidad, estudio normal y/o cervicitis crónica, 88 corresponden a lesión intraepitelial de bajo grado, no se encontró correlación diagnóstica en 27 citologías pero sin embargo con diagnóstico positivo para lesión epitelial cervical en una las pruebas diagnósticas, la edad media es de 40 años. En 52 expedientes clínicos, correspondientes a lesión epitelial cervical de alto grado que puntualizan diagnóstico positivo para lesión intraepitelial de alto grado en la citología cervical, el 46% corresponde a lesión con displasia moderada y el resto con 54% a displasia severa. La edad media corresponde a 47 años para las lesiones epiteliales de alto grado. En los tipos de lesiones cervicales, mediante colposcopia dirigida se realiza toma de biopsia cervical. En el estudio histopatológico se demostró que la displasia y los cambios coilocíticos, se deben evaluar e interpretar de mejor forma para disminuir los falsos negativos de la citología cervical.

Los beneficiarios de esta investigación serán las pacientes de consulta externa del Hospital de Solca- Núcleo Loja, con diagnósticos de lesión intraepitelial de cérvix mejorando el seguimiento de las lesiones cervicales, así como el personal que opera los departamentos de citología, colposcopia e histología, que podrán mejorar sus formas de valorar las diferentes muestras y emitir diagnósticos más acertados.

## **d) REVISION DE LITERATURA:**

### **1 LESIONES INTRAEPITELIALES**

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) se desarrollan a partir de la unión escamoso-cilíndrica y preceden a los carcinomas epidermoides, que suponen el 80-90% de las lesiones invasivas del cuello uterino.

Las CIN constituyen una gama de lesiones que se caracterizan por una desorganización estructural relacionada principalmente con un trastorno de la diferenciación y una proliferación de células atípicas. La intensidad y la topografía de estas anomalías permiten clasificar las CIN según su gravedad en simples lesiones infecciosas (CIN1) o en lesiones preinvasivas (CIN2 y CIN3).

La infección persistente de la mucosa cervical por el virus del papiloma humano (VPH) constituye una condición necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de sus lesiones precancerosas. La integración del genoma viral en el genoma celular interviene en las primeras fases de la evolución hacia un cáncer. El genoma viral se encuentra en más del 80% de las CIN2 y CIN3. Se ha desarrollado una vacunación profiláctica, que induce la producción de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra la cápside viral de los dos tipos de VPH responsables de al menos el 70% de los cánceres epidermoides del cuello uterino. Si se administra en condiciones óptimas, esta vacunación previene la primoinfección por VPH y sus consecuencias, como las CIN, con una eficacia cercana al 100%, por lo que constituye una medida de prevención primaria del cáncer del cuello del útero y de estas lesiones precursoras.

La evolución de las neoplasias intraepiteliales no siempre es progresiva. En algunos casos, estas lesiones persisten simplemente, e incluso experimentan una regresión espontánea. En caso de progresión, el período de evolución hacia la lesión invasiva suele ser largo y permite plantear una repetición de las pruebas de detección sistemática a intervalos lo bastante distanciados para descubrir y tratar con eficacia las CIN, con el fin de prevenir el cáncer. De este modo, la detección sistemática de las anomalías cervicales constituye una

medida de prevención secundaria muy eficaz del cáncer del cuello uterino. El diagnóstico y tratamiento de estas anomalías están bien sistematizados en la actualidad.

## **1.1 ETIOPATOGENIA DE LAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES**

La infección persistente de la mucosa cervical por el VPH constituye una condición necesaria para el desarrollo del cáncer del cuello uterino y de sus lesiones precancerosas. Los mecanismos de la carcinogénesis asociada a la infección por VPH se conocen cada vez mejor. Se basan esencialmente en la integración de secuencias virales en los genomas celulares.

### **1.1.1 Virus del Papiloma Humano**

#### **1.1.1.1 Generalidades**

Los VPH pertenecen a la familia Papillomaviridae. Estos virus de pequeño tamaño están constituidos por una cápside icosaédrica de 45-55nm de diámetro formada por 72 capsómeros. El genoma viral, constituido por alrededor de 8.000 pares de bases, consiste en una molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario, del que sólo una hebra es codificante y consta de tres regiones: la región precoz (E), que codifica proteínas no estructurales (E1 a E7), como las oncoproteínas, la región tardía (L) que codifica las proteínas de la cápside (L1 y L2) y una región no codificante de regulación. Los VPH poseen una especificidad de huésped muy estrecha. Se han descubierto más de 120 genotipos en el ser humano. Se distribuyen en distintos tipos filogenéticos según su porcentaje de concordancia nucleotídica y de su tropismo cutáneo o mucoso. Entre los 40 tipos de tropismo genital, 15 son oncógenos (de alto riesgo), causantes de neoplasias y cánceres del cuello uterino, pero también de cáncer de ano, de la vulva y de la región otorrinolaringológica (ORL) (Parkin DM.2002).

Estos 15 tipos suelen distribuirse en tipo  $\alpha_9$  (tipos 16, 31, 33, 35, 52, 58),  $\alpha_7$  (tipos 18, 39,45, 59) o no  $\alpha_7$ - $\alpha_9$  (tipos 51, 56, 66, 68, 73). Con independencia de la localización geográfica, los VPH16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 son los ocho tipos que se encuentran con más frecuencia en las lesiones



precancerosas y en los cánceres del cuello uterino (Muñoz N., 2008). En todo el mundo, la infección por el tipo 16 es la más frecuente.

**Virus del papiloma humano:** se han descubierto más de 120 genotipos en el ser humano. Los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 son los ocho tipos que se encuentran con más frecuencia en las lesiones precancerosas y en los cánceres del cuello uterino. La infección por el tipo 16 es la más frecuente en todo el mundo.

#### ***1.1.1.2 Incidencia de la infección por el virus del papiloma humano***

La incidencia acumulada de la infección por VPH después del inicio de la actividad sexual es especialmente elevada. Cuando se analizan todos los tipos de VPH en conjunto, el riesgo acumulado de infección disminuye con la edad de las mujeres. Se ha estimado en un 40-80% en los 2-5 años posteriores al inicio de la actividad sexual en las mujeres menores de 20 años, alcanzando el 12,4% en mayores de 45 años. En la población finlandesa, el riesgo para una mujer de contraer una infección por VPH durante su vida sexual es del 79% (Dillner J., 2010).

#### ***1.1.1.3 Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano***

La prevalencia de la infección por VPH en la población general depende tanto de la sensibilidad de la prueba utilizada (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o captura de híbridos) como del número y de la periodicidad de las pruebas de detección. Con independencia del tipo de VPH, la prevalencia de la infección depende tanto de la tasa de contagio como de la persistencia. La infección por VPH16 presenta la mayor tasa de persistencia asociada a su eliminación, que es más débil y más tardía (BulkmansNW., 2007).

La prevalencia de los genotipos de VPH varía entre los distintos países, tanto en la población general (pacientes con frotis normales) como en caso de CIN o de cáncer. Esta prevalencia se ha estudiado en muchos países antes de la aparición de la vacuna anti-VPH. Los metaanálisis realizados a partir de estos datos engloban a varios miles de mujeres y permiten efectuar análisis por tramos de edad. De forma global, la prevalencia varía según los continentes,

con una tasa máxima en África. En todo el mundo, estas cifras de prevalencia varían con la edad.

Las mujeres jóvenes que comienzan su actividad sexual presentan, en los 3-4 primeros años, las tasas más elevadas (40-70%), con una disminución posterior al 7-10% después de los 50 años. La prevalencia de la infección masculina es globalmente menor que la femenina, pero permanece constante con el tiempo (Dunne EF 2010 & Castellsague X 2009).

El estudio de la prevalencia de la infección por VPH en Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia, en el que se usó la PCR en muestras vaginales, muestra unas tasas de infección por VPH del 54% entre los 18 y los 26 años, y del 22% entre los 27 y los 50 años (Muñoz N., 2008). En estos dos tramos de edad, la prevalencia del VPH16 es del 13,8 y 4%, respectivamente. En Estados Unidos, la prevalencia de la infección por VPH es del 24,5% (intervalo de confianza [IC] 95%: 19,6-30,5) en el grupo de 14-19 años y del 44,8% (IC 95%: 36,3-55,3) en el grupo de 20-24 años (Dunne EF 2010).

En un estudio de cohortes que incluyó entre 1988 y 1993 a casi 50.000 mujeres que vivían en Manchester, la prevalencia de infección por VPH se estimó en el 24% en mujeres menores de 20 años frente a alrededor del 10% en el grupo de 30-34 años, y en menos del 4% a partir de los 40 años (Peto J, 2009). En una cohorte de 45.000 mujeres holandesas de 18-65 años, la prevalencia de la infección por VPH es máxima en el grupo de 23-25 años, llegando al 24% cuando se estudian todos los resultados del frotis en conjunto y del 18,2% en caso de frotis normal (**Coupe** VM., 2008). Por último, la prevalencia de la infección por VPH observada en 25.000 pacientes reclutadas para el estudio ARTISTIC fue del 33% en el grupo de 20-29 años, del 15% en el de 30-39 años, del 9% en el de 40-49 años y del 6% en el de 50-69 años (Kitchener HC., 2008).

#### – **Infección por virus del papiloma humano**

- La infección por VPH se produce en las células basales y de reserva, a las que el virus accede gracias a micro fisuras del epitelio de superficie.

- Las relaciones sexuales constituyen de lejos el principal medio de contagio.
- La duración de la incubación es de un promedio de unos 3 meses, pero puede ser de hasta 10 años. Los VPH 16, 18, 31 y 33 presentan las tasas de eliminación más bajas.
- Con independencia del tipo de VPH, la eliminación disminuye con la duración de la infección.
- La eliminación viral es más elevada en las mujeres jóvenes.

#### ***1.1.1.4 Historia natural de la infección por virus del papiloma humanos y riesgo de neoplasias intraepiteliales***

Los VPH sólo se replican en las células de los epitelios pavimentosos. Muchas infecciones por VPH permanecen totalmente asintomáticas y no provocan lesiones clínicas (condilomas) ni modificaciones citológicas o histológicas subclínicas (neoplasias). Estas infecciones suelen ser transitorias

##### **– Aclaramiento de las infecciones por virus del papiloma humanos**

Los estudios longitudinales realizados en alumnas han demostrado que las infecciones por VPH se eliminaban por lo general en 1-2 años. El aclaramiento de la infección es el doble de rápido en el caso de los VPH de bajo riesgo que para los de alto riesgo (Moscicki AB., 2007). Entre estos últimos, los VPH16, 18, 31 y 33 presentan los aclaramientos más bajos y, por tanto, las eliminaciones más tardías (BulkmansNW., 2007). Con independencia del tipo de VPH, el aclaramiento es elevado en los primeros meses de la infección y disminuye con el tiempo. Para las infecciones por VPH de alto riesgo, se observa un aclaramiento viral precoz y más elevado en mujeres jóvenes, con tasas de desaparición que oscilan del 50% a los 6 meses al 90% a los 2 años.

Los estudios recientes no han demostrado diferencias en cuanto a las tasas de aclaramiento de la infección por VPH en función de la edad. Esta aparente contradicción se explica por el hecho de que las infecciones por VPH de reciente adquisición (infección incidente) desaparecen con igual rapidez en las mujeres mayores que en las jóvenes, incluso en caso de VPH16. En cambio, en las mujeres de más edad, la proporción de infecciones más antiguas es

superior respecto a las mujeres jóvenes (Rodríguez AC., 2010) y estas infecciones antiguas persisten más tiempo.

– **Persistencia de las infecciones por virus del papiloma humanos**

La infección por VPH16 presenta la tasa de persistencia más elevada (Peto J., 2004 & Louvanto K., 2010). La persistencia parece mayor en caso de coinfección por múltiples tipos de VPH (Trottier H, 2008).

En un estudio de seguimiento de al menos 3 años con pacientes infectadas por VPH16 y 18, se observó la persistencia de infección en ausencia de CIN en el 2,5% de los casos, con una duración media de persistencia de 1,2 años (Insinga RP., 2007).

La forma totalmente latente, que se manifiesta sólo por la presencia intracelular del genoma sin ninguna manifestación clínica o subclínica, se explica en parte por la debilidad de la respuesta inmunitaria del huésped. Esta última se relaciona con el hecho de que, al nivel del epitelio, los queratinocitos son poco eficaces como células presentadoras de anticuerpos y que las células dendríticas son escasas a dicho nivel. Por otra parte, debido a la ausencia de viremia, la respuesta humoral dirigida contra las proteínas virales es poco intensa. Las concentraciones de anticuerpos circulantes son bajas, incluso contra las proteínas L1, que son los constituyentes principales de la cápsula del virión directamente expuestos al sistema inmunitario.

– **Riesgo de desarrollo de neoplasias intraepiteliales**

En caso de persistencia, los VPH de alto riesgo pueden inducir una neoplasia (Naucler P, 2007 & Kjaer SK., 2010). Las CIN2 y 3 se consideran lesiones precancerosas debidas a una infección persistente por VPH, pero no existe un consenso en cuanto a la definición de infección persistente, que además es difícil de confirmar, debido a la imprecisión respecto al momento exacto del inicio de la infección por VPH y a los límites metodológicos de algunas pruebas que no informan del genotipo exacto de la infección en un momento dado.

En un metaanálisis realizado con 41 estudios, la duración de la infección por VPH y/o del intervalo entre dos detecciones de la infección se correlacionó con el incremento del riesgo de desarrollo de lesión cervical grave (CIN2+)

Los mecanismos por los que los VPH persisten e inducen los cánceres son complejos y aún no están totalmente dilucidados. En el poder patógeno de los VPH intervienen factores virales (tipos de VPH, variantes, carga viral, etc.), factores específicos del huésped (edad, grupo de antígeno leucocítico humano [HLA], etc.) y cofactores que actúan como inmunomoduladores o como factores cocarcinógenos.

El poder oncógeno de los VPH de alto riesgo se basa esencialmente en las oncoproteínas E6-E7 y, en menor medida, E5. La integración del genoma viral en el genoma celular se realiza tras la escisión del genoma viral al nivel de E1 o E2. Esta escisión explica la desaparición de la retroalimentación negativa de la síntesis de las oncoproteínas E6, E7 y, en menor medida, E5, responsables de la proliferación celular exagerada. La proteína

E6 actúa sobre muchas proteínas reguladoras del ciclo celular, pero favorece principalmente la degradación de la proteína p53, lo que impide la apoptosis en caso de lesión del ADN celular (Yugawa T., 2009). E7 interactúa con la proteína supresora tumoral del retinoblastoma (pRB) y provoca su degradación por el proteasoma, lo que favorece la progresión de la célula hacia la fase S. La producción de ácidos ribonucleicos (ARN) mensajeros es el reflejo de la integración del ADN viral en la célula huésped. Su detección debería permitir un diagnóstico más específico de las lesiones cervicales graves que la demostración del ADN del VPH.

La incidencia de las infecciones por VPH disminuye con la edad de las mujeres mientras que, de forma paralela, las infecciones por VPH prevalentes persistirán más tiempo. Por consiguiente, la proporción de infecciones por VPH más antiguas aumenta con la edad de las mujeres y, debido a la correlación entre la duración de la infección por VPH y el riesgo de carcinogénesis, el riesgo de lesión CIN3 + aumenta también con la edad de las pacientes. Las

modalidades de detección sistemática del VPH deben tener en cuenta la duración de la infección.

Una primera ronda de detección sistemática permite detectar las infecciones prevalentes, de las que la mayoría son antiguas y se asocian a un riesgo de persistencia infecciosa y de evolución hacia formas de CIN. Las rondas siguientes, en cambio, permiten detectar las infecciones adquiridas recientemente, cuyo valor predictivo positivo a favor de las lesiones es mucho menor, incluso en las pacientes mayores. Esto va en favor tanto del espaciamiento de las rondas de detección sistemática como de la búsqueda de marcadores biológicos correlacionados con la infección persistente, que mejoran la predicción del riesgo de CIN2.

La mediana del intervalo entre la primera detección de la infección por VPH y la detección de la primera anomalía citológica es de alrededor de 4 meses (Winer RL., 2005).

El riesgo de desarrollo de una CIN de alto grado es máximo en caso de infección por VPH16, con una incidencia máxima a los 6-12 meses tras la primera detección de la infección por VPH y una incidencia acumulada a los 3 años de CIN de alto grado para todos los tipos de VPH tomados en conjunto del 7,8%.

El riesgo de CIN2+ se relaciona tanto con la carga viral como con el genotipo. La infección por los tipos 16, 18, 31 y 33 conlleva los riesgos más elevados (Naucler P., 2010).

En algunos estudios, la evolución de las infecciones por VPH pasa por las formas de CIN1 y 2 antes de progresar a CIN3, mientras que en otros, esta transición no se observa, probablemente porque la primera biopsia se realiza demasiado tarde.

El intervalo de aparición de una lesión cervical varía en función del tipo de VPH. Se ha estimado en 43 meses en caso de infección por VPH16 y en 46 meses para el VPH18. El riesgo anual de progresión de una infección por

VPH16 y 18 en CIN2 se ha estimado en un 5,8% y el de CIN3 en un 3,5% (Trottier H., 2009).

La comparación de las prevalencias de cada genotipo en los cánceres invasivos epidermoides del cuello uterino y en las lesiones de bajo grado permite apreciar el riesgo de progresión de una lesión en función del genotipo presente.

Las proporciones más elevadas, que se observan con los genotipos 16 (proporción de 3,5), 33 (proporción de 3,1) y 18 (proporción de 2,1) sugieren una probabilidad más elevada de progresión de las lesiones asociadas a estos genotipos (Pretet JL.,2008) Un estudio de casos-controles realizado recientemente en Nuevo México muestra que los cánceres inducidos por los VPH16 o 18 se desarrollan antes que los provocados por los otros VPH oncogénicos (48,1 años, 45,9 años y 52,3 años, respectivamente).

### **Epidemiología.**

Las CIN son lesiones asintomáticas. Su incidencia y su prevalencia son difíciles de precisar debido a la escasa reproducibilidad de los criterios de las definiciones y a las variaciones interobservadores que caracterizan las modalidades de su diagnóstico.

Los datos epidemiológicos recientes sugieren un aumento de la incidencia y de la prevalencia de las CIN y una disminución del promedio de edad de las pacientes portadoras de la lesión. Las CIN1 son las lesiones más frecuentes en las mujeres jóvenes. Sin embargo, las CIN2, CIN3 y los carcinomas microinvasivos no son infrecuentes a esta edad y suelen descubrirse en los 2-3 años posteriores a un frotis normal. Por el contrario, en las mujeres mayores de 60 años, estas lesiones son excepcionales si los frotis de cribado siempre han sido normales.

En un estudio de cohortes en el que se incluyeron cerca de 50.000 mujeres que vivían en Manchester entre 1988 y 1993, la incidencia de CIN3 era máxima en el grupo de 25-29 años, llegando a 4% mujeres/año. La incidencia disminuía a continuación de forma homogénea para llegar a una tasa menor a una CIN3

por cada 1.000 mujeres años en mayores de 45 años. De forma paralela, el riesgo acumulado de desarrollar una CIN3 es del 7,8% a los 45 años y del 9% a los 65 años.

Al contrario que las neoplasias más graves, la prevalencia de las CIN3 aumenta de forma lineal con el tiempo transcurrido después del primer frotis normal, hasta 5 años. Esto sugiere una regresión más frecuente de las lesiones menos graves. En Inglaterra, los datos del registro de cánceres invasivos e in situ del cuello uterino, que se publican cada año, incluyen desde 1984 las CIN3 y los adenocarcinomas in situ. En las mujeres de 20-24 años, se observa un incremento constante y significativo de la tasa de CIN3, que pasó del 12,3% de los registros en 1989 al 19,3% en 2004.

En Inglaterra y en País de Gales, la incidencia de CIN3 en el grupo de 20-24 años pasó del 1,2‰, en 1990 al 2,4‰ en 2000, lo que corresponde a 3.000-4.000 casos anuales de CIN3 (Peto J 2019). Un estudio realizado en 2004 en un barrio de Londres, en el que existe una tasa muy elevada de concepción en adolescentes, ha mostrado una incidencia anual de CIN3 de 3,7‰ jóvenes de 16-25 años. En las zonas metropolitanas de Francia, la incidencia de CIN2 o 3 era de 20.000-30.000 nuevos casos en 2004.

## **1.2 PATOLOGÍA DE LAS LESIONES PREINVASIVAS DEL CUELLO UTERINO**

### **1.2.1 Anatomía fisiológica**

La mucosa exocervical (epitelio escamoso) se prolonga en el conducto endocervical por un revestimiento cilíndrico mucosecretor acompañado de células de reserva (células basales de regeneración, bipotentes, capaces de una diferenciación tanto escamosa como glandular).

La zona de unión escamoso-cilíndrica (UEC) es hormonodependiente y, por ello, su localización varía con la edad. La zona exocervical fetal presenta células endocervicales bajo la influencia hormonal materna intrauterina.

Poco después del nacimiento, la UEC se retrae en el conducto endocervical hasta la menarquia. Durante la pubertad, el embarazo o cuando se administra un tratamiento hormonal con progestágenos, la reaparición fisiológica de



mucosa cilíndrica (de tipo endocervical) en la porción exocervical se denomina ectropión o eversión. Después de la menopausia, la UEC se retrae de nuevo en el conducto endocervical.

La extensión del ectropión es muy variable y depende de múltiples factores hormonales y ambientales (como la acidez de la vagina, la inflamación y los efectos mecánicos).

Se trata de una superficie dinámica de regeneración activa a partir de las células de reserva, en forma de una

metaplasia escamosa multifocal. Suelen aparecer de forma simultánea territorios de metaplasia madura e inmadura. Esta superficie dinámica, denominada zona de transformación, corresponde a la región entre la UEC de origen y la UEC (unión escamo celular) funcional y constituye el terreno más propicio para la infección por el VPH.

## **1.2.2 Punto fundamental:**

### ***1.2.2.1 Riesgo de desarrollo de neoplasias intraepiteliales***

- En el poder patógeno de los VPH intervienen factores virales (tipos de VPH, variantes, carga viral, etc.), factores específicos del huésped (edad, grupo HLA, etc.) y cofactores que pueden ser inmunomoduladores o cocarcinógenos.
- Las CIN1 y los condilomas planos son las lesiones más frecuentes.
- El riesgo de desarrollo de una CIN de alto grado es máximo en caso de infección por VPH 16.
- Los datos epidemiológicos recientes sugieren un aumento de la incidencia y de la prevalencia de las CIN y una disminución del promedio de edad de las pacientes portadoras de la lesión.

### **1.2.3 Patogenia de las lesiones intraepiteliales**

La infección por VPH se produce en las células basales y de reserva, a las que el virus accede gracias a microfisuras del epitelio de superficie. Para su replicación, los VPH requieren células del huésped que estén en el ciclo

celular, porque utilizan el aparato replicativo celular. Al mismo tiempo, ésta es la ocasión ideal para integrarse en el genoma celular. Cuando las células infectadas en vía de maduración migran hacia la superficie del epitelio, el efecto viral citopatógeno se manifiesta en forma de coilocitos. En este momento, se observan múltiples copias virales, sobre todo de localización episómica. La infección crónica por un VPH oncogénico puede provocar, en última instancia, la alteración del complejo proteico funcional pRB-E2F. Una de las proteínas expresadas por el virus en la célula es la proteína oncogénica E7, cuya principal actividad oncogénica consiste en la inhibición de la función de la pRB. Bajo su acción, la pRB ya no se une al factor de transcripción E2F, lo que provoca la transcripción de genes que promueven la proliferación celular. La concentración de la proteína E7 sólo suele estar elevada en las células con capacidad de replicación durante las infecciones por VPH oncogénicos. La oncoproteína E6 inactiva el gen supresor tumoral p53. La simple expresión de E6 y E7 no es suficiente para la oncogénesis, aunque una o dos modificaciones génicas pueden desencadenar la transformación cancerosa de los queratinocitos (Yugawa T., 2008). La integración del ADN viral en el genoma celular con una unión covalente al ADN del huésped se considera en la actualidad como el acontecimiento crítico para la progresión hacia una lesión de alto grado e incluso a un cáncer. La sobreexpresión de los oncogenes E6/E7, propia de todos los VPH oncogénicos, provoca la activación de los genes supresores tumorales p53 y Rb, lo que causa la desregulación del ciclo celular con proliferación incontrolada de las células que sufren esta «transformación», inmaduras y atípicas en todo el grosor del epitelio sin maduración (Qi Z, Xu X., 2010).

#### **1.2.4 Terminología y clasificación**

La terminología histológica actual de las lesiones escamosas sigue las mismas reglas que el conjunto de las neoplasias intraepiteliales con distinción de tres grados de gravedad de las lesiones (CIN1, CIN2 y CIN3) según la clasificación de Richart (Richart RM., 1990). Que ha sustituido a los términos de displasia mínima, moderada, intensa y carcinoma in situ (CIS) de la antigua clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, persisten dudas en cuanto al lugar que ocupa la CIN1 entre las neoplasias precancerosas, pues

la mayoría de estas lesiones experimentan una regresión espontánea. El diagnóstico de CIN1 presenta una variabilidad inter - observadores significativa (Klaes R., 2002).

#### **1.2.4.1 Clasificación de Bethesda**

La clasificación de Bethesda (2001), (Solomon D., 2002) reservada inicialmente a la citología, se utiliza cada vez más en histología y distingue dos categorías principales: lesiones intraepiteliales de bajo y de algo grado. La mayoría de las lesiones muestran una diferenciación escamosa. Se distinguen:

- Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIEBG o LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion), correspondientes a las CIN1 y que engloban los condilomas y la metaplasia papilar inmadura;
- Las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIEAG o HSIL, high grade squamous intraepithelial lesion), correspondientes a las CIN2 y CIN3.
- Entre los resultados citológicos referentes a las células escamosas, el sistema de Bethesda permite describir las atipias de significado indeterminado (ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance) y las atipias que no permiten descartar el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (ASC-H).
- Entre las lesiones glandulares del epitelio cilíndrico endocervical, la lesión intraepitelial de bajo grado (LGIN por su acrónimo inglés) aislada pocas veces se diagnóstica debido a la ausencia de criterios morfológicos fácilmente reproducibles. En la mayoría de los casos, acompaña a las lesiones glandulares intraepiteliales de alto grado (HGIN), sinónimo de adenocarcinoma in situ (AIS).

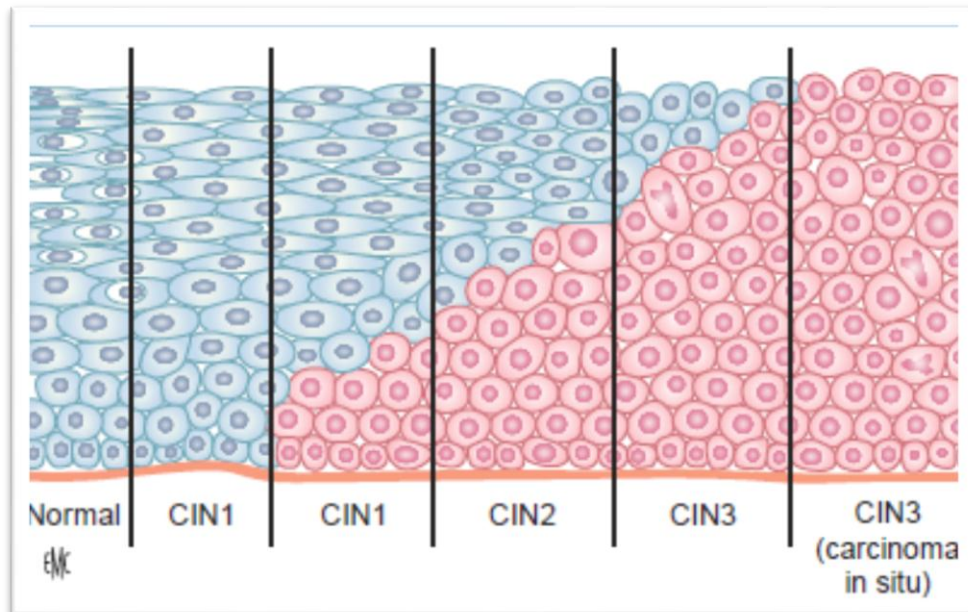


FIGURA. 1. p16 en las lesiones escamosas intraepiteliales (De mtm laboratorios).

La clasificación de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino se basa en criterios puramente morfológicos, pero la interpretación histológica y citológica de las lesiones intraepiteliales (en especial de las CIN1 y 2) se asocia a una variabilidad interobservador considerable ( $\kappa < 50$  en las biopsias).

Recientemente, se han desarrollado distintos métodos para mejorar la pertinencia y la reproducibilidad diagnóstica citológica e histológica de las lesiones precancerosas.

### 1.2.5 Búsqueda de virus del papiloma humanos oncogénicos

La búsqueda de VPH oncogénicos se realiza con distintas técnicas, de las cuáles, la captura de híbridos y la PCR presentan una sensibilidad elevada para el diagnóstico de las CIN, pero también una especificidad baja.

Por el contrario, la demostración de los VPH oncogénicos mediante hibridación in situ posee una buena especificidad, pero una sensibilidad baja. La búsqueda de la actividad viral oncogénica por detección del ARNm de E6/E7 parece poder mejorar tanto la sensibilidad como la especificidad

### **1.2.5.1 Biomarcadores**

Cada vez se utilizan con más frecuencia diversos marcadores mediante pruebas inmunohistoquímicas e inmunocitoquímicas.

#### **– Ki-67 o Mib 1**

El marcado nuclear de Ki-67 o Mib 1 permite determinar el índice de proliferación, que está aumentado en las lesiones intraepiteliales (LIE) de algo grado (Mimica M., 2010) Sin embargo, el índice de proliferación por sí solo no siempre permite diferenciar una lesión intraepitelial de las modificaciones reactivas o de regeneración.

#### **– ProExC**

La hiperexpresión de las proteínas del ciclo celular, de las clases MCM (mantenimiento del minicromosoma) o topoisomerasa-II-, que se pone de manifiesto mediante el anticuerpo ProExC con un marcado nuclear intenso en las LIE de alto grado, proporciona un marcado similar al índice de proliferación (Badr RE, Walts., 2008).

#### **– p16INK4a**

El marcador más utilizado es la p16INK4a. Se trata de una proteína celular cuya acumulación en el citoplasma se relaciona con el bloqueo de pRB por la oncoproteína E7, propia de todos los VPH oncogénicos. Esta acumulación constituye la prueba directa de la actividad de los VPH oncogénicos, con independencia del tipo de virus. La demostración de la acumulación de la proteína p16INK4a mediante inmunohistoquímica e inmunocitoquímica mejora la fiabilidad del diagnóstico histológico y citológico de las lesiones intraepiteliales (Bergeron C., 2010). (FIG 1). La especificidad de este marcado para la detección de lesiones de alto grado es superior a la de la prueba de VPH (HC2) y del ARNm de los oncogenes E6/E7 (Reuschenbach M., 2010).

El doble marcado de Ki-67 y p16INK4a en inmunohistoquímica e inmunocitoquímica con el anticuerpo CINtec Plus parece una herramienta aún más prometedora para la detección sistemática de las lesiones intraepiteliales

de alto grado con una sensibilidad y especificidad superiores a las de la prueba del VPH (J Petry KU., 2011).

### 1.3 CLASIFICACION DE BETHESDHA DE LESIONES INTRAEPITELIALES

Aunque no existe una correlación citohistológica perfecta, se pueden citar varias asociaciones citohistológicas frecuentes.

#### 1.3.1 Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y neoplasias intraepiteliales

##### 1.3.1.1 Citología

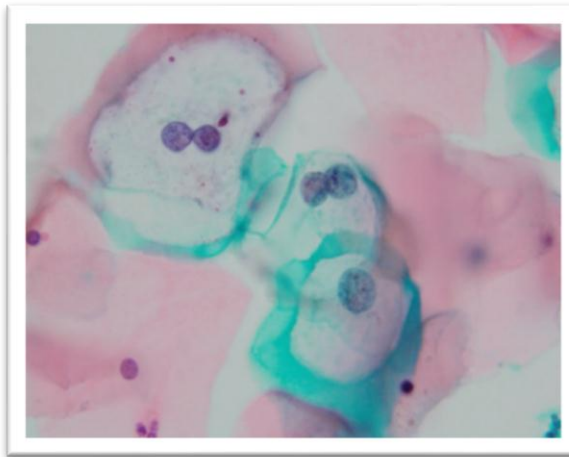


FIGURA. 2. coilocito Técnica en monocapa SurePath x1.000.

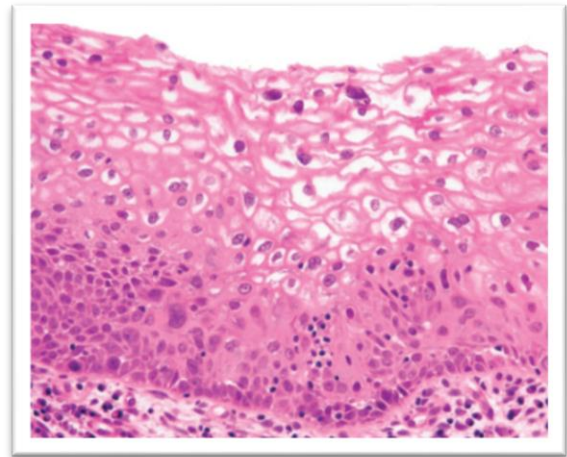


FIGURA. 3 Neoplasia intraepitelial 1 (CIN1) con coilocitos. Hematoxilina y eosina x400

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

- Modificaciones nucleares: se trata de la discariosis, que corresponde al aumento del volumen nuclear (hasta el triple de lo normal), a la condensación de la cromatina y a la irregularidad de los contornos, con o sin binucleaciones o multinucleaciones;
- Modificaciones citoplásmicas: corresponden al halo claro perinuclear y a la condensación citoplásmica periférica que definen los coilocitos (del

griego koilos, que significa vacío, hueco; este término fue introducido por koss y durfee en 1956);

- Modificaciones nucleares y citoplásmicas que caracterizan a la paraqueratosis, que asocia picnosis, alargamiento, hiperchromatismo, irregularidad nuclear asociada a la condensación y eosinofilia del citoplasma con aumento de la proporción núcleo/citoplasma. La paraqueratosis atípica no es específica de una lesión intraepitelial de bajo grado y puede asociarse a una lesión de grado más elevado o a un carcinoma epidermoide invasivo queratinizante. Para el diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado, se requieren dos de tres criterios.

### **1.3.1.2 Histología**

El epitelio epidermoide del cuello uterino es estratificado con la capa basal unicelular unida a la membrana basal y las capas parabasal, intermedia y superficial. En las CIN1, las modificaciones citonucleares (discariosis, coilocitosis, paraqueratosis) afectan a las capas superficiales e intermedias asociadas a una ligera hiperplasia de las células basales, sin pérdida de la maduración.

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

- Revestimiento escamoso maduro con abundante glucógeno citoplásmico (seudocoilocitosis);
- Atipias inespecíficas de la mucosa atrófica;
- Metaplasia escamosa con modificaciones reactivas;
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG o H-SIL, por su acrónimo inglés).

El inmunomarcado con p16INK4a de las lesiones inducidas por los VPH oncogénicos (VPH-AR) muestra un marcado basal difuso nuclear y citoplásmico en el 95% de los casos y puede ser focal o negativo (aspecto que también se observa en las lesiones inducidas por VPH no oncogénicos).

El índice de proliferación (Ki-67 o Mib 1) sigue siendo bajo con un marcado de las células basales/suprabasales y un pequeño porcentaje de células intermedias y superficiales (por lo general, menos del 30%). Varios estudios han demostrado un excelente valor predictivo negativo del inmunomarcado con p16INK4a para el riesgo de progresión o de persistencia de las CIN1 (FIG.3).

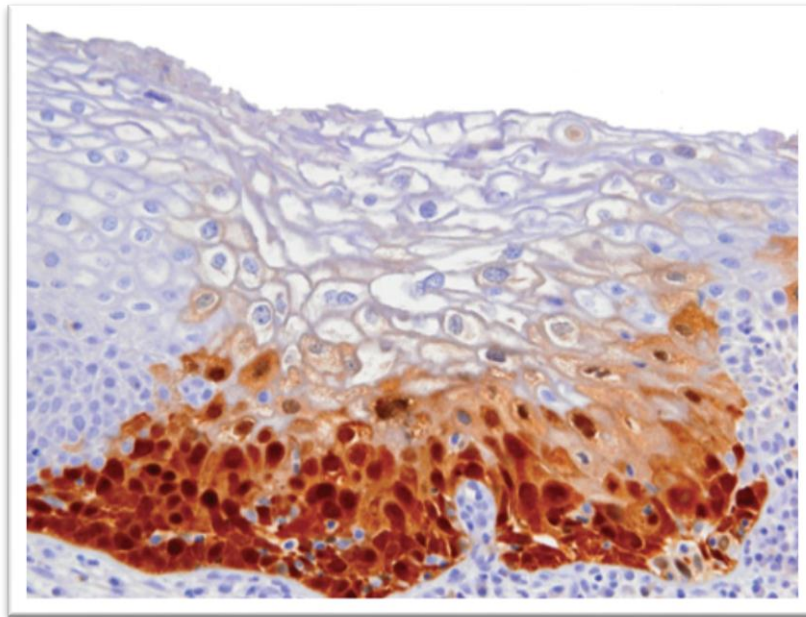


FIGURA. 4 Neoplasia intraepitelial 1 (CIN1) con coilocitos. Inmunohistoquímica de p16INK4a x400. Marcado difuso basal.

### **1.3.2 Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y neoplasias intraepiteliales 2 y 3**

#### **1.3.2.1 Citología**

Las células atípicas tienen un aspecto inmaduro de tipo basal o parabasal, es decir, un tamaño más pequeño que las de una LEIBG y presentan una proporción núcleo/citoplasma y una densidad nuclear mayores. Los núcleos son más grandes e hiper cromáticos, con contornos irregulares de la membrana nuclear. En las células disqueratóticas atípicas correspondientes a la



paraqueratosis atípica el citoplasma es reducido, pálido o denso y toma fácilmente una coloración naranja.

Las células atípicas pueden ser muy pequeñas. Suelen aparecer aisladas o agrupadas en acúmulos sincitiales. Su parecido con las células metaplásicas inmaduras, glandulares distróficas o atróficas provoca en ocasiones un diagnóstico falso negativo o positivo (FIG. 4).

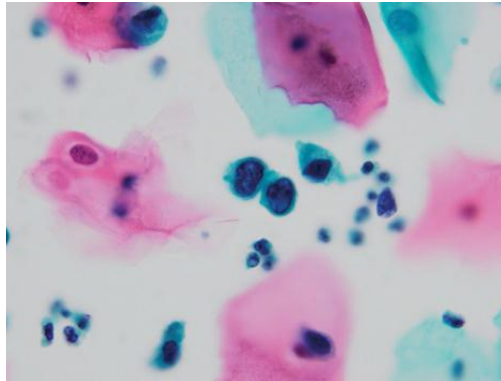


FIG. 5. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Técnica en monocapa SurePath x1.000

La inmunomarcado de p16INK4a y de Ki-67 en una preparación citológica puede ser de ayuda diagnóstica.

El doble marcado con p16INK4a y Ki-67 (CINtec Plus) presenta una sensibilidad equivalente y una especificidad superior a las de la prueba del VPH en el cribado de las LIE de alto grado.

### **1.3.2.2 Histología**

La característica principal de las LEIAG es la pérdida de maduración del revestimiento, de modo que las células parabasales atípicas ocupan dos tercios del grosor epitelial en las CIN2 y todo el grosor en las CIN3. Estas células se caracterizan por:

- Un aspecto sincicial en las capas basales y parabasales;
- Escasez o ausencia de coilocitos, que contienen un pequeño halo claro;
- Proporción núcleo/citoplasma elevada de las células superficiales;

- Mitosis frecuentes hasta dos tercios del grosor en las CIN2 y en todo el grosor en las CIN3.

Cuando se observan estos aspectos, pueden sospecharse varios diagnósticos diferenciales.

- Atipias de regeneración;
- Modificaciones posradioterapia;
- Atrofia;
- Metaplasia escamosa inmadura;
- Metaplasia transicional;
- LIE de bajo grado;
- Carcinoma epidermoide inmaduro, sobre todo en caso de LEIAG con extensión glandular amplia;
- Adenocarcinoma in situ o invasivo (sobre todo en citología).

Lugar que ocupa la CIN2 entre las lesiones intraepiteliales de alto grado es controvertido desde que se sabe que una parte no insignificante de estas lesiones regresan de forma espontánea (Fader AN., 2010). Asimismo, cada vez más estudios demuestran una gran variabilidad interobservadores con una baja concordancia entre los patólogos ( $\kappa < 0,6$ ) (Bibbo., 2002). El inmunomarcado con p16INK4a de las LEIAG es positivo, con una señal intensa y difusa, tanto citoplásmica como nuclear en al menos dos tercios del revestimiento escamoso a partir de la capa basal. Se trata de un marcado específico muy útil para el diagnóstico diferencial.

Los marcadores de proliferación (Ki-67 y Mib 1) son positivos en más del 30% de las células en caso de CIN2 y a menudo en más del 50% en caso de CIN3, con presencia del marcado en todas las capas del revestimiento.

### **1.3.3 Adenocarcinoma in situ y lesiones glandulares intraepiteliales**

El adenocarcinoma in situ representa el 1% de las lesiones intraepiteliales de algo grado y aparece alrededor de 10-20 años antes (promedio de edad de 30-40 años) que los adenocarcinomas invasivos del cuello uterino. Alrededor del 50% (20-85%) de los AIS se asocian a una lesión escamosa intraepitelial.

Hasta el 89% de los AIS están inducidos por el VPH. Al igual que el adenocarcinoma invasivo, el AIS suele asociarse al VPH18 (70%) y en menos casos al VPH16 (30%). Se ha descrito multifocalidad en el 15% de los AIS.

Las lesiones intraglandulares de grado inferior al de AIS (LGIN) se diagnostican en pocas ocasiones, debido a sus modificaciones cito - nucleares mínimas. El reconocimiento de estas modificaciones es difícil mediante citología e histología estándar. De hecho, el diagnóstico está sometido a considerables variaciones inter - observadores. Estas lesiones suelen asociarse a los AIS. Es conveniente buscarlas de forma sistemática cuando se diagnostica una LGIN en la biopsia.

### **1.3.3.1 Citología**

- Las anomalías citológicas más frecuentes son:
- Las células cilíndricas atípicas, a menudo en grupos;
- La formación de rosetas y un aspecto de «plumas»;
- Una proporción núcleo/citoplasma elevada, alargamiento de los núcleos, hipercromatismo, cromatina moteada;
- Mitosis y cuerpos apoptóticos.

### **1.3.3.2 Histología**

Entre los aspectos sugestivos, hay que notar:

- Conservación de la arquitectura glandular. Puede haber papilas intraglandulares;
- Seudoestratificación nuclear, «despolarización nuclear»;
- Proporción núcleo/citoplasma aumentada, núcleos alargados (aspecto oscuro de las glándulas a bajo aumento);
- Mitosis y cuerpos apoptóticos;
- Citoplasma poco abundante eosinófilo o ligeramente mucosecretor.

Se han descrito distintos tipos de AIS. El AIS de tipo endocervical constituye la variante más frecuente. Se asocia en ocasiones al AIS de tipo intestinal (con células caliciformes) o endometriode (sin mucosecreción). El AIS adenoescamoso está constituido por células de diferenciación intermedia entre escamosa y glandular. El AIS de tipo tubárico consta de células cilíndricas

ciliadas similares a una metaplasia tubárica con una pseudoestratificación y atipias citonucleares, que obedece a los criterios descritos previamente (Dallenbach-Hellweg G., 2008).

Ante estos aspectos, se pueden plantear varios diagnósticos diferenciales:

- Modificaciones cito - nucleares reactivas y de regeneración;
- Reacciones de arias stella (durante la gestación o por efecto de estrógenos/progestágenos);
- Atipias pos radioterapia;
- Endometriosis;
- Etaplasia tubárica;
- Lie de alto grado que simula un ais;
- Artefacto de electrocoagulación (en piezas de conización).

El inmunomarcado de p16INK4a ayuda a distinguir las lesiones glandulares benignas reactivas (negativas para p16INK4a) de las lesiones glandulares inducidas por VPH. La mayoría de las AIS/HGIN y LGIN se caracterizan por un marcado difuso en todas las células tanto nuclear como citoplásmico. Los infrecuentes adenocarcinomas no inducidos por VPH, como el adenocarcinoma con desviación mínima son p16INK4a negativos o muestran un marcado focal (FIG.5).

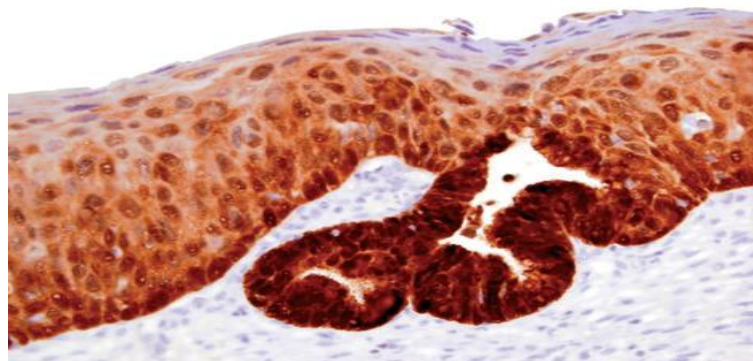


FIG. 6. Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS) + neoplasia intraepitelial 2 (CIN2). Hematoxilina y eosina 400.

Además, se observa un índice de proliferación (Ki-67 o Mib 1) muy elevado (80-100%), la positividad frecuente de p53, la ausencia habitual de receptores

hormonales de estrógenos y progesterona, así como una expresión citoplasmática de enzima convertidora de angiotensina (ECA) en el 70% de los casos (Nucci M,2010)

#### **1.3.4 Atipias celulares de significado indeterminado**

Esta categoría de la clasificación de Bethesda de 2001 informa de la presencia de una duda diagnóstica y consta de tres subcategorías:

1. ASC-US. Se trata de atipias de significado indeterminado, que no permiten descartar una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. La búsqueda de VPH oncogénicos por captura de híbridos es una de las opciones de cribado de las ASC-US que se recomienda en la actualidad. El inmunomarcado de p16INK4a y de Ki-67 de forma conjunta o separada puede ser una ayuda considerable en el diagnóstico y la detección de las lesiones escamosas y glandulares de alto grado;
2. ASC-H (células atípicas de significado indeterminado, sin descartar alto grado). Indica la presencia de células inmaduras más o menos atípicas, sin que se pueda descartar una lesión escamosa intraepitelial de alto grado;
3. AGC (células glandulares atípicas) cuyo origen (endocervical o endometrial) puede precisarse o no y con la mención sin certeza a favor de una neoplasia o no.

La colposcopia tiene un papel fundamental en el diagnóstico de las pacientes con anomalías en el frotis, así como en el seguimiento de aquellas que presenten lesiones cervicales antes y después de su tratamiento. Es indispensable para dirigir las biopsias; permite precisar la topografía de las lesiones y definir los límites y la situación de la zona de transformación del cuello. Cuando se asocia a la citología y al estudio histológico realizado mediante biopsia dirigida, contribuye a la elección de las indicaciones terapéuticas de las lesiones del cuello uterino. Para evitar la sobrecarga de los centros de colposcopia, se ha propuesto el seguimiento citológico o la detección del ADN del VPH para el diagnóstico de algunas anomalías citológicas leves. Al no tratarse de pruebas diagnósticas del todo, conviene conocer sus límites y modalidades de utilización.

### **1.3.5 Punto fundamental**

#### **1.3.5.1 Detección sistemática**

1. El cáncer de cuello uterino se presta bien a la detección sistemática porque su historia natural se caracteriza por la existencia de lesiones precancerosas durante un período prolongado.
2. Las recomendaciones francesas, confirmadas muy recientemente por la Haute Autorité de Santé (HAS), aconsejan una detección sistemática mediante frotis cervical en todas las mujeres que hayan tenido relaciones sexuales, a partir de los 25 años y hasta los 65 años. Se realizan dos frotis con un año de intervalo y después se repiten cada 3 años si son normales.
3. Pueden realizarse mejoras de la detección sistemática en cuanto a las herramientas usadas, sus modalidades de aplicación y la propia organización de las campañas de detección.

### **1.4 HERRAMIENTAS DE IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE PACIENTES**

#### **1.4.1 Técnicas de detección del VPH**

El genoma de los tipos potencialmente oncogénicos de VPH se detecta en alrededor del 85-98% de los cánceres del cuello uterino y de las CIN de alto grado de (Sanjose S., 2010)

Los progresos tecnológicos han permitido el desarrollo de pruebas automatizadas, baratas, perfectamente reproducibles y con la suficiente sensibilidad y especificidad para detectar un gran número de tipos de VPH oncogénicos. Entre estas pruebas, la Hybrid Capture 2 puede usarse para el análisis en la evaluación de las pacientes con un frotis ASC-US. Esta prueba se basa en la hibridación del genoma viral con una sonda de ARN marcado y en la revelación del híbrido mediante una técnica de quimioluminiscencia. La utilización de varias sondas permite revelar de forma simultánea 14 tipos de VPH de alto riesgo. La comparación de la intensidad de señal con la obtenida para una muestra control positiva calibrada permite una evaluación semi -cuantitativa de la carga viral.

En la selección de las pacientes con un frotis ASC-US, se propone la detección del ADN del VPH con la finalidad de seleccionar las mujeres que se consideran con riesgo de tener o de desarrollar una lesión de alto grado o un cáncer debido a una infección por un VPH potencialmente oncogénico. Para los frotis ASC-US, la búsqueda de un VPH oncogénico con las pruebas de Hybrid Capture 2 es positiva en el 31-60% de las pacientes y permite detectar una CIN de alto grado con una sensibilidad media del 93,8% (la cifra varía, según los autores, del 27 al 79%). Con una proporción de pacientes seleccionadas para el control colposcópico casi idéntica a la del frotis de control, la prueba Hybrid Capture 2 presenta una sensibilidad mejor (razón de sensibilidad 1,14 [1,08-1,2]) y una especificidad prácticamente idéntica (razón de especificidad 0,99 [0,88-1,1]) (Sjoeborg KD., 2010).

En las pacientes en las que no se detecta ningún VPH, se propone un control citológico a los 6-12 meses. Esta detección virológica puede realizarse según el «método reflejo» sobre la suspensión celular residual tras la interpretación del frotis sin tener que volver a citar a la paciente, con la condición de que el líquido de suspensión citológica se haya validado para ello.

#### **1.4.2 Seguimiento con repetición del frotis**

El frotis cervical es una prueba de detección eficaz, pero no es un método que permita establecer un diagnóstico preciso de la lesión. La correlación entre el diagnóstico citológico y el diagnóstico histológico es imperfecta, sobre todo para las anomalías citológicas leves (lesiones intraepiteliales de bajo grado y ASC-US), de las que un 20-45% no se asocian a ninguna lesión visible en la colposcopia y sólo un 5-15% lo hacen a una CIN de alto grado o a un cáncer invasivo. La normalización de los frotis no es una garantía de curación. A largo plazo, incluso tras una regresión completa de las anomalías citológicas, persiste un riesgo de recidiva en algunos pacientes y el riesgo de desarrollo posterior de un cáncer es superior al de una población control sana. De hecho, el riesgo de pasar por alto una lesión disminuye con el número de frotis normales sucesivos. Por consiguiente, se recomienda repetir un frotis cervical cada 6 meses, durante 2 años. Si todos los frotis de control son satisfactorios y normales, puede replantearse el ritmo habitual del cribado citológico. En

cambio, se requiere una colposcopia si las anomalías citológicas persisten o si las anomalías reaparecen tras uno o varios frotis negativos, con independencia de la gravedad de la anomalía citológica.

La expresión de la P16 aumenta con la gravedad de las anomalías citológicas. Es del 45% (35-54%) para las ASCUS, del 47% (37-57%) para las lesiones de bajo grado y del 89% (84-95%) para las lesiones de alto grado. En el diagnóstico de las ASC-US, la interpretación del frotis tras una doble coloración con los marcadores p16 y Ki-67 permite orientar hacia la colposcopia al 43% de las pacientes si son menores de 30 años y al 30% si son mayores de 30 años, frente a unas cifras del 87 y 62% en caso de captura de híbridos, respectivamente, para esos grupos de edad. Para el diagnóstico de las lesiones CIN2+, la sensibilidad de la selección virológica es del 91-100% y la especificidad del 36-61%, frente a una sensibilidad del 92-94% y una especificidad del 78-81% para la interpretación del frotis tras una doble tinción. En el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales de bajo grado, la selección de las pacientes mediante un frotis, interpretado tras una doble tinción con los marcadores p16 y Ki-67, permite reducir la proporción de las pacientes remitidas para colposcopia al 52%. Esta reducción es significativamente mayor que la lograda para la selección mediante una prueba de VPH (no recomendada en Francia) incluso para las pacientes menores de 30 años. Para el diagnóstico de las lesiones CIN2+, su sensibilidad es del 85,4-94,2% y su especificidad del 53,9-68%, frente al 96,4- 98,1% y 18,8-19,1%, respectivamente, para la prueba de VPH.

### **1.4.3 Evolución**

Hay dos aspectos de la historia natural de las CIN que presentan interés clínico: su potencial de curación espontánea y el riesgo de desarrollo de cáncer invasivo. Por lo general, se distinguen dos entidades citohistológicas, en primer lugar las SIL de bajo grado o CIN1, de las que una proporción considerable experimenta una regresión espontánea y que no justifican ningún tratamiento, y las CIN2 y 3, que conllevan un riesgo mayor de desarrollar un cáncer, lo que justifica su detección sistemática, diagnóstico y tratamiento precoz para



evitarlo. En realidad, las CIN2 **se** sitúan en el límite entre estas dos entidades y la incertidumbre del diagnóstico hace que este límite sea poco preciso y complica la apreciación de la historia natural de las CIN.

La historia natural de las CIN se expresa como el riesgo de progresión o de regresión o bien como tasa. El riesgo consiste en una simple proporción de las lesiones que evolucionan en un sentido o en el otro, mientras que la tasa tiene en cuenta el factor tiempo. La tasa puede calcularse a partir del riesgo (p) según la fórmula  $tasa = \log(1 - p)/t$  (duración en años).

#### **1.4.3.1 Neoplasias intraepiteliales 1**

La interpretación de los datos de la bibliografía referente a la historia natural de las CIN1 es complicada, debido a las discrepancias sobre el tipo prospectivo o retrospectivo de los estudios, los criterios de inclusión de las pacientes, la duración del seguimiento, las modalidades de éste y las indicaciones de los tratamientos durante el seguimiento.

La realización de biopsias reduce el riesgo de progresión de las CIN y aumenta el de las regresiones y de las curaciones. Esto se explica tanto por la imperfección de la concordancia citohistológica como por el efecto directo de la biopsia o de los fenómenos de la cicatrización sobre las lesiones cervicales. El 26-70% de las CIN1 experimenta una regresión. Esta tasa aumenta con la duración del seguimiento, pero la mayoría de las regresiones se observan en un período de 12-18 meses. Por el contrario, el 4-43% de las CIN1 progresan a lesiones más graves. Estas progresiones pueden ser muy rápidas, lo que constituye una de las explicaciones del descubrimiento de CIN2 o 3 inaugurales. La edad de las pacientes y el tamaño de las lesiones se han sugerido como factores predictivo de la progresión de las CIN1, pero estos factores también se asocian a la subestimación de los diagnósticos mediante biopsia dirigida. El incremento del riesgo de progresión de las CIN1 asociada a la infección persistente por un VPH oncógeno parece depender tanto del tipo de VPH como de la carga viral, pero, incluso en presencia de VPH16 o 18, la tasa anual de regresiones de las CIN1 sigue siendo elevada, entre el 18 y el 46%.

El uso de múltiples biomarcadores mejora la apreciación del potencial evolutivo de las CIN1, aunque sigue siendo impredecible a nivel individual.

#### **1.4.3.2 Neoplasias intraepiteliales 2**

La prevalencia de las CIN2 es especialmente alta en pacientes jóvenes en quienes la tasa de regresión puede alcanzar el 39% anual, el 65% a los 18 meses e incluso el 70% a los 27 meses. Se ha descrito una tasas de regresión del 74% en un año, con independencia de la edad de las pacientes, aunque más elevada para las lesiones pequeñas, en un estudio prospectivo reciente. La regresión de las CIN2 asociadas a una infección por VPH16 parece menos frecuente, aunque puede alcanzar el 21%.

#### **1.4.3.3 Neoplasias intraepiteliales 3 y riesgo de evolución hacia un cáncer**

Unos criterios de definición más precisos y a la vez más constantes en las últimas décadas, así como la mejor reproducibilidad del diagnóstico de las CIN de alto grado y del cáncer facilitan la apreciación del riesgo de desarrollar cáncer. Entre los numerosos factores que favorecen la evolución de las CIN hacia el cáncer se encuentran la duración de la infección por VPH, el tipo de VPH, el tabaquismo, la anticoncepción oral, la multiparidad y, probablemente, algunas enfermedades inflamatorias crónicas. Hay muchos factores que aún se desconocen y se puede constatar que, aunque los tipos de VPH16 y 18 son mayoritarios en los cánceres del cuello uterino, su prevalencia disminuye con la edad de las pacientes. Por motivos evidentes de ética médica, no es posible en absoluto diseñar un estudio prospectivo de cohortes para cuantificar el riesgo de cáncer en las mujeres con CIN. Un estudio de este tipo, realizado con más de 1.000 pacientes en Nueva Zelanda entre 1955 y 1976 se consideró después poco ético. El riesgo de desarrollo a los 30 años de un cáncer se estimó en el 31-50% sin tratamiento y del 0,7% (IC 95%: 0,3-1,9) en las pacientes tratadas. Un modelo matemático ha estimado el riesgo de desarrollar un cáncer en caso de CIN3 no tratada en el 1% anual en Inglaterra. Para las lesiones asociadas a la infección por VPH16 y 18, las tasas anuales de progresión de las CIN2 o 3 en cánceres invasivos se estiman en el 3-5% sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad de las pacientes.

El intervalo de desarrollo de cáncer a partir de CIN3 es de unos 5-19 años como promedio, pero a menudo se describen evoluciones más rápidas, sobre todo en caso de infección por VPH16. El promedio de las duraciones de evolución concuerdan con las observaciones epidemiológicas que permiten constatar intervalos de 10-20 años entre el pico de incidencia de las CIN2 o 3 y el de los cánceres invasivos.

#### **1.4.3.4 Punto fundamental**

##### **– Evolución**

1. De forma individual, el potencial evolutivo de las CIN es totalmente imprevisible.
2. El 26-70% de las CIN1 experimentan una regresión.
3. La tasa de regresión de las CIN2 puede llegar al 75%, sobre todo en las mujeres jóvenes.
4. En las mujeres con CIN3, el riesgo de progresión se estima en un 1% anual sin tratamiento.
5. El intervalo de aparición de cáncer a partir de una CIN3 es de 5-19 años como promedio.

## e) MATERIALES Y METODOS

### Tipo de investigación:

Es un estudio:

- Descriptivo: es descriptivo por que se definió, caracterizo el tema de investigación basándose en bibliografía existente de manera global, nacional, donde localmente no existen referencias bibliográficas, explicando la importancia del tema a abordar.
- Transversal: Es transversal porque, las variables a medir, fueron recogidas en un solo periodo de tiempo determinado.

### Lugar de la investigación:

La investigación se realizará en Hospital de Solca- Núcleo Loja, se encuentra ubicada Dirección: Av. Salvador Bustamante Celi, frente al Parque Jipiro. Loja. Fue creado el 23 de agosto de 1962 ocurre el nacimiento de SOLCA en Loja, es una organización encaminada a luchar contra el cáncer.

### Universo:

Integrado por 3361 pacientes de consulta externa del Hospital Solca- Núcleo Loja con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto o bajo grado, en el reporte citológico o histológico, que este dentro del periodo de investigación.

### Muestra

Constituido por 200 historias clínicas, distribuidas de la siguiente forma.

Tipos de lesión epitelial y/o normal	Frecuencia
Pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado	88
Pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado	52
Pacientes con estudios normales.	60
Total de muestra:	200

**Criterio de inclusión:**

- Pacientes que presenten el historial clínico completo, que en su estudio de la patología cervical presente resultados de la citología e histopatología y que en una de ellas se exponga diagnóstico de lesión intraepitelial de alto o bajo grado.

**Criterios de exclusión:**

- Que en su expediente clínico, no contenga las dos pruebas en estudio. (citología e histología cervical).
- Que no exista acceso a todo su expediente clínico.

**Procedimiento:**

## 1. Fase pre analítica:

- Oficio dirigido a director médico de SOLCA Loja. Dr. Jorge Molina.
- Consentimiento informado al paciente.
- Recolección de datos y revisión de historiales clínicos con prueba piloto.

## 2. Fase analítica

- Procesar los datos recolectados.
- Tabulación de los datos recogidos.
- Realización de tablas y gráficos de los datos tabulados
- Interpretación y análisis de los datos obtenidos.

## 3. Fase post analítica

- Registro interno de trabajo
- Reporte de resultados

#### 4. Análisis de datos

Con los resultados obtenidos expresados en tablas, gráficos utilizando el programa Excel. Se realizara comparaciones con la bibliografía (Marco teórico) a criterio de los autores y con ello se planteara respectivamente las conclusiones y recomendaciones de medicina basada en evidencia.

#### 5. Técnica e instrumento:

Mediante el formulario elaborado, según el sistema de nomenclatura vigente bethesda 2001, se realizó una prueba piloto, donde no se encontró descripción y juzgamiento diagnostico colposcopico de las lesiones epiteliales de cérvix, por lo que excluyo del formulario y tema de investigación y previa modificación del mismo, se continuó el trabajo de campo.

## **f) RESULTADOS**

En total 3361 expedientes clínicos, 200 historiales clínicos completos fueron revisados y dado seguimiento, de estos 60, fueron negativos para lesión cervical en los dos métodos de “citología e histopatología”, reportados como negativo para malignidad, estudio normal y/o cervicitis crónica, de los 140 expedientes, 88 corresponden a lesión intraepitelial de bajo grado, no se encontró correlación diagnóstica en 27 citologías pero sin embargo con diagnóstico positivo para lesión epitelial cervical en una las pruebas diagnósticas, la edad media es de 40 años.

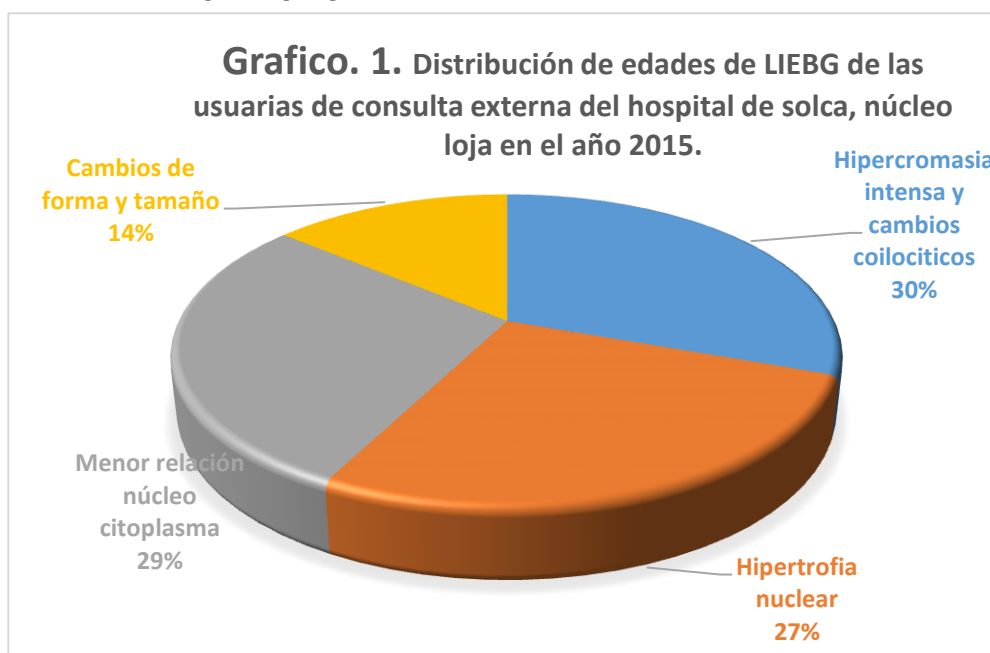
En 52 expedientes clínicos, correspondientes a lesión epitelial cervical de alto grado que puntualizan diagnóstico positivo para lesión intraepitelial de alto grado en la citología cervical, el 46% corresponde a lesión con displasia moderada y el resto con 54% a displasia severa y solo 1 no hay correlación, reportado como LIEAG (lesión intraepitelial de alto grado) en la citología y corroborado como cervicitis crónica en la histología. La edad media corresponde a 47 años para las lesiones epiteliales de alto grado.

## LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LIEBG).

TABLA N° 1. Distribución de edades de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) de las usuarias de consulta externa del hospital de solca, núcleo Loja en el año 2015.

DISTRIBUCION DE EDADES		
GRUPOS ETARIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
20 años a 30 años	21	24%
31 años a 40 años	30	34%
41 años a 50 años	21	24%
50 años a 60años.	14	16%
Mayor a 60 años.	2	2%
TOTAL USUARIAS	88	100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA.



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA.

### INTERPRETACIÓN:

El grupo etario más afectado por la lesión intraepitelial de bajo grado, está entre los 31-40 años, representado con un 34%, seguido de un 24% que incluye edades de 20 a 40 años y 41 a 50 años, además de un 16% entre las edades de 50 a 60 años, seguido de una minoría del 2% mayor a 60 años.



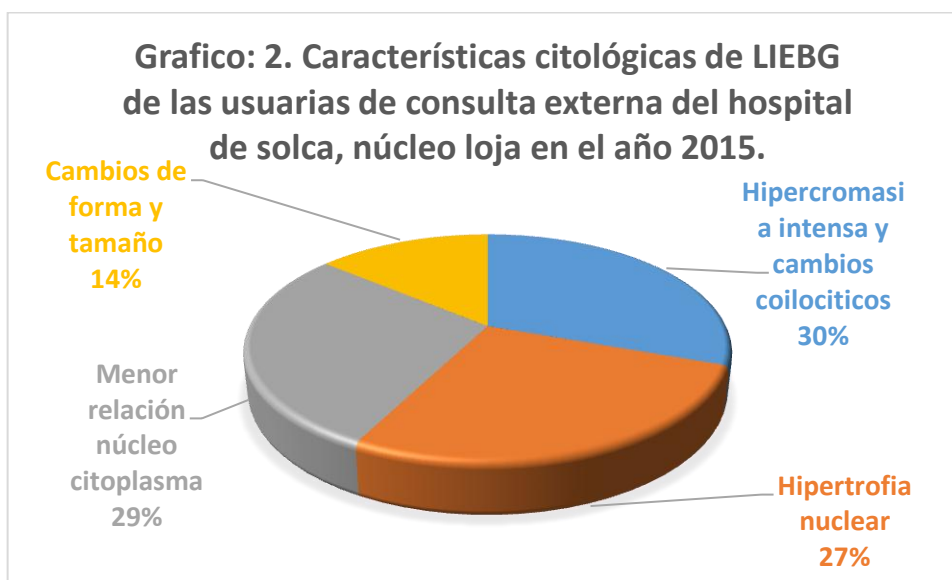
## ESTUDIO CITOLÓGICO

Tabla N°2 Características citológicas de LIEBG de las usuarias de consulta externa del hospital de solca, núcleo Loja en el año 2015.

	Características citológicas	Frecuencia	Porcentaje
1	Hipercromasia intensa y cambios coilocíticos	46	31%
2	Hipertrofia nuclear	41	27%
3	Menor relación núcleo citoplasma	43	29%
4	Cambios de forma y tamaño	21	13%
TOTAL			100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO

ELABORADO POR: FREDY VERA.



FUENTE: HISTORIAL CLINICO

ELABORADO POR: FREDY VERA

### INTERPRETACION:

En el estudio citológico, es notable que las características citológicas con mayor frecuencia utilizadas para la descripción de la lesión intraepitelial de bajo grado, son predominantemente tres, en orden según su porcentaje de mayor a menor; con un 31% “hipercromasia intensa y cambios coilocíticos” seguido de un 29% y 27% correspondiente a “una menor relación núcleo citoplasma” e “hipertrofia nuclear” respectivamente, seguido de un 13% a favor de los “cambios de forma y tamaño” de los núcleos celulares.

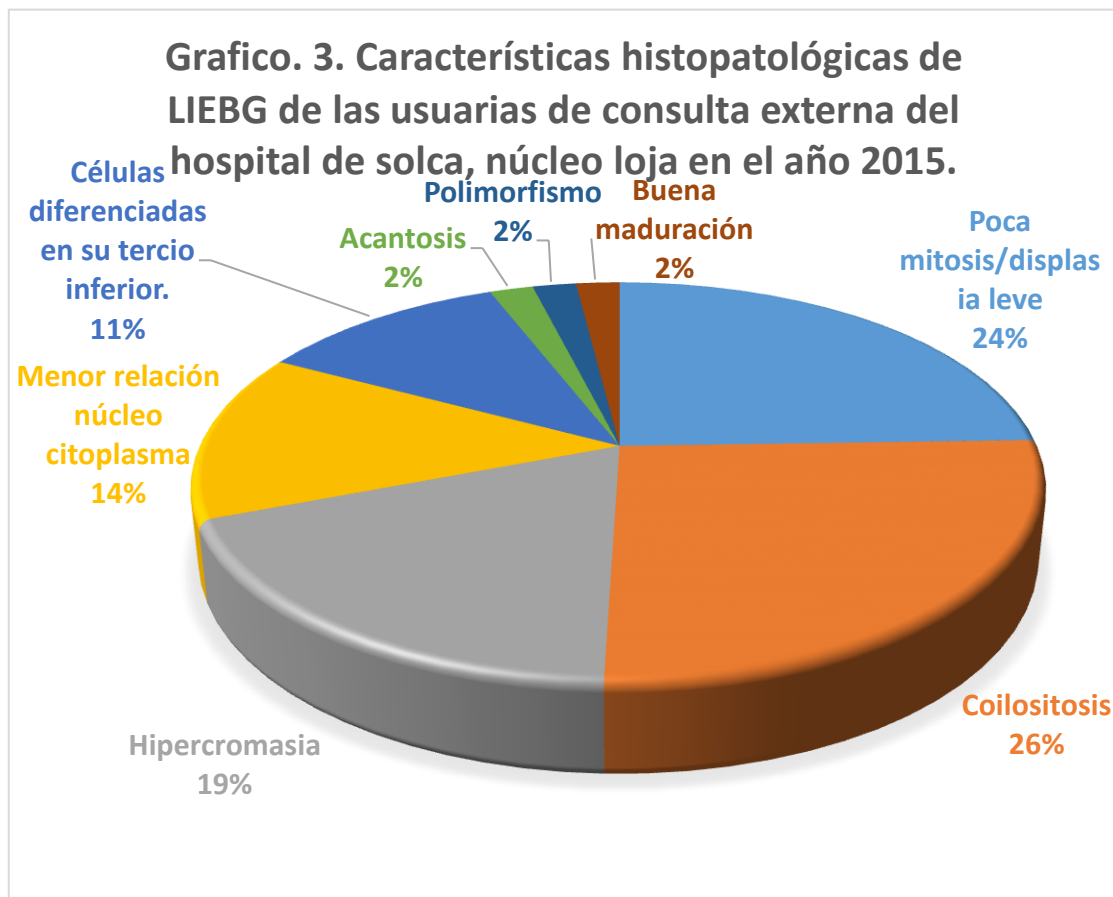
## ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO:

Tabla N° 3. Características histopatológicas de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) de las usuarias de consulta externa del hospital de solca, núcleo Loja en el año 2015.

Características Histológicas		Frecuencia	Porcentaje
1	Poca mitosis/displasia leve	50	25%
2	Coilosis	53	27%
3	Hipercromasia	38	18%
4	Menor relación núcleo citoplasma	28	13%
5	Células diferenciadas en su tercio inferior.	23	11%
6	Acantosis	4	2%
7	Polimorfismo	4	2%
8	Buena maduración	4	2%
TOTAL			100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO

ELABORADO POR: FREDY VERA.



FUENTE: HISTORIAL CLÍNICO

ELABORADO POR: FREDY VERA

## INTREPRETACION:

La características más examinadas y descritas con predominio en los hallazgos histopatológicos son: con el 27% la “mitosis celular o displasia leve”, seguido por un 25%, la “coilocitosis”, inmediatamente con un 18% correspondiente a la “hipercromasia” y el menos de 50% está representada en orden decreciente por; el 13%, 11%, 2%, 2%, 2%, menor relación núcleo citoplasma, celular diferenciadas en su tercio inferior, acantosis, polimorfismo y buena maduración respectivamente.

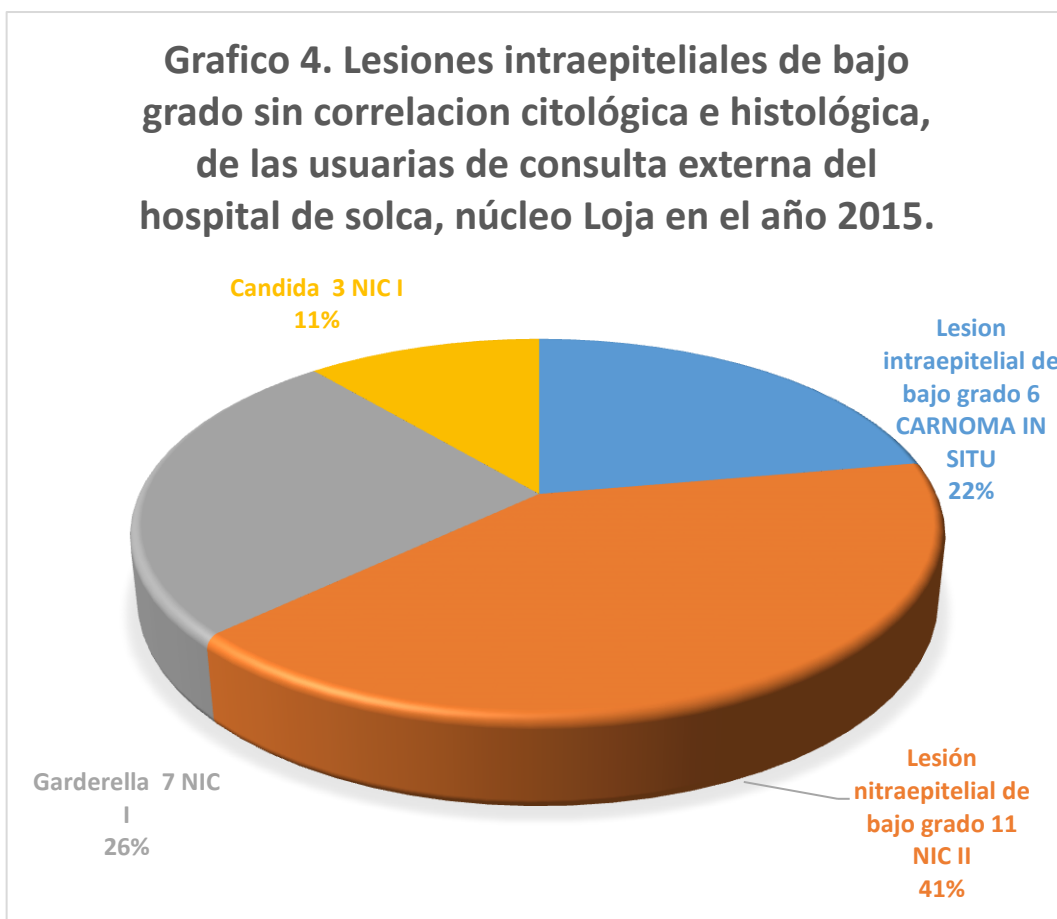
## LESIONES CERVICALES SIN CORRELACIÓN.

Tabla n°4 Lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) sin correlación citológica e histológica, de las usuarias de consulta externa del hospital de solca, núcleo Loja en el año 2015.

ESTUDIO CITOLOGICO	FRECUENCIA	ESTUDIO HISTOLOGICO	FRECUENCIA
Lesión intraepitelial de bajo grado	6	CARNOMA IN SITU	6
Lesión nitraepitelial de bajo grado	11	NIC II	11
Garderella	7	NIC	7
Cándida	3	NIC I	3
Total	27		27

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA.

**Grafico 4. Lesiones intraepiteliales de bajo grado sin correlacion citológica e histológica, de las usuarias de consulta externa del hospital de solca, núcleo Loja en el año 2015.**



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

## INTERPRETACION:

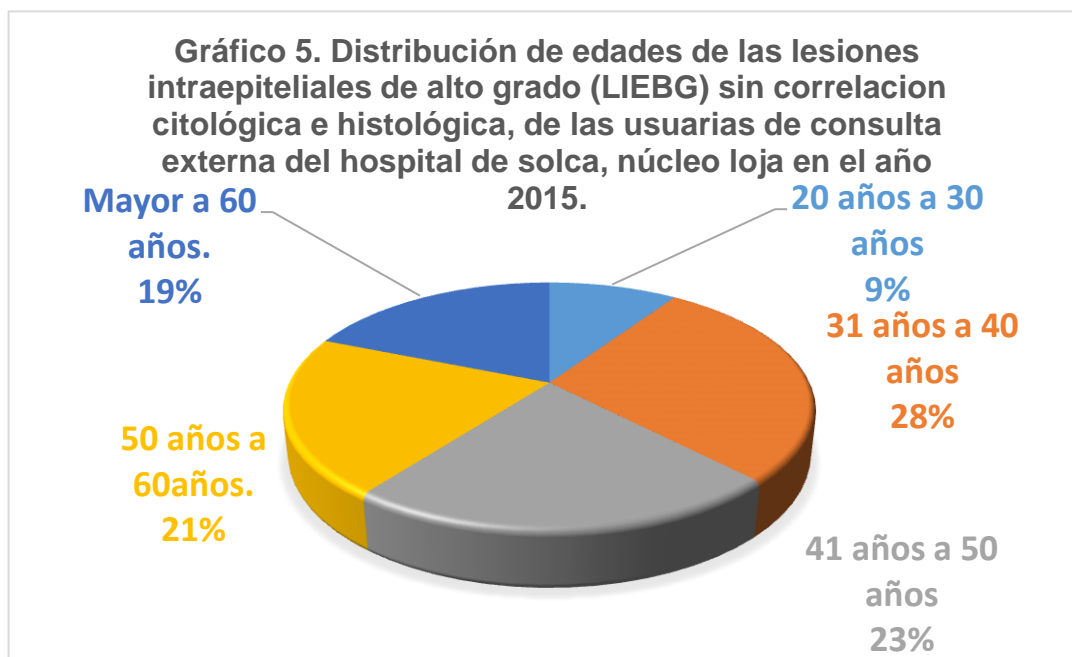
De las 88 revisiones de correlación de la lesión intraepitelial de bajo grado; resulto que 27 pacientes no guardaban coherencia en sus diagnósticos citológicos e histológicos, donde fueron categóricamente rechazados los diagnósticos citológicos, por el Gold estándar de la investigación la "histopatología" (muestra que se recogió bajo colposcopia dirigida). Es así que 17 lesiones citológicas de LIEBG en el estudio de histológico fueron: 6 carcinoma in situ y 11 lesiones intraepiteliales de alto grado / displasia moderada. Además 10 diagnósticos citológicos en número de 7 garderella y 3 de cándida en contraste con la histopatología se verifico lesiones intraepiteliales de bajo grado/displasia leve.

## LESIÓN INTRAEPITALEAL DE ALTO GRADO (LIEAG).

Tabla N° 5 Distribución de edades de las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) sin correlación citológica e histológica, de las usuarias de consulta externa del hospital de solca, núcleo Loja en el año 2015.

INTERVALOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
20 años a 30 años	5	8%
31 años a 40 años	15	30%
41 años a 50 años	12	24%
50 años a 60años.	11	22%
Mayor a 60 años.	10	16%
TOTAL	52	100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

### INTERPRETACION:

El 77% está representado por tres grupos etarios, donde existe un predominio de distribución de las edades correspondiendo el: 30% entre los 31 a 40 años, seguido de un 25%, 22%, para el grupo etario de 50 a 60 años, y en su minoría el 24% está representado por 8% y 16% para los grupos etarios de 20 a 30 años y mayor a 60 años respectivamente.

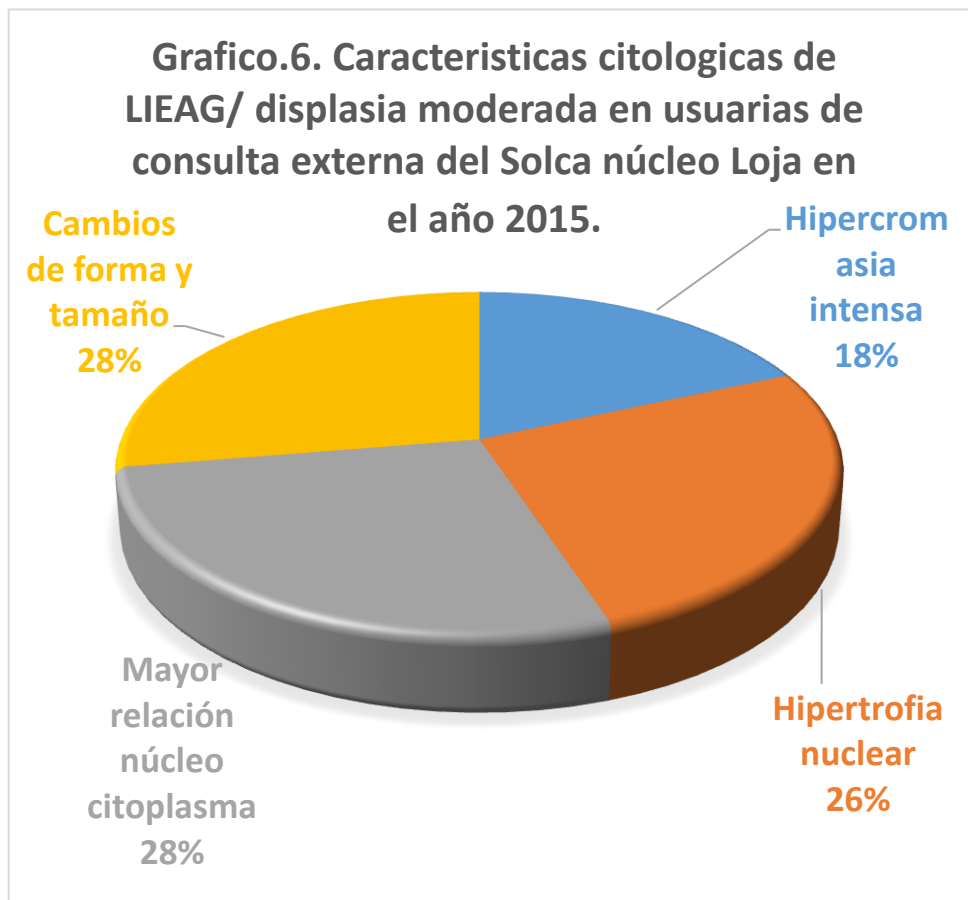
## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO/DISPLASIA MODERADA.

### ESTUDIO CITOLÓGICO

Tabla N° 6 Características citológicas de las lesiones intraepiteliales de alto grado/ displasia moderada, en usuarias de consulta externa de Solca núcleo Loja en el año 2015.

Características citológicas		Frecuencia	Porcentaje
1	Hipercromasia intensa	16	31%
2	Hipertrofia nuclear	23	27%
3	Mayor relación núcleo citoplasma	24	29%
4	Cambios de forma y tamaño	24	13%
TOTAL			100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

## INTERPRETACION:

El 77% del diagnóstico es expresado por la tres principales características histológicas; con predominio del 31% “hipercromasia intensa”, y en orden decreciente, el 29% “mayor relación núcleo citoplasma”, 27% hipertrofia nuclear, y en una minoría correspondiente al 13%, los “cambios de forma y tamaño”.



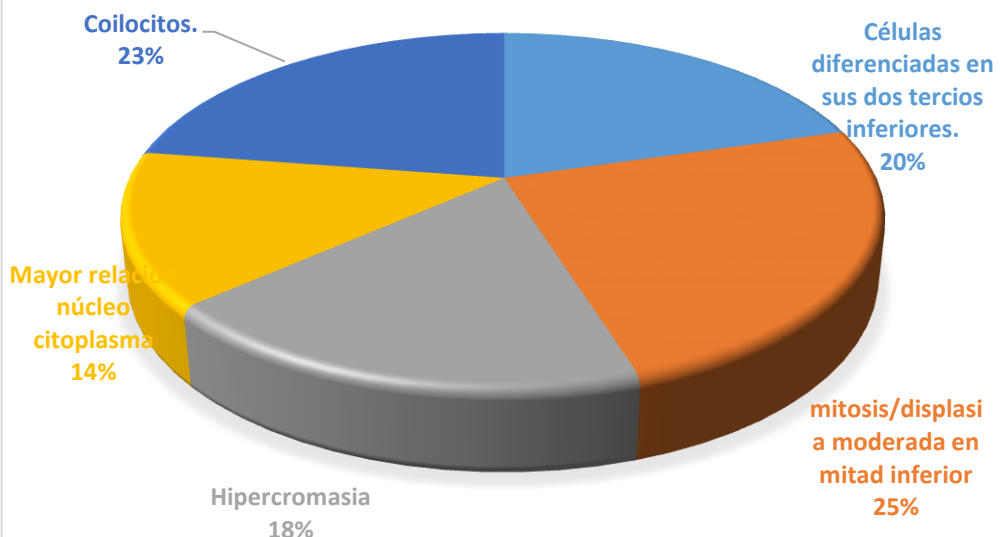
## ESTUDIO HISTOLOGICO

Tabla N°7 Características histológicas de las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) en usuarias de consulta externa de Solca núcleo Loja en el año 2015.

	Características histológicas	Frecuencia	Porcentaje
1	Células diferenciadas en sus dos tercios inferiores.	19	20%
2	mitosis/displasia moderada en mitad inferior	23	25%
3	Hipercromasia	17	18%
4	Mayor relación núcleo citoplasma	13	14%
5	Coilocitos.	21	23%
TOTAL			100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

Grafico: 7. Características histológicas de LIEAG / displasia moderada en usuarias de consulta externa de solca núcleo loja en el año 2015.



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

## INTREPRETACION:

Las características histológicas que representan en 68%, está comprendida entre las “displasia moderada y los coilocitos representados por un 25% y 23 % respectivamente, seguidos por un 20% células diferenciadas en sus dos tercios inferiores, continuados 18% de hipercromasia y por el 13% mayor relación núcleo citoplasma

## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO/DISPLASIA SEVERA

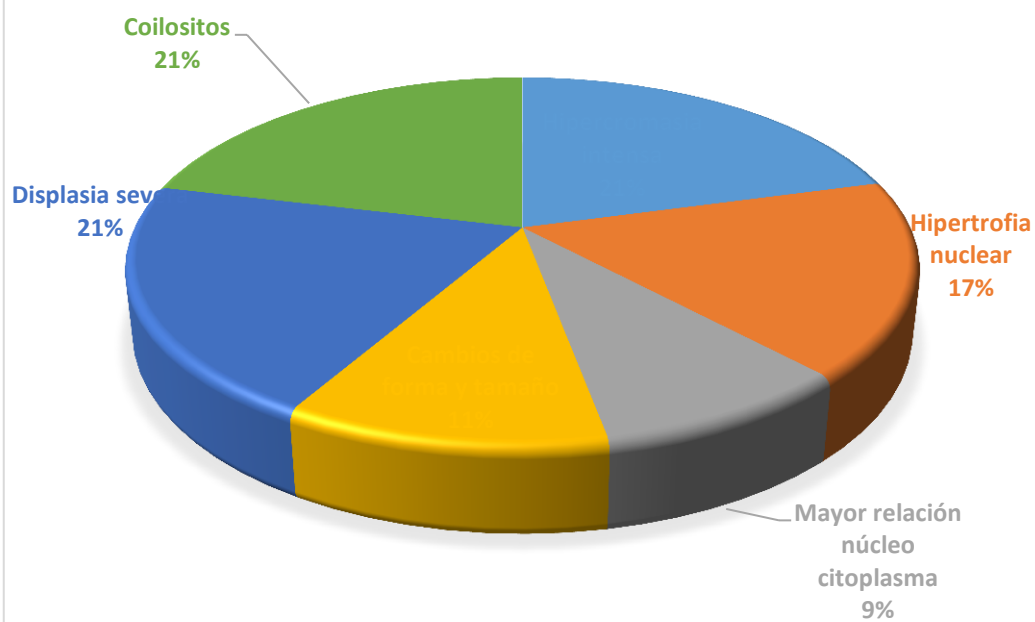
### ESTUDIO CITOLÓGICO

Tabla N°7 Características citológicas de lesión intraepitelial de alto grado/ displasia severa, en usuarias de consulta externa del hospital de Solca núcleo Loja en el año 2015.

	Características citológicas	Frecuencia	Porcentaje
1	Hipercromasia intensa	46	20%
2	Hipertrofia nuclear	38	17%
3	Mayor relación núcleo citoplasma	20	9%
4	Cambios de forma y tamaño	25	11%
5	Displasia severa	45	21%
6	Coilositos	47	22%
TOTAL			100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

Gráfico.7. Características citológicas de LIEAG/ displasia severa, en usuarias de consulta externa del hospital de Solca núcleo Loja en el año 2015.



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

## INTREPRETACION:

El 60% de las características citomorfológica que respalda el diagnostico de lesión cervical de alto grado, está dado en orden decreciente coilocitosis, displasia severa, hipercromasia intensa, con un 22%, 21% y 20% respectivamente, mientras que la minoría está representada por la hipertrofia nuclear con un 17%, un 11% cambios de forma y tamaño nuclear y un 9% por la mayor relación núcleo citoplasma.

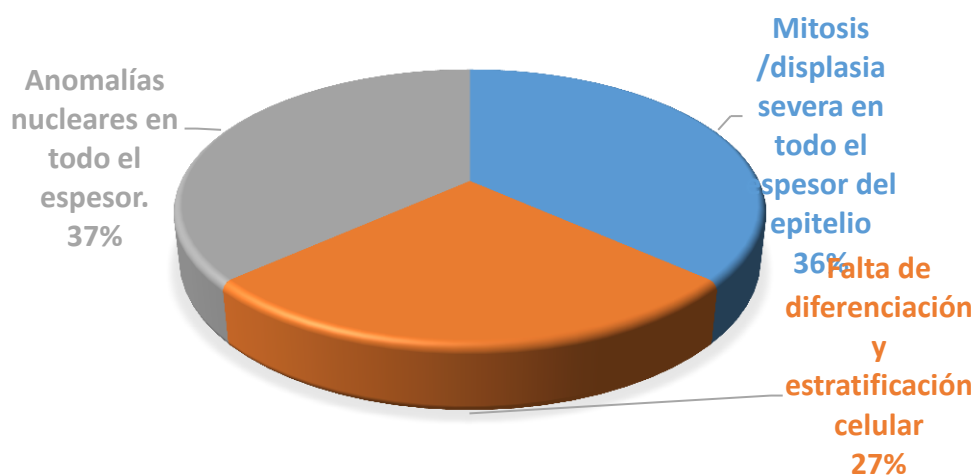
## ESTUDIO HISTOLÓGICO

Tabla N°9 Características Histológicas de lesión intraepitelial de alto grado/ displasia severa, en usuarias de consulta externa del hospital de Solca núcleo Loja en el año 2015.

Características histológicas		Frecuencia	Porcentaje
1	Mitosis /displasia severa en todo el espesor del epitelio	52	37%
2	Falta de diferenciación y estratificación celular	38	26%
3	Anomalías nucleares en todo el espesor.	52	37%
TOTAL			100%

FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

Gráfico. 9. Características histológicas de lesión intraepitelial de alto grado/ displasia severa, en usuarias de consulta externa del hospital de solca núcleo loja en el año 2015.



FUENTE: HISTORIAL CLINICO  
ELABORADO POR: FREDY VERA

INTERPRETACION:

El 74% de las características para lesión intraepitelial de alto grado; está representado por la mitosis severa y anomalías nucleares en todo el espesor, y con un 26% está dado por la falta de diferenciación y estratificación celular.

## VALIDACIÓN DE LA CITOLOGÍA CERVICAL.

Sensibilidad y especificidad de la citología cervical para lesiones epiteliales de bajo y alto grado.

### LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO.

Resultado de la prueba	Verdadero diagnostico		
	ENFERMO	SANO	TOTAL
POSITIVO	61 pacientes <b>(Verdaderos positivos)</b>	17pacientes <b>(Falsos Positivos)</b>	78
NEGATIVO	10pacientes <b>(Falsos Negativos)</b>	60pacientes <b>(Verdaderos Negativos)</b>	70
TOTAL	71	77	148

- Formula sensibilidad o fracción de verdaderos positivos:  $VP/VP + FP =$

Sensibilidad =  $61 / 61 + 17 = 0,78$  sensibilidad del 78%.

- Formula de especificidad o fracción de verdaderos negativos:  
 $VN/VN+FN=$

Especificidad:  $60/60+10 = 0,85$  especificidad del 85%.

- **Valor predictivo positivo:**  $VPP = VP / (VP+FP)$

**VPP:**  $61/(61+17) = 0,78 = 78\%$

- **Valor predictivo negativo:**  $VPN = VN / (FN+VN)$

**VPN:**  $60 / (10 + 60) = 0,85 = 85\%$

## LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO

Resultado de la prueba	Verdadero diagnostico		
	ENFERMO	SANO	TOTAL
POSITIVO	51 pacientes <b>(Verdaderos positivos)</b>	1 pacientes <b>(Falsos Positivos)</b>	52
NEGATIVO	0 pacientes <b>(Falsos Negativos)</b>	60pacientes <b>(Verdaderos Negativos)</b>	60
TOTAL	52	60	112

- Formula sensibilidad o fracción de verdaderos positivos:  $VP/VP + FP =$

Sensibilidad =  $51 / 51 + 1 = 0,98$  sensibilidad del 98%.

- Formula de especificidad o fracción de verdaderos negativos:  
 $VN/VN+FN=$

Especificidad:  $60/60+0= 1$  especificidad del 100%.

- **Valor predictivo positivo:**  $VPP = VP/ (VP+FP)$

**VPP:**  $51/(51+1)=0,98 =98\%$ .

- **Valor predictivo negativo:**  $VPN =VN/ (FN+VN)$

**VPN:**  $60/(0+ 60)=1 = 100\%$ .

## g) **DISCUSION**

En el presente estudio, en primera instancia se consideró realizar una prueba piloto, para la recolección de datos, posterior a ello se determinó excluir la colposcopia del estudio debido a que no existe reportes clínicos descriptivos del procediendo y su mayoría se utiliza como método guía para la toma de la biopsia mas no el juzgamiento diagnóstico. En el 2015 se registró un total de 3361 papanicolaos, y 200 biopsias biopsias cervicales, considerando como referencia de la región 7 al hospital de Solca núcleo Loja y que según el último censo 2010, en Loja existen 111419 mujeres en edad fértil comprendida entre 15 y 49 años (Instituto Nacional Estadísticas y Censo 2010), y que para el 2014 se registró en Ecuador como la segunda causa de morbimortalidad con 720 mujeres, las neoplasias de útero (INEC., 2014) es importante reconocer que no se logra cubrir de manera importante el estudio de la población en riesgo de contraer la patología cervical.

Para cumplir con el objetivo propuesto “determinar la correlación citológica e histológica de lesión intraepitelial en usuarias de consulta externa del hospital de Solca núcleo Loja en el año 2015” y obtener datos fidedignos se trabajó con todo el universo que cumpla el criterio de inclusión, para ello se requirió la revisión detallada de expedientes clínicos; 200 historiales clínicos se incluyeron para su respectivo seguimiento; 60 fueron negativos para lesión cervical en los dos métodos de “citología e histopatología” en la citología se reportó negativos para malignidad, estudio normal y/o cervicitis crónica en el estudio histológico,

En la lesión intraepitelial de bajo grado se revisó 88 expedientes clínicos; 61 con correlación diagnóstica, y no se encontró correlación en 27 citologías con posterior diagnóstico histológico de lesión cervical. La edad media en la lesión intraepitelial de bajo grado es de 40 años, está entre los 31-40 años, representado con un 34%, que asemeja a estudio de 2222 pacientes, de lesiones intraepiteliales realizado en Colombia, Medellín, el 62% se constituyó por adultos jóvenes entre 20 a 45 años. Hernandez R, α Colaboradores, 2016). En otro estudio realizado en Colombia con 454 pacientes con lesiones malignas y prepalinas de cérvix la el 53% de la población está entre los 40 a



50 años, (Ayala E., 2007) de esta forma se puede decir que en el presente estudio guarda relación con lo descrito.

En el presente estudio, las lesiones epiteliales de bajo grado, citomorfológicamente, se destacan con un 31% “hipercromasia intensa y cambios coilocíticos” seguido de un 29% y 27% correspondiente a “una menor relación núcleo citoplasma” e “hipertrofia nuclear” respectivamente, en contraste en Mérida, Venezuela, se revisó 25565 citologías, se obtuvo resultados se expresan que los cambios coilocíticos fueron los más frecuentes con un 66.1%, seguido de megalocariosis (44%), megalocitosis (38,5%), seguidos de la binucleación y cromatina granular fina ligeramente irregular, en igual proporción (33,7%) y las células de paraqueratosis (33,3%). La hipercromasia nuclear discreta y las células de hiperqueratosis fueron los criterios morfológicos menos frecuentes (28,5%) (Luisana M. & colaboradores., 2011). En correlación con los resultados del histopatológico las características descritas el 70% está representada por el 27% la “mitosis celular o displasia leve”, seguido por un 25%, la “coilocitosis”, inmediatamente con un 18% correspondiente a la “hipercromasia” en estudio realizado de 146 pacientes en la Habana Cuba centro de investigación de ginecología y salud reproductiva, la presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los aspectos citológicos más característicos de la infección por VPH que fueron encontrados en el 65,5 % de citologías con lesiones de bajo grado (Miguel., 2008).

En la lesión epitelial cervical de alto grado, 52 expedientes clínicos, correspondiendo el 46% a la lesión LIEAG (Lesión intraepitelial cervical de alto grado) con displasia moderada y el 54% a displasia severa. La edad media de LIEAG es de 47 años, el 77% está representado por tres grupos etarios, donde existe un predominio de distribución, el 30% entre los 31 a 40 años, seguido de un 25%, 22%, para el grupo etario de 50 a 60; estudio realizado en Colombia con 2928 pacientes de patología cervical, trabajo titulado “Asociación de la Citología Cervicovaginal Inflamatoria con la Lesión Intraepitelial Cervical en Pacientes de Una Clínica de Salud Sexual y Reproductiva en Bogotá” la edad media fue de 45 años, con una distribución mayoritaria correspondiente a la edad fértil, 15 a 49 años, (Gaitan & colaboradores.2008).

En estudio de patología “Liga Santandereana de Lucha contra el Cáncer Sociedad Española de Anatomía Patológica y Sociedad Española de Citología” titulado *Associated factors in the identification of cervix cancer in cytology, colposcopy and biopsy*, con un total de 445 pacientes, donde los rangos de edad fueron entre 18-38 años, con una media de 38 años, en estos dos estudios se considera una cualidad común, existe relación con la mayor distribución de edades presente estudio (Ernesto G. A., 2010).

Las características citológicas en contradas de forma sobresaliente en este estudio; en *LIEAG /displasia moderada*, el 77% es expresado por “hipercromasia intensa” con el 31%, y en orden decreciente, el 29% “mayor relación núcleo citoplasma”, 27% hipertrofia nuclear, y en una minoría correspondiente al 13%, los “cambios de forma y tamaño”, en estudio de 146 realizado en la Habana cuba centro de investigación de ginecología y salud reproductiva, la presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los aspectos citológicos más característicos de la infección por VPH que fueron encontrados en el 52,7 % de las de alto grado/ displasia moderada (Miguel S., 2008). Las características histológicas fueron en este estudio; el 68%, está comprendida la displasia moderada y los coilocitos representados por un 25% y 23 % respectivamente, y el 20% células diferenciadas en sus dos tercios inferiores. En estudio realizado, en Estados unidos en el hospital Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, Maryland con 155 pacientes, se informa que 62% fueron positivas para lesión epitelial cervical donde en estudio histopatológico se informa que las características destacadas fueron; los coilocitosis 28% y el compromiso de los dos tercios de espesor de la muestra, encontrándose displasia moderada y grave 81% en los estudios correlacionados (Barbara W., 2012), datos que se asemejan a lo descrito en el estudio.

En la lesión instraepitelial de alto grado/ displasia severa, el 76% de las características citológicas se respalda con la: coilocitosis, displasia severa, hipercromasia intensa, hipertrofia nuclear con un 22%, 21%, 20% y 17%. En estudio realizado en España “Wiley Online Library” titulado *Cytologic Indicators of Condylomatous Lesions of the Uterine Cervix With Histologic Correlation*; en

149 pacientes los hallazgos citomorfologicos más frecuentes para lesión cervical de alto grado fueron atipias coilociticas con: disqueratosis, hiperchromasia nuclear. En segundo y tercer lugar se encontró; displasia severa e hipertrofia nuclear y lobulado (multinuclear), (Selvaggi, S. M., 2010). Estudio que aunque es superior en muestra guarda correlación con los hallazgos obtenidos en el presente estudio

En el presente estudio de correlación donde se utilizó métodos operadores dependientes, se encontró la no correlación en 28 expedientes clínicos, fueron categóricamente rechazados los diagnósticos citológicos, por el Gold estándar de la investigación el “histopatológico”, es así que 17 lesiones citológicas de LIEBG en el estudio de histológico fueron: 6 carcinoma in situ y 11 lesiones intraepiteliales de alto grado / displasia moderada. NIC II, 10 diagnósticos citológicos reportados; 7 garderella y 3 de cándida en contraste con la histopatología se verifico lesiones intraepiteliales de bajo grado/displasia leve. En LIEAG se encontró 1 reporte citológico de lesión de alto grado y el reporte histopatológico encontró 1 cervicitis crónica.

En estudio realizado en la Revista Publica de Colombia Bogotá, pone en evidencia que, el riesgo de presentar lesión de bajo grado es similar la citología en una cervicitis y la citología inflamatoria severa. Sin embargo, esta última tiene menor riesgo de lesión histopatológica de alto grado. De los 3225 reportes de citologías vaginales causantes de cervicitis, los gérmenes más comunes encontrados fueron un 55% causo una inflamación cervical severa, un 42% cándida y un 88% de triconoma vaginalis (Gaitán Duarte, H., 2008)

En un metaanálisis de la revista latinoamericana realizada Laboratorio de Análisis Clínicos, Hospital Materno Infantil, Secretaría de Salud de León, México Guanajuato, mostró que la sensibilidad de la citología cervical convencional es de 47%; con un reporte de falsos negativos de 1.5 a 55%.<sup>5</sup> Al igual que con cualquier prueba diagnóstica, existen resultados falsos negativos y falsos positivos susceptibles de ser reducidos. Algunos de los errores más comunes se cometen al realizar el muestreo; carencia de células de la zona ZT (zona de transformación), que baja la calidad, y la preparación de la citología cervical, así como durante la interpretación de la laminilla en el laboratorio; falta

de valoración de los cambios celulares sugestivos de HPV (virus del papiloma humano), pues una utilización poco estricta de los criterios citológicos ocasiona sobre diagnóstico de infecciones (Lerman E., 2013).

Al corresponder la citología versus histología, en el presente estudio tenemos una sensibilidad y especificidad para determinar LIEBG del 78% y 75% respectivamente, y para LIEAG, una sensibilidad 98% y especificidad del 100%, resultados que al contraponer con estudio realizado Ecuador por APROFE en 154 pacientes de término para la citología una sensibilidad para LIEBG y LIEAG del 72% y 92% respectivamente y especificidad para LIEBG Y LIEAG de 85% y 90%, ( Francisco R., & colaboradores., 2010). Además según el Control de calidad en citología, colposcopia y estudios anatomopatológicos "Medical Records of Lower Genital Tract Update. México 2012", se considera un estándar de calidad cuando se mantiene una correlación citocolposcolpohistologica por arriba del 80% y falsos negativos menor al 20%, donde en el presente estudio cumple con el requerimiento establecido por la Organización Internacional de Normas (International Standard Organization (ISO) (Víctor A.,2012).

En la actualidad se propone determinación serológica de los principales tipos de virus de papiloma humano. En un metaanálisis de medicina basada en evidencia realizado por Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) han resumido directrices en guías Europeas próximas a publicarse con 110 estudios realizados ensayos científicos realizados Germany, Netherlands, Norway, Canada, Estados Unidos, Finlandia, Suecia, India, Italia, Reino Unido, por Cost-effectiveness of HPV primary screening: summary of existing evidence, se concluye que si la determinación serológica para HPV es negativa y citología convencional negativa se puede realizar un nuevo screening a los 5 años, con un nivel de evidencia IA, dando una reducción costo-beneficio y reducción de morbi-mortalidad en pacientes mayores o iguales a 35 años. (Kitchener, H., 2014, Kitchener, H.C., 2011., Sroczynski, G., 2011., Kok, I.M., 2012., van Rosmalen, J., 2012., Burger, E.A.,2012., Vijayaraghavan, A., Lawrence von Karsa & colaboradores, 2015).

## **h) CONCLUSIONES:**

Se concluye que:

- En lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado, existe mayor probabilidad de falsos negativos en la citología convencional, donde los cambios coilocíticos, y la displasia leve son la base del diagnóstico expresado en la histología.
- En lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado, existe una mayor correlación citológica histológica con menos falsos negativos, donde la displasia moderada/severa y los cambios coilocíticos, demuestran ser la base de estos métodos diagnósticos.
- Mayor distribución en la adulto joven entre 31 a 40 años de lesiones epiteliales de alto grado, evidenciándose que el tiempo de evolución de las lesiones epiteliales de bajo grado a una de alto grado es de 7 años.
- A mayor grado de lesión intraepitelial cervical mejor sensibilidad y especificidad se evidencia en la citología cervical, revelando mayor número de verdaderos positivos.

## i) **RECOMENDACIONES**

Se recomienda:

- Qué el MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA, fortalezca las políticas de salud, para difundir información y concientizar la importancia de realizar la citología cervical, con el fin de aumentar la cobertura de tamizaje, eficiencia diagnóstica, ya que en el 2015 solo se realizó 3361 citologías cervicales, de un total 111.419 en edad reproductiva existentes en Loja, demostrando que cubre una parte muy pequeña de la población femenina en edad fértil según lo descrito por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censo (INEC).
- Qué el MINISTERIO DE EDUCACIÓN, con el objetivo de fortalecer la educación sexual, la incluya de manera explícita en el currículo educativo, creando una nueva área de conocimiento relacionada con la salud, educación para la salud y educación en valores; capacite a los docentes, para que los docentes tengan una apertura para hablar de forma clara, libre, sin temores ni prejuicios sobre sexualidad y educación sexual, realicen talleres y capacitaciones de sensibilización sobre estos temas.
- Qué MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA el en convenio con la sociedad de lucha contra el cáncer SOLCA, cree un sistema nacional de acreditación de laboratorios anatomopatológicos dedicados a la interpretación de los métodos de screening, y diagnóstico de la patología cervical, para garantizar un mejor control riguroso y periódico de calidad en post de perfeccionar el estudio de las lesiones cervicales.
- Qué el MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA promueva un proyecto piloto, para evaluar el costo beneficio del screening de virus del papiloma humano de mujeres en edad fértil a partir de los 35 años, con la mira a disminuir la morbimortalidad que causa la patología cervical.

## j) BIBLIOGRAFIA

- Ayala, E. G., Pérez, J. A. D., Melo, M. A., Fuentes, F. A. P., Vera, L. M., & Latorre, J. F. (2007). Factores asociados a la identificación del cáncer de cuello uterino en la citología, colposcopia y biopsia en la liga santandereana de lucha contra el cáncer de 2002 a 2003. *Revista española de patología*, 40(1), 33-39.
- Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C: (2008) A sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. *Am J Surg Pathol* 2008;32:899–906.
- Barbara W., Christopher P., (2012). Koilocytotic Lesions of the Cervix. Koilocytotic lesions of the cervix. The relationship of mitotic abnormalities to the presence of papillomavirus antigens and nuclear DNA content. *Revista de Salud Pública*, 6(3), 253-69. [rsap/v6n3/a03v6n3.pdf](http://www.rsap/v6n3/a03v6n3.pdf) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6318958>
- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. (2010). Conjunctive 16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010;133:395–406.
- Bulkmand, NW. Berkhof, J. Bulk, S. Bleeker, MC. vanKemenade FJ, Rozendaal L, et al. (2007). High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007;96:1419–24.
- Burchell AN, Tellier PP, Hanley J, Coutlee F, Franco EL. (2010). Human papillomavirus infections among couples in newsexual relationships. *Epidemiology* 2010;21:31–7.
- Burger, E.A., et al., (2012). Cost-effectiveness of cervical cancer screening with primary human papillomavirus testing in Norway. *Br J Cancer*, 2012. 106(9): p. 1571-8.

- Castellsague X, Schneider A, Kaufmann AM, Bosch FX. (2009). HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives. *Gynecol Oncol* 2009;115:S15–23.
- Coupe VM, Berkhof J, Bulkman NW, Snijders PJ, Meijer CJ. (2008). Age-dependent prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implications for prophylactic vaccination and screening. *Br J Cancer* 2008;98:646–51.
- Dallenbach-Hellweg G. (2006). *Color atlas of histopathology of the Cervix Uteri*. New York: Springer-Verlag.
- Diagnóstico precoz y tratamiento del cáncer ginecológico. En: *El MédicoInteractivo*. Disponible en: <http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema16/cancergi.htm>
- Dillner J. (2010). Monitoring HPV types in the general female population in the Nordic countries. In: *26th International Papillomavirus Conference, Montreal, 2010*. Disponible en: <http://libgen.in/scimag/get.php?open=1&doi=10.1016%2FS0140-6736%2803%2913778-6>
- Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. (2006). Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194:1044–57.
- Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al. (2007). Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007;297:813–9.
- Ernesto G. A.(2010) *Sociedad Española de Anatomía Patológica y Sociedad Española de Citología. Factores asociados a la identificación*



del cáncer de cuello uterino en la citología, colposcopia y biopsia en la liga santandereana de lucha contra el cáncer, 33-99. Doi: doi:10.1016/S1699-8855(07)70053-3 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885507700533>

- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. (2010). Cervical dysplasia in pregnancy: a multiinstitutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:113 e1–6.
- Gaitán Duarte, H., Rubio Romero, J. A., & Eslava Schmalbach, J. (2006). Asociación de la citología cervico-vaginal inflamatoria con la lesión intraepitelial cervical en pacientes de una clínica de salud sexual y reproductiva en Bogotá, Colombia 1999-2003. *Revista de Salud Pública*, 6(3), 253-269. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v6n3/a03v6n3.pdf>
- Gaitán, H., Rubio, J. & Eslava, J. (2008). Asociación de la citología cervico-vaginal inflamatoria con la lesión intraepitelial cervical en pacientes de una clínica de salud sexual y reproductiva en Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 6(3), 253-269. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/>
- Gravitt PE, Kovacic MB, Herrero R, Schiffman M, Bratti C, Hildesheim A, et al. (2007). High load for most high risk human papillomavirus genotypes is associated with revalent cervical cancer precursors but only HPV16 load predicts the development of incident disease. *Int J Cancer* 2007;121:2787–93.
- Hariri J, Oster A. (2007). The negative predictive value of p16INK4a to assess the outcome of cervical intraepithelial neoplasia 1 in the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:223–8.

- Hernández-Ramírez LF, Cardona-Arias JA. (2016). Lesiones intraepiteliales, inflamación y atipias escamosas cérvico-uterinas en mujeres de un municipio de Antioquia, Colombia, 2014. MÉD.UIS. 2016; 29(1):29-36. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/muis/v29n1/v29n1a04.pdf>)
- Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA, Bulkman NW, van Tellingen JE, Meijer CJ, et al. (2009). High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 2009;124:381–6.
- Horn LC, Reichert A, Oster A, Arndal SF, Trunk MJ, Ridder R, et al. (2008). Immunostaining for p16INK4a used as a conjunctive tool improves interobserver agreement of the histologic diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2008;32:502–12.
- Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH, Liaw KL, Barr E.(2007). Incidence and duration of cervical human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:709–15.
- Instituto Ecuatoriano de Estadísticas y Censo. Fascículo provincial Loja. 2010. pag. 5-8. Disponible en: [www.inec.gob.ec](http://www.inec.gob.ec)
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. (2009). HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:
- Kitchener, H., et al., (2014). The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary human papillomavirus cervical screening in England: extended follow-up of the ARTISTIC randomised trial cohort

through three screening rounds. *Health Technol Assess*, 2014. 18(23): p. 1-196.

- Kitchener, H.C., et al., (2009). ARTISTIC: a randomised trial of human papillomavirus (HPV) testing in primary cervical screening. *Health Technol Assess*, 2009. 13(51): p. 1-150, iii-iv.
- Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. (2010). Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1478–88.
- Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, et al.(2007). p16INK4a immunohistochemistry improves interobserver agreement in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002;26: 1389–99.
- Kok, I.M., et al., (2012). Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. *BMJ*, 2012. 344: p. e670.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. (2008). Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168:123–37.
- Lawrence von Karsa & Colaboradores (2015). Papillomavirus Research. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. Elsevier. Volume 1, December 2015, Pages 22–31 DOI: [dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006](http://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.006) Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852115000129>

- Lerman E, Bagué A, Carreras E et al. (2013). Cribado del cáncer de cérvix: puntos fundamentales para disminuir los errores de diagnóstico. *Rev Esp Patol* 2013; 32 (2): 139-142
- Louvanto K, Rintala MA, Syrjanen KJ, Grenman SE, Syrjanen SM. (2010). Genotype-specific persistence of genital human papillomavirus (HPV) infections in women followed for 6 years in the Finnish Family HPV Study. *J Infect Dis* 2010;202:
- Luisana, M., Toro A., Rodríguez M., Mercedes L., y Morelva T.,(2011). Signos citológicos no clásicos asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de Mérida, Venezuela. *Invest Clin* 522): 162 – 169. Disponible en : <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v52n2/art06.pdf>
- McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. (2007). Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1165–70.
- Miguel S., (2008). Cytohistological correlation in cervical intraepithelial neoplasias and in detection of HPV in these types of lesions. *Ginecología y salud reproductiva*. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol35\\_1\\_09/gin07109.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol35_1_09/gin07109.htm)
- Mimica M, Tomic S, Kardum G, Hofman ID, Kaliterna V, Pejkovic L. (2010). Ki-67 quantitative evaluation as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:116–9.
- Moscicki AB, Ma Y, Jonte J, Miller-Benningfield S, Hanson E, Jay J, et al. (2010). The role of sexual behavior and human papillomavirus

persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2055–65.

- Munoz N, Jacquard AC. (2008). What should be known for the introduction of an HPV vaccine? *Presse Med* 2008;37:1377–90.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Hansson BG, et al. (2007). HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007;97:129–32.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. (2007). Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1589–97.
- Nucci M, Oliva E. (2008). *Gynecologic pathology*. London: Churchill Livingstone; 2008. papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645–54.
- Parkin DM. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030–44.
- Peto J, Gilham C, Deacon J, Taylor C, Evans C, Binns W, et al. (2010). Cervical HPV infection and neoplasia in a large populationbased prospective study: the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2010;91:942–53.
- Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke- Luthge A, Bergeron C, et al. (2011). Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol* 2011;121:505–9.

- Pretet JL, Jacquard AC, Carcopino X, Charlot JF, Bouhour D, Kantelip B, et al. (2008). Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in invasive cervical cancers in France: EDITH study. *Int J Cancer* 2008;122:428–32.
- Qi Z, Xu X, Zhang B, Li Y, Liu J, Chen S, et al. (2010). Effect of simultaneous silencing of HPV-18 E6 and E7 on inducing apoptosis in HeLa cells. *Biochem Cell Biol* 2010;88:697–704.
- Reuschenbach M, Clad A, von Knebel Doeberitz C, Wentzensen N, Rahmsdorf J, Schaffrath F, et al. (2010). Performance of p16(INK4a)-cytology, HPV mRNA, and HPV DNA testing to identify high grade cervical dysplasia in women with abnormal screening results. *Gynecol Oncol* 2010;119:98–105.
- Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. (2010). Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315–24.
- Rosmalen, J., I.M. de Kok, and M. van Ballegooijen, (2012). Cost-effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *BJOG*, 2012. 119(6): p. 699-709.
- Salani R, Puri I, Bristow RE. (2009). Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: a metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margin status. *AmJ Obstet Gynecol* 2009;200:182 e1–5.
- Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. (2010). Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11:1048–56.

- Selvaggi, S. M. (2010). Cytologic indicators of condylomatous lesions of the uterine cervix with histologic correlation: An outpatient laboratory's experience. *Diagnostic cytopathology*, 4(4), 277-282. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dc.2840040402/full>
- Sjoeborg KD, Trope A, Lie AK, Jonassen CM, Steinbakk M, Hansen M, et al. (2010). HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2010;118:29–34.
- Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. (2008). Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43:S5–25.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. (2006). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287: 2114–9.
- Sroczynski, G., et al., (2011). Cost-effectiveness of primary HPV screening for cervical cancer in Germany--a decision analysis. *Eur J Cancer*, 2011. 47(11): p. 1633-46.
- The NHS Economic Evaluations Database is managed by the Centre for Reviews and Dissemination at the University of York. (2015). Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutPage.asp> Disponible en: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Costffectiveness\\_of\\_primary\\_HPV\\_screeing\\_-\\_summary\\_of\\_evidence\\_9June2015%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Costffectiveness_of_primary_HPV_screeing_-_summary_of_evidence_9June2015%20(2).pdf)
- Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. (2008). Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *J Infect Dis* 2008;197:1436–47.
- Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. (2009). Persistence of an incident human papillomavirus infection and

timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:854–62.

- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, et al. (2008). Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol* 2008;37:536–46.
- Vijayaraghavan, A., et al., (2010). Cost-effectiveness of high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening in Quebec, Canada. *Can J Public Health*, 2010. 101(3): p. 220-5
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human
- Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. (2005). Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191:731–8.
- Yugawa T, Kiyono T. (2008). Molecular basis of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses. *Uirusu* 2008;58:141–54.
- Yugawa T, Kiyono T. (2009). Molecular mechanisms of cervical carcinogenesis by high-risk human papillomaviruses: novel functions of E6 and E7 oncoproteins. *Rev Med Virol* 2009;19:97–113.



## **k) ANEXOS**

### **Consentimiento Informado para Participantes de Investigación**

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a las y los participantes de esta investigación sobre los objetivos que me llevan a realizar la encuesta, y de la importancia de ellos en la investigación.

La responsable de la presente investigación es la Sr. Fredy Leonardo Vera Jumbo.

La meta de este estudio es Investigar sobre la correlación citológica e histológica de las lesiones intraepiteliales cervicales en solca núcleo Loja, en el año 2015. Si usted accede a participar en este estudio, se podrá ingresar al historial clínico completo, pero solo de revisión, para indagar sobre los estudios sobre la patología cervical, que se han realizado, saber el diagnostico.

Desde ya le agradezco su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación. He sido informada sobre la meta de este estudio.

-----  
**Nombre del Participante**

-----  
**Firma del Participante**

-----  
**Nro. Cédula de Identidad**

-----  
**Fecha:**

-----  
**Firma del Responsable de la Investigación**

## Formulario de recolección de datos.



Universidad nacional de Loja  
 Área de la salud humana  
 Carrera de medicina humana

### FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**Tema:**

“Correlación citológica e histológica de lesión intraepitelial en usuarias de consulta externa del hospital de solca- núcleo Loja, 2015”.

**Objetivo general:**

Valorar la correlación citológica e histológica de lesión intraepitelial en pacientes de consulta externa del Hospital de Solca Núcleo Loja, en el año 2015.

**DATOS GENERALES.**

- 1.HCL:.....5.Fecha y hora de llenado.....
- 2. Edad: .....6.Compañeros sexuales.....
- 3.Estadocivil:.....7.Ocupación:.....
- 4. Enfermedades de trasmisión sexual:  
 .....

**1.-Diagnóstico Citológico:**

Alteraciones celulares microspicas			DIGNOSTICO FINAL	
Anomalía Núcleos anormales en las células superficiales o intermedias frotis:	SI	NO	<b>1.- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado(LEIBG)</b>	
●Hipercomasia intensa				
●hipertrofia nuclear				
●cambios de tamaño y forma				
●menor relación úcleo/citoplasma				
<b>Anomalía de los núcleos de</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>		

<b>células parabasales y basales del frotis:</b>			<b>2.-Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LEIAG)</b>	
●Hiperchromasia intensa				
●hipertrofia nuclear				
●cambios de tamaño y forma				
●mayor relación núcleo/citoplasma.				

## 2.- Diagnostico histopatológico:

<b>ALTERACIONES DEL EPITELIO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>DIAGNOSTICO</b>	
●buena maduración			NIC I (neoplasia cervical intraepitelial)	
●células indiferenciadas en tercio inferior				
●poca mitosis				
●menor relación núcleo/citoplasma				
● la hiperchromasia				
●el polimorfismo			NIC II (neoplasia cervical intraepitelial)	
●la mayor relación núcleo/citoplasma,				
●imadurez celular				
●células indiferenciadas en dos tercios inferiores.				
● mitosis en la mitad inferior del epitelio				
●mayor relación núcleo/citoplasma				
● la hiperchromasia				
●el polimorfismo			NIC III (neoplasia cervical intraepitelial)	
● mitosis en todo el espesor del epitelio				
●Falta de diferenciación y la estratificación celular.				
●anomalías nucleares presentes en todo el espesor.				

**El formulario ha concluido, gracias por su participación.**

**Elaborado por: Fredy Vera.**

## Expedientes clínicos

HISTORIAS CLINICAS	EDAD	HISTORIAS CLINICAS	EDAD
97234	67	169132	34
173901	39	173968	30
42906	35	168128	53
167132	30	25816	34
131658	51	172146	53
99743	64	171425	22
88506	40	171076	23
32185	47	69738	32
16951	51	160183	39
137067	33	177510	50
70500	26	179062	40
169951	51	154386	54
106452	75	27499	39
39540	44	116946	81
119950	35	81998	36
167544	67	110887	23
82457	43	176119	78
49074	57	167666	45
126350	40	123231	49
128510	47	175490	27
42906	35	158186	28
128410	47	140746	31
132795	60	162935	29
8707	65	175893	44
51123	42	83746	42
137991	39	83246	42
165795	46	170546	47
116949	52	51199	47
49074	57	114928	34
128410	47	109616	30
165795	46	132652	31
8707	65	153618	58
27458	33	37035	33
165795	46	63767	50
101003	61	114049	36
121913	23	63335	55
143704	70	151768	36
109536	69	61244	46
158703	32	17906	52
174316	58	67949	49

164803	59	122126	50
175244	30	98987	37
83053	60	69600	43
101495	57	119800	25
548187	44	628508	24
8707	65	67949	49
51123	42	98987	37
157404	33	69600	43
48059	40	119800	25
1377991	39	628508	24
168678	37	67949	49
170227	37	119800	25
126375	24	52711	31
144858	43	93056	38
141873	<b>28</b>	<b>98987</b>	<b>37</b>
132652	31	171256	26
83053	60	21320	24
137558	33	116597	51
101724	52	138915	23
21055	45	129355	49
119800	25	145346	57
161233	45	64996	53
68332	34	156153	36
146456	31	161366	51
163609	37	55247	41
134694	29	8441	40
81974	29	75174	30
161627	27	93056	38
26396	49	97774	56
47259	51	10333	56