

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**VALIDACIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LA CITOLOGÍA CERVICAL DE LESIONES  
INTRAEPITELIALES ENTRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS MEDIANTE INSPECCIÓN VISUAL  
CON ÁCIDO ACÉTICO (IVAA), INSPECCIÓN VISUAL CON SOLUCIÓN YODOYODURADA DE  
LUGOL (IVSL), ESTUDIO COLPOSCÓPICO E HISTOPATOLÓGICO EN EL HOSPITAL CARLOS  
ANDRADE MARÍN.**

**QUITO 2011-2012.**

**Disertación previa a la obtención del título de médicos cirujanos**

**AUTORES**

**ALTAMIRANO ARCOS CARLOS ALBERTO**

**SÁNCHEZ COBO DANIELA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. DIEGO CALDERÓN**

**ASESOR METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN**

**DR. MARCO ANTONIO PINO**

**QUITO, ECUADOR**

**2012**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado a nuestras familias que incansablemente se han esforzado para educar y formar a seres humanos de bien.

## **AGRADECIMIENTO**

A nuestras familias, que con su apoyo constante nos brindan el aliento para seguir adelante

A nuestra Universidad y maestros que durante todos estos años nos han impartido conocimiento y han dejado marcado en nosotros un sello de calidad que nos acompañará toda la vida.

A nuestros pacientes que son el motivo para ser médicos y la razón para mejorar la medicina de nuestro país.

## ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
<b>RESUMEN</b> .....	<b>12</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>14</b>
<b>CAPÍTULO I:</b>	
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>CAPÍTULO II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	
2.1. Anatomía del cuello uterino.....	<b>19</b>
2.2 Histología del cuello uterino.....	<b>19</b>
2.3 Infección por HPV.....	<b>21</b>
2.4 Cáncer de cérvix.....	<b>22</b>
2.5 Epidemiología.....	<b>29</b>
2.6 Factores de riesgo.....	<b>30</b>
2.7 Relación del HPV con cáncer de cérvix, fisiopatología.....	<b>32</b>
2.8 Pruebas diagnósticas.....	<b>34</b>
2.8.1 Pruebas de tamizaje.....	<b>34</b>
2.8.1.1 Citología cérvico vaginal.....	<b>34</b>
2.8.1.2 Inspección visual directa.....	<b>40</b>
2.8.2 Colposcopia.....	<b>51</b>

2.8.2.1 Recomendaciones para la realización.....	52
2.8.2.2 Contraindicaciones.....	52
2.8.2.3 Preparación.....	52
2.8.2.4 Interpretación y puntuación.....	54
2.8.2.5 Eficacia.....	57
2.8.3 Histopatología.....	58

### **CAPITULO III: MÉTODOS**

3.1 Problema de investigación.....	68
3.2. Objetivos.....	68
3.2.1 General.....	68
3.2.2 Específicos.....	68
3.3 Hipótesis.....	69
3.4 Métodos.....	69
3.4.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	69
3.4.2 Criterios éticos.....	70
3.4.3 Operacionalización de las variables.....	70
3.4.4 Muestra.....	75
3.4.5 Tipo de estudio.....	75
3.4.6 Procedimiento de recolección de datos.....	75
3.4.7 Recolección de la muestra.....	75
3.4.8 Análisis de datos.....	76

## **CAPITULO IV: RESULTADOS**

4.1 Análisis descriptivo.....	<b>78</b>
4.1.1 Edad.....	<b>78</b>
4.1.1.1 Frecuencia por grupos de edad.....	<b>78</b>
4.1.2 Información descriptiva de citología cervical.....	<b>82</b>
4.1.3 Información descriptiva IVAA.....	<b>82</b>
4.1.4 Información descriptiva IVSL.....	<b>83</b>
4.1.5 Información descriptiva reporte colposcópico.....	<b>84</b>
4.1.6 Información descriptiva reporte histopatológico.....	<b>84</b>
4.2 Validez de IVAA e IVSL.....	<b>85</b>
4.2.1 Sensibilidad.....	<b>86</b>
4.2.2 Especificidad.....	<b>86</b>
4.2.3 Valor predictivo positivo (VPP).....	<b>90</b>
4.2.4 Valor predictivo negativo (VPN).....	<b>91</b>
4.3 Razón de verosimilitud IVAA e IVSL.....	<b>92</b>
4.3.1 Razón de verosimilitud positiva.....	<b>92</b>
4.3.2 Razón de verosimilitud negativa.....	<b>93</b>
4.4 Curvas ROC.....	<b>94</b>
4.5 Correlación IVAA, IVSL y colposcopia con reporte histopatológico.....	<b>98</b>
4.5.1 Índice de correlación de Spearman.....	<b>98</b>
4.5.2 Formulación de hipótesis.....	<b>99</b>

<b>CAPÍTULO V: DISCUSIÓN</b>	
Discusión.....	<b>101</b>
<b>CAPÍTULO VI: LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO</b>	
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	<b>107</b>
<b>CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES</b>	
Conclusiones.....	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
Bibliografía.....	<b>109</b>
<b>APÉNDICE</b>	
Apéndice.....	<b>114</b>
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
Consentimiento informado para Participantes de Investigación...	<b>115</b>
<b>INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN</b>	
Instrumento.....	<b>116</b>

<b>LISTA DE CUADROS:</b>	<b>PÁGINA</b>
Cuadro 1. Tumor primario (T).....	<b>24</b>
Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N).....	<b>26</b>
Cuadro 3. Metástasis a distancia (M).....	<b>26</b>
Cuadro 4. Estadio anatómico/grupos pronósticos.....	<b>27</b>
Cuadro 5. El índice colposcópico modificado de Reid.....	<b>54</b>
Cuadro 6: Predicción colposcópica del diagnóstico histológico mediante el Índice colposcópico de Reid.....	<b>57</b>
Cuadro 7: Operacionalización de variables numéricas.....	<b>70</b>
Cuadro 8: Operacionalización de variables numéricas.....	<b>71</b>
Cuadro 9: Análisis descriptivo de edad.....	<b>78</b>
Cuadro 10: Frecuencia y porcentaje de casos por edad en años.....	<b>79</b>
Cuadro 11: Recuento y porcentaje de casos de LIEBG y LIEAG en citología cervical por edad en años.....	<b>79</b>
Cuadro 12: Recuento y porcentaje de casos positivos y negativos en inspección visual directa con ácido acético por edad en años.....	<b>80</b>

Cuadro 13: Recuento y porcentaje de casos positivos y negativos en inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol por edad en años.....	<b>80</b>
Cuadro 14: Recuento y porcentaje de casos positivos y negativos en el reporte colposcópico por edad en años.....	<b>81</b>
Cuadro 15: Recuento y porcentaje de casos positivos, negativos y sin resultado en el reporte histopatológico por edad en años.....	<b>81</b>
Cuadro 16: Análisis descriptivo citología cervical.....	<b>82</b>
Cuadro 17: Análisis descriptivo IVAA.....	<b>83</b>
Cuadro 18: Análisis descriptivo IVSL.....	<b>83</b>
Cuadro 19: Análisis descriptivo del reporte colposcópico.....	<b>84</b>
Cuadro 20: Análisis descriptivo del reporte histopatológico.....	<b>85</b>
Cuadro 21: Análisis de validez IVAA.....	<b>88</b>
Cuadro 22: Análisis de validez IVSL.....	<b>89</b>
Cuadro 23: Análisis de validez reporte colposcópico.....	<b>90</b>
Cuadro 24: Correlación IVAA con reporte histopatológico.....	<b>99</b>
Cuadro 25: Correlación IVSL con reporte histopatológico.....	<b>100</b>
Cuadro 26: Correlación reporte colposcópico con reporte histopatológico.....	<b>100</b>

<b>LISTA DE FIGURAS:</b>	<b>PÁGINAS</b>
Figura 1: Nódulos linfáticos pélvicos y para aórticos: .....	<b>23</b>
Figura 2: Ausencia de lesiones acetoblancas en el cérvix .....	<b>44</b>
Figura 3: Pólipos que protruyen del cuello con zonas acetoblancas.....	<b>44</b>
Figura 4: Endocervix, zonas puntiformes acetoblancas.....	<b>45</b>
Figura 5: Presencia de zonas acetoblancas.....	<b>46</b>
Figura 6: Presencia de zonas acetoblancas muy densas en epitelio cilíndrico.....	<b>46</b>
Figura 7: Coloración del cérvix al aplicar ácido acético.....	<b>47</b>
Figura 8: Masa proliferativa ulcerada.....	<b>47</b>
Figura 9: Epitelio escamoso teñido de color caoba.....	<b>48</b>
Figura 10: Zonas sin color o parcialmente marrón.....	<b>48</b>
Figura 11: Pólipos de zonas pálidas que no toman el color del yodo.....	<b>49</b>
Figura 12 a, b, c: Zonas yodonegativas densas.....	<b>50</b>
Figura 13 a, b: Cáncer invasor .....	<b>51</b>
Figura 14: NIC I histopatología.....	<b>59</b>
Figura 15: La NIC II histopatología.....	<b>60</b>
Figura 16: NIC III histopatología .....	<b>61</b>

Figura 17: Terminología con respecto a citología e histología.....	61
Figura 18: Micro anatomía de cérvix normal.....	62
Figura 19: Exocervicitis mínima.....	63
Figura 20: Exocervicitis hiperplasia basal .....	64
Figura 21: Endocervicitis .....	64
Figura 22: NIC I, coilocitosis moderada.....	65
Figura 23: NIC II, criterio celular de malignidad.....	66
Figura 24: NIC III, anormalidad nuclear y celular.....	66
Figura 25: Cáncer invasor.....	67
Figura 26: Curva ROC IVAA.....	96
Figura 27: Curva ROC IVSL.....	97
Figura 28: Curva ROC colposcopia.....	98

## **RESUMEN:**

**Contexto:** El cáncer de cérvix es un problema a nivel mundial, es el segundo más común en mujeres, especialmente en países en vías de desarrollo donde abarca un 80% de casos aproximadamente. Existe un gran número de diagnóstico y mortalidad anual. Este tipo de cáncer se puede prevenir si es que se detecta a tiempo. Esto se logra con pruebas de pesquisa específicas para este propósito.

**Objetivo:** Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA), yodo (IVSL) y compararlas con la colposcopia e histopatología. Buscar si hay una correlación en los resultados de estas pruebas y así considerarlas para la detección temprana de lesiones de bajo y alto grado a nivel rural.

**Diseño:** Es un estudio descriptivo de concordancia y validación de pruebas diagnósticas de corte transversal.

**Lugar y sujetos:** Pacientes menores de 50 años, que acudieron ambulatoriamente al servicio de ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín en Quito, con un resultado de citología cérvico vaginal de lesión intraepitelial de alto o bajo grado, entre septiembre del 2011 a febrero 2012.

**Métodos:** se examinó el cérvix de cada paciente, se colocó ácido acético al 5%, solución yodo yodurada y se inspecciono directamente. Posterior a esto se observó con el colposcopio y se prosiguió a la recolección de biopsia.

**Resultados:** Se estudió a 85 pacientes y se obtuvo los siguientes resultados: sensibilidad de IVAA: 87.1%, especificidad de: 55%, valor predictivo positivo (VPP): 85.7% y valor

predictivo negativo (VPN): 57.89%. En IVSL, sensibilidad de 83.8%, especificidad de 60%, VPP: 86.6%, VPN: 54.55%;

**Conclusiones:** estas pruebas pueden ser utilizadas como prueba de tamizaje ya sea sola o junto con la citología cérvicovaginal para la detección inmediata de lesiones precursoras de cáncer o cáncer cervical. Al obtener un resultado en seguida, se podrá proseguir a tratamiento en caso de ser necesario.

**ABSTRACT:**

**Background:** Cervical cancer is a worldwide problem, is the second type of cancer most common in women, especially in developing countries where it represents 80% of cases approximately. There is a large number of diagnosis and mortality for this reason each year. This type of cancer is preventable if it is diagnosed early, which is possible with screening tests made for this purpose.

**Objective:** To identify the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of visual inspection with acetic acid (VIA), visual inspection with Lugol's iodine (VILI) and compare them with colposcopy and histopathology. Look for a correlation in the results of all these tests and consider them for early detection of low and high grade intra epithelial lesions in rural areas.

**Design:** Is a descriptive concordance and validation of diagnostic tests study by a transversal cohort.

**Place and participants:** Patients under 50 years old, who attended the Gynecology Department of the "Carlos Andrade Marin" Hospital in Quito, with an abnormal cytology (low or high grade intraepithelial lesion) between September 2011 to February 2012.

**Methods:** examination of the patient's cervix was performed at first, subsequently acetic acid at 5% and Lugol's iodine were employed, and visual inspection was made for evaluation. Then colposcopy was done and the sample for biopsy was taken.

**Results:** the study was made in 85 patients and the outcome was: sensitivity for VIA: 87.1%, specificity: 55%, positive predictive value: 85.7% and negative predictive value:

57.89%. VILI: sensitivity: 83.8%, specificity 60%, positive predictive value: 86.6% and negative predictive value: 54.55%.

**Conclusions:** these diagnostic exams can be used as screening tests alone or with cytology for immediate detection of precancerous lesions or cervical cancer. The advantage of an immediate result is to proceed with treatment if necessary.

## **CAPÍTULO I**

### **INTRODUCCIÓN**

El cáncer cervicouterino es un problema de absoluta importancia en salud pública, no solamente en nuestro país, sino en el mundo entero; este cáncer es el segundo más común entre mujeres a nivel global; cada año se presentan 510.000 nuevos casos y aproximadamente 288.000 muertes en todo el mundo; 80% de los casos se concentran en países de bajos ingresos, 77.000 en América Latina, 68.000 en África y 245.000 en Asia<sup>1</sup>.

En nuestro medio la incidencia de cáncer cervical se reportó según un estudio en el año 2002: 20,9/ 100.000 mujeres<sup>2</sup> y según otro de 38,7/ 100.000 mujeres; la mortalidad es de 21 por 100.000 mujeres, reportado en el mismo año<sup>1</sup>.

De acuerdo con la información provista por el Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, el cáncer de cérvix constituye el 36,8% de todos los casos de cáncer diagnosticados en el año 2009<sup>1</sup>.

El Ecuador se encuentra en la décima posición de incidencia más alta de cáncer cervicouterino en el mundo, debajo de Zimbawe (primera posición), Uganda, Brasil, Perú, entre otros. Dentro del Ecuador la provincia con mayor tasa de incidencia corresponde a Loja con 37,5 / 100.000 mujeres, luego se encuentra Tungurahua con 27,8 / 100.000 mujeres, El Oro con 27,3 / 100.000 mujeres, Guayaquil con 25,3 / 100.000 mujeres, Quito con 20,4 / 100.000 mujeres, Manabí con 19,9 / 100.000 mujeres y Cuenca con 19,3 / 100.000 mujeres de acuerdo al Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer publicado en el 2009.

La incidencia de cáncer cervicouterino varía enormemente de acuerdo a la instrucción, en Quito durante el periodo 2003-2005, en mujeres analfabetas corresponde al 69%, en instrucción primaria al 31%, instrucción secundaria 12% y superior 5%<sup>1</sup>.

Es conocido que la causa de cáncer cervicouterino es el virus del papiloma humano. Este virus es causa de infección en aproximadamente 20 millones de habitantes en los Estados Unidos, su incidencia es de 5.5 millones anuales; a su vez se cree que las personas sexualmente activas adquirirán HPV antes de los 50 años en un 75 a 80% aproximadamente<sup>3</sup>.

Se ha asociado varios factores de riesgo a este cáncer ya sean socioeconómicas y demográficas, como ginecológicas: lugar de residencia, escolaridad, edad de inicio de vida sexual, número de compañeros sexuales, número de partos vaginales, infecciones de transmisión sexual previas<sup>4 5</sup>.

Este es un cáncer prevenible, es decir que hay exámenes que pueden detectar a tiempo lesiones pre malignas y se puede hacer algo al respecto de forma temprana. Dentro de las pruebas para detección tenemos la conocida citología cérvico vaginal, citología con base líquida, inspección visual directa con ácido acético - lugol, colposcopia, histopatológico. Cada uno de los cuales tiene una sensibilidad y especificidad distinta.

Las nuevas guías para pruebas de tamizaje según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos son: comenzar la prueba de tamizaje a los 21 años de edad, entre los 21 y 29 años realizar citología cada 3 años y para mujeres de 30 a 59 años realizar dos exámenes, citología y captura híbrida cada 5 años, en caso de no tener la segunda prueba continuar con el tamizaje cada 3 años hasta los 65<sup>6</sup>.

Para poder cumplir con un programa óptimo de tamizaje en países en vías de desarrollo, donde los ingresos son restringidos y el acceso a las áreas rurales son limitados, debemos tener en cuenta los blancos que se va a cumplir, como: cobertura de más del 70% de la población estudiada, al menos una vez en la vida; las pruebas diagnósticas deben ser sensibles y reproducibles; proveer especificidad para la detección de lesiones precursoras de alto grado y tratamiento adecuado<sup>7</sup>.

El objetivo de nuestro estudio es conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la inspección visual directa con ácido acético, lugol, colposcopia e histopatológico en las mujeres que acudieron al servicio de ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín desde septiembre 2011 a febrero 2012, conocer la correlación que tienen las dos primeras con el estudio histopatológico y así considerarlas como pruebas de tamizaje, complementarias a la citología, en lugares a nivel rural donde no hay acceso a colposcopia ni servicio de patología y de esta manera poder de una forma efectiva, rápida y no costosa diagnosticar lesiones precursoras de cáncer de cérvix uterino y tratarlas o referirlas según amerite.

## **CAPÍTULO II**

### **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

#### **2.1 Anatomía del cuello uterino:**

El cérvix de una mujer nulípara es cónico, es un órgano firme de 2 a 4 cm de longitud y 2.5 cm de diámetro, con un canal central. Aproximadamente la mitad del cérvix (longitudinalmente) es supra vaginal y se encuentra cerca a la vejiga anteriormente. El cérvix esta sostenido por los ligamentos útero sacros y cardinales.

La inervación está dada por los nervios sacros segundo, tercero y cuarto y el plexo simpático pélvico. La irrigación esta proporcionada por la arteria y vena cervical derecha e izquierda; ramas de la circulación uterina son las encargadas de trasportar el riego sanguíneo y recolección del mismo<sup>8</sup>.

Para un buen entendimiento de los cambios celulares que se presentan, recordaremos el tipo de epitelio que existe a este nivel:

#### **2.2 Histología del cuello uterino:**

El cuello uterino está formado por tejido conectivo en un 85% y fibras musculares lisas en un 15%, se encuentra revestido por epitelio escamoso estratificado (exocervix) y cilíndrico simple (endocervix)<sup>9</sup>. Las fibras del istmo del canal cervical adoptan una forma concéntrica y cumplen la función de esfínter<sup>10</sup>.

**Epitelio escamoso plano estratificado cérvicovaginal:** reviste la vagina y la porción vaginal del cuello uterino. Su espesor es de aproximadamente 200 micrones, el cual está formado

de cuatro capas: capa profunda basal o estrato germinativo, capa parabasal, capa intermedia, capa superficial de células picnóticas.

- Capa basal: constituida por una hilera de células cilíndricas. Las células no son exfoliadas espontáneamente, se desprenden por maniobras traumáticas. Son redondas y miden 12 micrones de diámetro.
- Capa parabasal: constituido por varias hileras de células ovaladas, las cuales son redondas, su núcleo ocupa gran parte de la célula. Este tipo celular predomina en la niñez y posmenopausia.
- Capa intermedia: formada por varias capas de células aplanadas con núcleo pequeño y un amplio citoplasma. Las células son de contorno poligonal.
- Capa superficial: formada por células planas poligonales de 60 micrones de diámetro, núcleo retraído y picnótico.

**Epitelio cilíndrico glandular endocervical:** este epitelio reviste a la mucosa endocervical. Las células son de tipo caliciforme, con núcleo ovalado y ubicado en el polo de la célula<sup>11</sup>. Las células cilíndricas son altas, uniformes, con citoplasma vacuolado por la presencia de mucina y un núcleo basal.

La unión escamo-columnar o zona de transformación corresponde al sitio de unión de ambos epitelios. Morfológicamente se han descrito dos tipos de unión: A) Original: es la unión entre el epitelio escamoso nativo y el endocervical B) Funcional o fisiológico que es la unión del epitelio escamoso neoformado y el epitelio cilíndrico endocervical; la cual puede ser gradual o abrupta. Existen dos mecanismos que explican el cambio de epitelio cilíndrico por el escamoso: metaplasia escamosa y epidermización ascendente.

Sin embargo la intersección entre estos dos tipos de epitelios es geográficamente variable en las mujeres y dependiente de forma directa de la estimulación hormonal. Es en esta zona de transformación un área vulnerable para el desarrollo de neoplasia escamosa<sup>12</sup>.

Los cambios celulares que se pueden observar a este nivel se deben a infecciones, ya sean virales o bacterianas. La más conocida como causa de displasia y cáncer cervicouterino es el HPV (Human Papiloma Virus).

### **2.3 Infección por HPV:**

El HPV es un virus de doble cadena de DNA, que pertenece a la familia papilomaviridae. Contiene aproximadamente 7.900 pares de bases. Existen más de cien subtipos de virus específicos que afectan ya sea a la piel o mucosas<sup>13</sup>. Distintos tipos de HPV han sido asociados con tipos específicos de cáncer. Por ejemplo, se puede asociar ciertos tipos de HPV con el cáncer cervical, anal u oral.

Los llamados de alto riesgo: 16 y 18 son lo que con más frecuencia se han observado en el cáncer de cérvix a comparación de los de riesgo intermedio (31,33,35,39,45,51,52,58) o los de bajo riesgo (6,11,42,43,44). Se sabe que el subtipo 16 es el responsable de más del 50% de cáncer cervicouterino<sup>14</sup>. La razón de esta división entre los grupos de bajo, moderado y alto grado es porque hay diferentes tipos de proteínas que hacen que un subtipo sea más oncogénico que otro. Por ejemplo la proteína E7 del subtipo 16 tiene una actividad mucho más oncogénica que la E7 del subtipo 6<sup>15</sup>.

Los subtipos de HPV encontrados en el cáncer anal son: 53, 58, 61, 70. Mientras que el HPV 32, es característico de cáncer oral, encontrado a su vez en muestras con PCR de cáncer anal.

#### **2.4 Cáncer de cérvix:**

Histológicamente, los dos tipos de cáncer cervical más comunes son escamoso en 69% y adenocarcinoma en 25%<sup>16</sup>. El resto pueden ser sarcomas, leiomiosarcoma, linfoma o tumores secundarios<sup>17</sup>.

Entre los términos para describir al cáncer de cérvix tenemos al carcinoma microinvasor y al invasor. Ambos se diferencian por el área a la que afectan. Así el micro invasor se define como aquel que se encuentra a una profundidad de menos de 3mm bajo la base del epitelio y en que no se demuestra invasión linfática ni vascular. El cáncer invasor por otro lado se distribuye de forma amplia y tiene tres subtipos: queratinizantes, no queratinizantes de células grandes y carcinoma de células pequeñas.

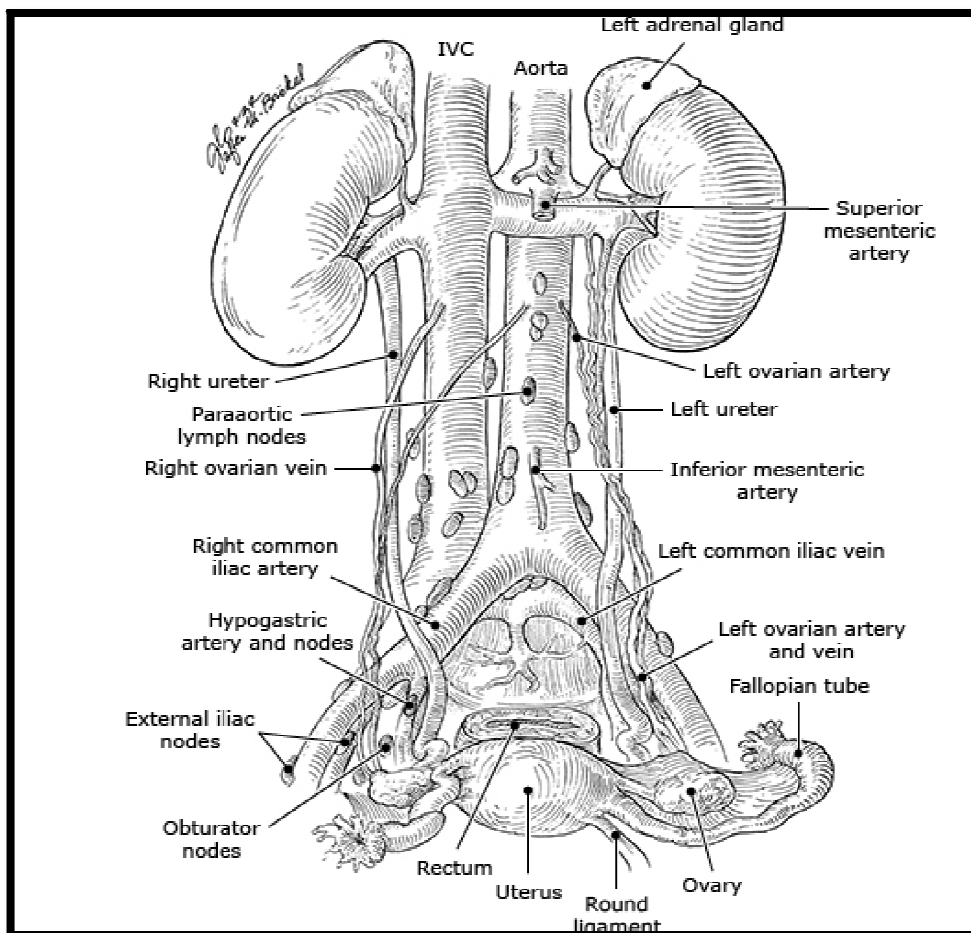
De forma macroscópica el cáncer de cérvix puede tener diferentes aspectos: endofítico, exofítico y ulcerativo. La lesión exofítica se originan del exocérvix hacia el canal vaginal. Se caracterizan por ser las más comunes y además de sangrar fácilmente, suelen encontrarse infectadas. Las endofíticas se originan del endocervix y afectan el estroma del cuello cervical. Suelen pertenecer a los adenocarcinomas. Por último las ulcerativas reemplazan el cuello y el tercio superior de la vagina por una lesión necrótica que se infecta. Se generan fistulas vesicovaginales o rectovaginales<sup>18</sup>.

El cuadro clínico varía en cuanto al tipo de cáncer, en las etapas tempranas es asintomático, conforme adquiere tamaño debuta con sangrado poscoital, flujo vaginal anormal, mal olor, dolor, incontinencia urinaria o fecal.

El modo de extensión de este cáncer puede ser por continuidad, linfático o hematógeno.

Continuidad hacia la mucosa vaginal, luego miometrio, endometrio y parametrios, cavidad peritoneal, vejiga, recto; ganglios pélvicos: iliacos externos (43%), hipogástricos u obturadores (26%); ganglios iliacos comunes (7%), parametrios (21%), ganglios que rodean a la aorta (1%) y vena cava. La metástasis hematógena aunque no es usual, puede diseminarse hacia pulmón, hígado, intestino, glándula suprarrenal, bazo, cerebro y hueso<sup>19</sup>.

**Figura 1: Nódulos linfáticos pélvicos y para aórticos y su relación en torno a los órganos pélvicos femeninos y vasos sanguíneos retroperitoneales**



Fuente: Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology, Cuarta Edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005”.

La estadificación es dada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

**Cuadro 1: Tumor primario (T). Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)**

<b>Categorías</b>	<b>Estadios</b>	
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
TX		El tumor primario no se puede evaluar.
T0		No hay prueba de tumor primario.
Tis		Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pre-invasor).
T1	I	El carcinoma del cuello uterino está estrictamente limitado al útero (no se deberán tener en cuenta la extensión al cuerpo).
T1a	IA	Carcinoma invasor diagnosticado solo mediante microscopía. Invasión estromal con profundidad máxima de 5,0 mm medida desde la base del epitelio y diseminación horizontal $\leq 7,0$ mm. Una invasión del espacio vascular, ya sea venosa o linfática, no afecta la clasificación.
T1a1	IA1	Invasión estromal de $\leq 3,0$ mm de profundidad y $\leq 7,0$ mm de diseminación horizontal.
T1a2	IA2	Invasión estromal de $>3,0$ mm y $\leq 5,0$ mm con diseminación horizontal de $\leq 7,0$ mm.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión

<b>Categorías</b>	<b>Estadios</b>	
<b>TNM</b>	<b>FIGO</b>	
		microscópica >T1a/IA2.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible ≤4,0 cm en su mayor dimensión.
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible >4,0 cm en su mayor dimensión.
T2	II	El carcinoma del cuello uterino se diseminó más allá del útero pero no hasta la pared pélvica ni el tercio inferior de la vagina.
T2a	IIA	Tumor sin invasión paramétrica.
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible ≤4,0 cm en su mayor dimensión.
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible >4,0 cm en su mayor dimensión.
T2b	IIB	Tumor con invasión paramétrica.
T3	III	Extensión del tumor hasta la pared pélvica o se extiende hasta el tercio inferior de la vagina o causa hidronefrosis o disfunción renal.
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, pero no se extiende hasta la pared pélvica.
T3b	IIIB	El tumor se extiende hasta la pared pélvica o causa hidronefrosis o disfunción renal.
T4	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o el recto, o se extiende

<i>Categorías</i>	<i>Estadios</i>	
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
		más allá de la pelvis misma (un edema de Bullar no es suficiente para clasificar un tumor como T4).

Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402

**Cuadro 2: Ganglios linfáticos regionales (N). Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)**

<i>Categorías</i>	<i>Estadios</i>	
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
NX		No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0		No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1	IIIB	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402

**Cuadro 3: Metástasis a distancia (M). Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)**

<i>Categorías</i>	<i>Estadio</i>	
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
M0		No hay metástasis a distancia.
M1	IVB	Metástasis a distancia (incluso diseminación peritoneal,

		compromiso de ganglios linfáticos supraclaviculares, mediastínicos o para aórticos, pulmón, hígado o hueso).
--	--	--

Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402

**Cuadro 4: Estadio anatómico/grupos pronósticos. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)**

Estadio	T	N	M
0	Tis	NO	M0
I	T1	NO	M0
IA	T1a	NO	M0
IA1	T1a1	NO	M0
IA2	T1a2	NO	M0
IB	T1b	NO	M0
IB1	T1b1	NO	M0
IB2	T1b2	NO	M0
II	T2	NO	M0
IIA	T2a	NO	M0
IIA1	T2a1	NO	M0
IIA2	T2a2	NO	M0

IIB	T2b	NO	M0
III	T3	NO	M0
IIIA	T3a	NO	M0
IIIB	T3b	Cualquier N	M0
	T1–3	N1	M0
IVA	T4	Cualquier N	M0
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp 395-402

El riesgo de metástasis aumenta con la profundidad de la invasión.

- Etapa IA1 – 0.2%
- Etapa IA1 – 0.6%
- Etapa IA2 – 7%

El riesgo de compromiso para aórtico aumenta cuando la enfermedad local aumenta a su vez.

- Etapa IB – 8%
- Etapa IIA – 12%
- Etapa IIB – 29%
- Etapa IIIA – 17%
- Etapa IIIB – 27%

- Etapa IVA – 47%

## **2.5 Epidemiología:**

El cáncer de cérvix es el segundo más común entre las mujeres a nivel mundial. Cada año se presentan 510.000 nuevos casos y aproximadamente 288.000 muertes en todo el mundo; 80% de los casos se concentran en países de bajos ingresos, 77.000 en América Latina, 68.000 en África y 245.000 en Asia<sup>1</sup>.

En Ecuador la incidencia de cáncer cervical fue de 38.7% y la mortalidad de 21%, reportado en el año 2002<sup>5</sup>.

De acuerdo con la información provista por el Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer, el cáncer de cérvix constituyó el 36.8% de todos los casos de cáncer diagnosticados en el año 2009<sup>1</sup>.

El Ecuador se encuentra en la decima posición de incidencia más alta de cáncer cervicouterino en el mundo, debajo de Zimbawe (primera posición), Uganda, Brasil, Perú, entre otros. Dentro del Ecuador la provincia con mayor tasa de incidencia corresponde a Loja con 37,5 / 100.000 mujeres, luego se encuentra Tungurahua con 27,8 / 100.000 mujeres, El Oro con 27,3 / 100.000 mujeres, Guayaquil con 25,3 / 100.000 mujeres, Quito con 20,4 / 100.000 mujeres, Manabí con 19,9 / 100.000 mujeres y Cuenca con 19,3 / 100.000 mujeres de acuerdo al Registro Nacional de Tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer publicado en el 2009.

La incidencia de cáncer cervicouterino varía enormemente de acuerdo a la instrucción, en Quito durante el periodo 2003-2005, en mujeres analfabetas corresponde al 69%, en instrucción primaria al 31%, instrucción secundaria 12% y superior 5%<sup>1</sup>.

Se estimó la incidencia promedio anual por 100.000 habitantes de cáncer de cérvix desde el año 2003 – 2005 en Quito en base al grupo etario y se obtuvieron los siguientes resultados: las mujeres mayores de 75 años: 63,5, de 70 -74 años 92, 65-69 años: 40, 60-64 años: 73,9, 55-59 años 51,4, 50-54 años: 53, 45-49 años: 49, 40-44: 40,7, 35-39 años: 26,2, 30-34 años: 15,1, 25-29 años: 5,3 y 20-24 años: 3,2. La tasa de mortalidad promedial anual por grupo de edad y por 100.000 habitantes fue la siguiente: mujeres mayores de 75 años fue 20,7, 70-74 años fue 52,6, 65-69 años fue 16,8, 60-64 años 29,9, 55-59: 18,6, 50-54 años fue 17,3, 45-49 fue 13,5, 40-44 años fue 13,3, 35-39 años fue 9,3, de 30-34 años fue 1,6 y de 20-24 fue 1,2<sup>20</sup>.

En América del Sur las mujeres con riesgo de tener cáncer cervicouterino son 135.207. Los casos anuales de 48.328. El número de muertes por este cáncer es 21.402. Se estima que para el año 2025, el número de casos nuevos será 82.863 y el número de muertes 39.184. La prevalencia de HPV en la población general es de 13,2%. La prevalencia de tener HPV tipo 16 o 18 con citología normal es de 5,2%, en LIEBG 34,3%, en LIEAG 55,3%<sup>21</sup>.

En Ecuador, la prevalencia en la citología de las lesiones intraepiteliales de bajo grado es 9,8%<sup>22</sup>. En Colombia la prevalencia de alteraciones citológicas es de 6%-15%, en Venezuela es 13,9%, en España 5,3% y en Estados Unidos 7-23%<sup>23</sup>.

## **2.6 Factores de riesgo:**

En términos generales, *riesgo* es una medida que refleja la probabilidad de que se produzca un hecho o daño a la salud (Enfermedad, muerte, etc.). El riesgo es la probabilidad estadística de un suceso futuro. Queda implícita la idea de que la probabilidad de consecuencias adversas aumenta por la presencia de una o más características o factores determinantes de esas consecuencias.

Un factor de riesgo es cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe asociada con un aumento en la probabilidad de padecer, desarrollar o estar especialmente expuesta a un proceso mórbido.

Existen varias investigaciones donde se ha estudiado los factores de riesgo relacionados con las lesiones intraepiteliales que evolucionan a cáncer de cérvix. Dentro de los cuales hemos hecho la revisión de algunos y se describen a continuación.

En un estudio de casos y controles realizado en Recife, Brasil con 248 mujeres entre 19 y 78 años se identificaron algunos factores de riesgo relacionados con las lesiones intraepiteliales y el cáncer de cuello uterino, dentro de los cuales se mencionan: área de residencia (urbana y rural), escolaridad (0-3 años y más de 4 años), situación económica familiar (ingreso de menos o más de dos salarios mínimos), edad de la primera relación sexual (antes o después de los 20 años), estado conyugal (con o sin compañero sexual), número de compañeros sexuales (1 a 3 o más de 4), número de gestas (0-3 o más de 4), antecedente de consumo de anticonceptivos hormonales, uso de tabaco, realización de citología anteriormente. A la conclusión que ellos llegan es la siguiente: la frecuencia de las mujeres residentes en la zona rural entre los casos fue mayor que la de los controles: 16,7% vs 2,8% respectivamente. En cuanto a la escolaridad, entre los casos la frecuencia de mujeres con menos de 3 años de estudio fue de 51,4% y la de controles fue 16,5%. Con relación al ingreso familiar inferior a dos salarios mínimos, esta situación se observó en 88,9% de las mujeres con lesión intraepitelial de alto grado/carcinoma y en 66,5% de las que presentaron colpocitología normal o alteraciones benignas. La frecuencia de las mujeres que tuvieron su primera relación sexual antes de los 20 años fue mayor en las portadoras de lesión intraepitelial de alto grado/carcinoma (86,1%) y de las que presentaron citología normal o con cambios benignos fue de 71%. Las mujeres con más de

4 gestas entre los casos fueron 52,8% en relación a los controles que fue 25,6%. La historia de tabaquismo fue representativa en el grupo de casos HPV positivos con lesiones intraepitelial de alto grado/carcinoma 50% mientras que en los controles fue de 30,1%<sup>4</sup>.

En otro estudio clínico realizado en 157 mujeres en Fortaleza, Brasil en el periodo de junio a septiembre del 2006 se encontraron factores de riesgos similares, dentro de los cuales se encuentran: inicio de vida sexual activa entre los 16 y 20 años de edad, y donde se pudo observar cambios celulares en la citología en un 28% y 0,5%, respectivamente. Antecedente de haber tenido alguna enfermedad de transmisión sexual (ETS). Las mujeres que refirieron haberla tenido, 36 presentaron una citología normal, mientras que de las 121 que no refirieron haber tenido una ETS, 4 presentaron una citología alterada<sup>5</sup>.

### **2.7 Relación del HPV con cáncer de cérvix, fisiopatología:**

La carcinogénesis de los subtipos de HPV está relacionado con la actividad de dos oncogenes: E6 (early gene: gen temprano) y E7. Entre otras funciones estos genes interactúan con el gen supresor de tumores p53 y Retinoblastoma (Rb) respectivamente<sup>24</sup>.

Se han estudiado algunas observaciones para poder relacionar el HPV con el cáncer cervicouterino, dentro de los cuales están:

- Presencia del DNA del HPV en la biopsia de especímenes de la lesión.
- Expresión de oncogenes virales E6 y E7 en el material tumoral
- Los oncogenes E6 y E7 tienen propiedades transformadoras, y los productos de las proteínas interactúan con los reguladores de crecimiento de la célula hospedadora.

- En el carcinoma cervical, la expresión de E6 y E7 debe ser continua para mantener el fenotipo de malignidad.

- Estudios epidemiológicos han demostrado que la infección por HPV es el factor predominante para el desarrollo de cáncer cervical<sup>25</sup>.

Patogénesis molecular: el genoma del HPV codifica el DNA de seis secuencias de proteínas tempranas de DNA (E: early) asociadas con el gen de regulación viral y la transformación celular, dos proteínas retardadas (L: late) las cuales forman la capsula del virus y una región de regulación de secuencias de DNA. Como se mencionó anteriormente las dos proteínas más importantes en la patogénesis del HPV son E6 y E7<sup>26</sup>. Estas dos proteínas actúan de manera sinérgica para transformar a las células y ambas deben estar presentes para el fenotipo maligno<sup>27</sup>.

Función de la proteína p53: en la célula normal, la proteína p53 es un regulador negativo del crecimiento celular, controlando así el ciclo de la misma desde la fase G0/G1 a la fase S; también cumple una función como proteína supresora de tumores<sup>28 29</sup>.

Tras la unión de E6 con p53, esta es degradada en la presencia de E6<sup>30</sup>, lo que permite que el ciclo celular tenga un efecto antiapoptótico, permitiendo así que haya acumulación de mutaciones cromosomales sin regeneración del DNA dañado y esta es la razón de inestabilidad cromosómica en las células contaminadas con HPV de alto riesgo<sup>31</sup>.

Función de la proteína retinoblastoma (Rb): esta inhibe el efecto positivo de regulación del crecimiento y en respuesta al daño del DNA, induce la apoptosis de la célula<sup>32</sup>. Una de las funciones de la proteína Rb es ligarse e inactivar la transcripción del factor E2F, este factor controla la síntesis de DNA y la función del ciclo celular, promueve la fase S del mismo.

Se han descrito distintos mecanismos en los cuales E7 media la transformación celular, por ejemplo interacciones entre E7 con factores de transcripción; y proteínas E7 inactivan el ciclo dependiente de inhibidores p21 de quinasa (CIP-1) y p27 (KIP-1), los cuales pueden llegar a la estimulación del crecimiento de células infectadas por el virus del HPV<sup>33</sup>.

## **2.8 Pruebas diagnósticas:**

Dentro del grupo de pruebas de diagnóstico tenemos varias. Podemos dividir las en pruebas de tamizaje y pruebas más complejas que se utilizan de forma selectiva cuando en alguna de las primeras se encuentra alguna anomalía.

### **2.8.1 Pruebas de Tamizaje**

- Citología cérvico vaginal
- Inspección visual directa con ácido acético (IVAA)
- Inspección visual directa con solución de yodo yodurada de Lugol (IVSL)

#### **2.8.1.1 Citología Cérvico vaginal:**

La citología cervical es un examen diagnóstico que identifica células anormales de una muestra de la zona de transición, la unión del ecto y endo cérvix, lugar donde se desarrollan lesiones intraepiteliales y cáncer.

Se transformó en la prueba estándar para el tamizaje de cáncer cervical y lesiones cervicales pre malignas con la introducción del examen de Papanicolaou en 1941<sup>34</sup>.

El primer sistema de notificación de resultados de la citológica cervical fue diseñado en 1954 por George Papanicolaou, dicho sistema incluía cinco clases, con base en el grado de certeza de la presencia de células malignas<sup>35</sup>. En 1968, se creó uno nuevo sistema basado

en criterios morfológicos. Este, que se denomina sistema “descriptivo”, fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud. En 1988 la terminología para el reporte de la citología cervical fue estandarizada bajo el Sistema Bethesda, creando los términos lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL), y con la diferencia esta clasificación no era exclusiva de las lesiones del cuello uterino, sino de cualquier anormalidad escamosa de las vías genitales inferiores<sup>36</sup>. El sistema Bethesda ha sido revisado en varias ocasiones y actualmente se maneja el sistema desarrollado en el 2001<sup>37</sup>.

#### Papel de la citología cervical

Los resultados de la citología cervical no se pueden usar para hacer un diagnóstico definitivo o iniciar un plan de tratamiento, el examen solamente realiza un tamizaje de cambios celulares anormales que están asociados con el desarrollo del cáncer cervical, de esta manera permite diferenciar cuales son las mujeres que necesitaran una evaluación más profunda con métodos tales como colposcopia o biopsia<sup>38</sup>.

#### Reporte de la citología cervical

El reporte de la citología cervical está compuesto por las siguientes características:

- Descripción del tipo de muestra y el tipo de examen requerido
- Descripción de muestra adecuada
- Categorización general (opcional): negativo, anormalidad de células epiteliales u otros
- Interpretación/resultado: la muestra puede ser negativa para lesiones intraepiteliales o puede existir anormalidades de las células epiteliales definidas por la clasificación del sistema Bethesda 2001

- Descripción de cualquier examen adicional que se haya realizado con la muestra
- Notas educacionales y sugerencias por parte del patólogo (opcional)

### Calidad de la muestra

Una citología cervical satisfactoria se define por el número de células escamosas en la muestra.

### Satisfactoria para la evaluación

Los criterios que hacen que la muestra sea “satisfactoria para la evaluación” son:

- Celularidad escamosa: las citologías cervicales convencionales deben contener por lo menos de 8.000 a 12.000 células escamosas que se puedan visualizar de manera adecuada.
- Muestra rotulada

Las muestras citológicas que son designadas como “satisfactorias para la evaluación” pueden ser también descritas usando “indicadores de calidad”. Los indicadores de calidad son celularidad escasa, muestra parcialmente oscurecida o inflamación, mala fijación, placas con muestra muy densa y ausencia de zona endocervical o zona de transición<sup>39</sup>.

### Componente endocervical/zona de transición

El criterio para un componente endocervical/zona de transición adecuado es al menos 10 células endocervicales o escamosas metaplásicas en buen estado.

La presencia de células metaplásicas y endocervicales evidencia la existencia de muestra de la zona de transición. La zona de transición es el área que tiene el riesgo más alto de desarrollar neoplasia<sup>40</sup>.

#### Muestra parcialmente oscurecida o inflamación

Una muestra es considerada "parcialmente oscurecida" cuando del 50% al 75% de las células epiteliales no pueden ser observadas

Las muestras en las que más del 75% de las células epiteliales no pueden ser observadas son designadas como insatisfactorias<sup>5</sup>.

#### No satisfactorio para evaluación

Los resultados de citología cervical se designan como "no satisfactorio para evaluación" cuando cumplen al menos una de las siguientes tres características<sup>5</sup>:

- Celularidad escasa
- Muestra con oscurecimiento por inflamación o sangre
- Muestra no rotulada o incapaz de ser procesada por el laboratorio

Una muestra designada como no satisfactoria no es apta para la evaluación de anormalidades epiteliales<sup>41 42</sup>.

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical recomienda que las mujeres con citología cervical no satisfactoria para la evaluación deben realizarse una nueva citología cervical dos a cuatro meses después<sup>43</sup>.

## Interpretación/resultado

### Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

Son muestras en las que no se ha identificado ninguna anormalidad epitelial

Las anormalidades intraepiteliales asociadas con infección por HPV y lesiones pre malignas

### Anormalidades celulares intraepiteliales

Agrandamiento nuclear y granulación, presencia de coilocito, aumento en la relación núcleo-citoplasmática y mitosis frecuentes son especificadas de acuerdo al Sistema Bethesda 2001. Las anormalidades celulares epiteliales se clasifican en escamosas o glandulares. El término “células epiteliales atípicas” puede ser usado en casos en los que el origen ya sea escamoso o glandular no puede ser determinado.

### Anormalidades celulares escamosas

- Las células escamosas atípicas (ASC) son definidas ya sea de significancia indeterminada (ASC-US) o que no excluyen una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H). La categoría ASC-H incluye hallazgos que pueden ser confusos, pero en su mayoría consiste de una mezcla entre lesiones intraepiteliales de alto grado verdaderas y otras lesiones similares. Aproximadamente 5% al 10% de los resultados de células escamosas atípicas (ASC) son ASC-H<sup>44</sup>.
- La lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL) incluye cambios compatibles con la presencia de HPV, displasia moderada o NIC 1 (neoplasia cervical intraepitelial grado 1).
- Carcinoma escamo celular

Las muestras definidas como lesiones intraepiteliales de bajo grado ocasionalmente contienen pocas células que son sospechosas pero no diagnósticas de una lesión intraepitelial de alto grado.

Las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) incluyen cambios que se correlacionan con displasia moderada o severa, NIC 2 o 3 y carcinoma in situ (CSI) y se debe reportar si existen características para sospecha de una enfermedad invasiva.

El cambio hacia la terminología LSIL y HSIL se realizó con el Sistema Bethesda en 1998, debido al reconocimiento de una evolución clínica diferente para estos 2 tipos de cambios celulares.

LSIL especialmente en mujeres jóvenes es generalmente una infección por HPV transitoria, mientras que HSIL se encuentra más asociada a una infección por HPV persistente y con mayor riesgo de progresión a cáncer cervical<sup>45</sup>.

#### Anormalidades glandulares

Las anomalías glandulares en la citología cervical son reportadas dentro de la clasificación Bethesda 2001 de la siguiente manera<sup>5</sup>:

- Células atípicas glandulares (ACG). Se pueden encontrar de origen endocervical, endometrial o ambas.
- Células glandulares atípicas a favor de neoplasia, esta categoría se utiliza en muestras en las que existen características sugestivas, pero no suficientes para un diagnóstico de adenocarcinoma.
- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).
- Adenocarcinoma.

### Cuando realizar:

Las nuevas guías para pruebas de tamizaje según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos son: comenzar la prueba de tamizaje a los 21 años de edad, entre los 21 y 29 años realizar citología cada 3 años y para mujeres de 30 a 59 años realizar dos exámenes, citología y captura híbrida, en caso de no tenerla continuar con el tamizaje cada 3 años hasta los 65<sup>6</sup>.

La sensibilidad es de 50-75% y especificidad de 95-99%, según otro estudio 69%<sup>2</sup>.

### **2.8.1.2 Inspección visual directa:**

La inspección visual directa luego de la aplicación de solución yodo yodurada de Lugol, fue el primer método de tamizaje del cáncer cervical y se introdujo en 1930 por Schiller<sup>46</sup>.

### Indicaciones

La inspección visual está indicada en mujeres en las cuales el tamizaje de cáncer cervical está recomendado (mujeres que no tienen el acceso a citología cervical o como examen complementario, áreas de bajos recursos económicos).

### Contraindicaciones

No existen contraindicaciones absolutas para la inspección visual del cérvix, se debe evitar realizar la inspección visual con solución yodo yodurada de Lugol en pacientes alérgicas al yodo. La inspección visual se puede realizar durante el embarazo.

En el caso de que exista cervicitis activa, esta debe ser tratada antes de realizar la inspección visual ya que la inflamación e infección son un impedimento para la observación de las anomalías epiteliales. A pesar de que las infecciones vaginales no

interfieren con la inspección visual, es mejor dar tratamiento antes de realizar este examen para una mayor comodidad de la paciente.

### Efectividad

La inspección visual con ácido acético (IVAA) e inspección visual con solución yodo yodurada de Lugol (IVSL) tienen efectividad similar para la detección de lesiones intraepiteliales o cáncer.

### Procedimiento

#### **Equipo:**

- Camilla ginecológica
- Espejo vaginal
- Fuente de luz para iluminación del cérvix
- Ácido acético al 3% o 5% y solución yodo yodurada de Lugo al 4% o 5%
- Aplicadores

**Inspección** — La inspección visual se realiza usando el ojo sin ningún tipo de magnificación de la siguiente manera<sup>47</sup>:

- Colocar a la paciente en posición de litotomía dorsal
- Insertar el espejo vaginal en la vagina y visualizar el cérvix
- Inspeccionar el cérvix en busca de cualquier lesión
- Aplicar ácido acético del 3-5% o solución yodo yodurada de Lugol utilizando un aplicador y esperar por 1 minuto
- Inspeccionar el cérvix nuevamente en busca de lesiones o cambios de color
- Documentar los hallazgos

**Efecto de cada solución:**

El ácido causa edema del tejido epitelial, precipita de forma reversible a las proteínas nucleares y citoqueratinas. Por lo tanto el efecto que tenga el ácido sobre la mucosa es directamente proporcional a la cantidad de proteínas nucleares y citoqueratinas en el epitelio. Esto se traduce a que las células escamosas con núcleos largos o densos (células metaplásicas, células displásicas, células infectadas con HPV) se tornen blancas porque no hay paso de luz adecuado<sup>48</sup>.

El principio de la inspección con Lugol es que el epitelio metaplásico original y maduro contienen glucógeno, el yodo al ser glucofílico va ser captado por la mucosa. Una prueba positiva se caracteriza por tener color mostaza o amarillo, ya que no capta el yodo. Esto sucede en lesiones intraepiteliales y cáncer invasor<sup>48</sup>.

**Complicaciones:**

No se conoce complicaciones de la inspección visual del cérvix con estos métodos. Sin embargo se ha reportado sensación de quemazón en la vagina al aplicar ácido acético. Si la biopsia es realizada puede haber infección o sangrado.

**Inspección visual con ácido acético (IVAA):** el uso de IVAA seguido por tratamiento reduce la tasa de cáncer cervical. Esto fue el resultado en un estudio que utilizó este procedimiento en lugares de escasos recursos. Médicos sirviendo a más de 80.000 mujeres entre 30 y 50 años en India fueron asignados para usar IVA o brindar educación sobre cáncer cervical<sup>49</sup>. Las mujeres con una prueba positiva fueron evaluadas posteriormente con colposcopia y biopsia. A los siete años de seguimiento, se comparó ambos grupos, el de mujeres que tuvieron pruebas de tamizaje y el grupo que recibió educación sobre el

tema, obteniéndose una disminución significativa en la incidencia de cáncer cervical (75 vs 99 por 100,000 personas-año) y mortalidad (40 vs 57 por 100,000 persona año).

La sensibilidad y especificidad del IVAA en los países en desarrollo para la detección de NIC o cáncer cervical ha sido evaluado en múltiples estudios observacionales. Los datos de mayor calidad son los de un meta análisis de 11 estudios en más de 58.000 mujeres entre 25 y 64 años en la India y en África. Se realizó en cada mujer IVAA, IVSL, IVAAM y captura híbrida, y como prueba de oro se hizo colposcopia y biopsia en las mujeres que lo requirieron. Para la detección de NIC2 y anomalías más severas, IVAA tuvo una sensibilidad de 79% y especificidad del 85%.<sup>50</sup>

**IVAA con magnificación:** el agregar magnificación a IVAA no mejoro la detección de NIC o cáncer cervical. Esto se demostró en un meta análisis de tres estudios con 18.000 mujeres entre 25 y 65 años de edad, que fueron evaluadas con ambos métodos; además se usó la colposcopía y la biopsia para referencia.

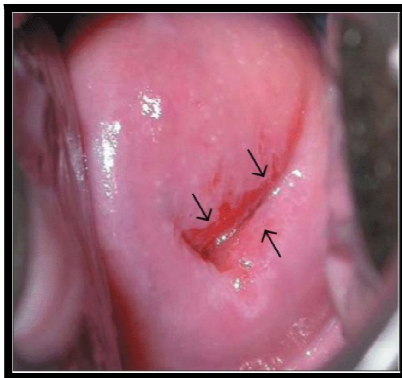
**Inspección visual con Lugol (IVSL):** este método es más sensible que el IVAA, pero igual de específico. Es menos usado que IVAA. En el estudio realizado en África e India, para la detección de NIC2 la sensibilidad y especificidad de IVSL fue 91.2% y 84.5% respectivamente<sup>50</sup>.

## Reporte de inspección visual directa con ácido acético<sup>51</sup>

### IVAA negativo:

1. La ausencia de lesiones acetoblancas en el cérvix.

**Figura 2: ausencia de lesiones acetoblancas**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

2. La presencia de pólipos que protruyen del cuello con zonas acetoblancas de color blanco-azulado.

**Figura 3: Pólipos en cérvix con zonas acetoblancas de color blanco-azulado**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

3. La presencia de quistes de Naboth que tienen el aspecto de acné o granos blanquecinos.
4. La presencia en el endocérnix de zonas puntiformes acetoblancoas traduciendo la presencia de un epitelio cilíndrico en forma de racimo de uvas que reacciona al ácido acético.

**Figura 4: Endocervix, zonas puntiformes acetoblancoas**



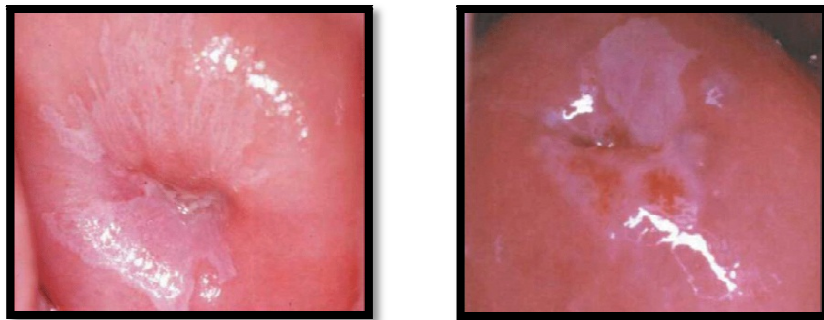
Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

5. La presencia de lesiones brillantes de color blanco-rosado, azulado o turbio, levemente desiguales, o de lesiones con contornos no delineados, mal definidos que se confunden con el resto del cérvix.
6. La presencia de lesiones acetoblancoas digitiformes, angulosas e irregulares, semejantes a regiones geográficas, remotas de la unión escamoso-cilíndrica (lesiones satélites).
7. Un borde discreto blanco o una reacción acetoblanca poco intensa, a nivel de la unión escamoso-cilíndrica.
8. Un acetoblanqueo con aspecto estriado en el epitelio cilíndrico.

**IVAA positivo:**

1. La presencia de zonas acetoblancas, distintas, bien definidas, densas (de color blanco opaco, mate o blanco ostra) con bordes regulares o irregulares en la zona de transformación, juntas o contiguas a la unión escamoso-cilíndrica, o cercanas al orificio externo si no se ve la unión escamoso-cilíndrica.

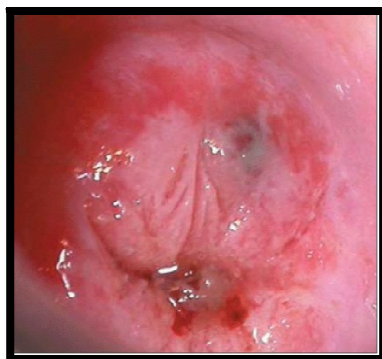
**Figura 5: Presencia de zonas acetoblancas**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA).Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

2. La presencia de zonas acetoblancas muy densas en el epitelio cilíndrico.

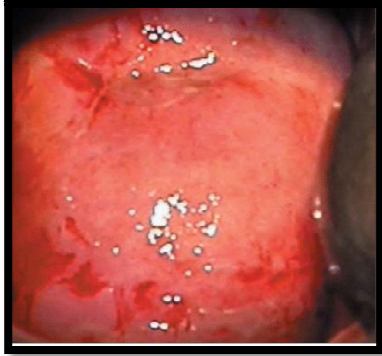
**Figura 6: Presencia de zonas acetoblancas muy densas en epitelio cilíndrico**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA).Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

3. El cuello entero se vuelve blanco tras aplicar ácido acético.

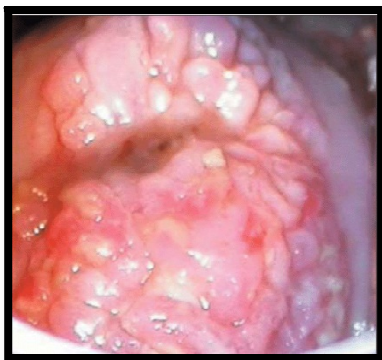
**Figura 7: Coloración del cérvix al aplicar ácido acético**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

4. La presencia de un condiloma y una leucoplasia cerca de la unión escamoso-cilíndrica, que se vuelven blanco tras la aplicación de ácido acético.
5. La presencia, en el cuello, de una masa proliferativa ulcerada que se vuelve blanca tras aplicar el ácido acético y que sangra al tacto.

**Figura 8: Masa proliferativa ulcerada**



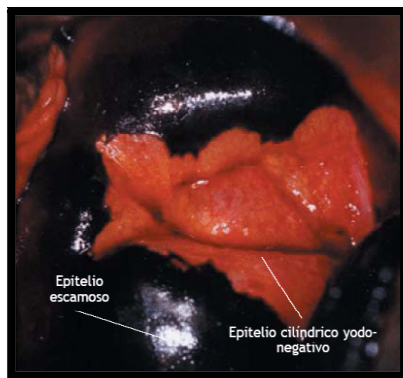
Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 2 Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con ácido acético al 5% (IVAA). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

## Reporte de inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol

### IVSL negativo:

1. Un cérvix normal: el epitelio escamoso se tiñe de color caoba o negro, cosa que no sucede con el epitelio cilíndrico.

**Figura 9: Epitelio escamoso teñido de color caoba**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 3: Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

2. Zonas sin color o parcialmente marrón, escasamente definidas, poco distintas y mal definidas.

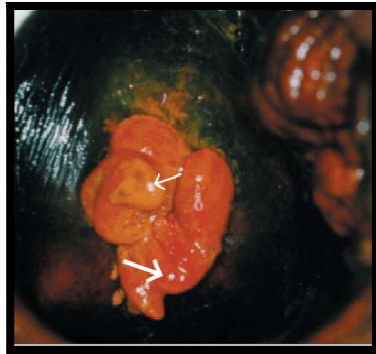
**Figura 10: Zonas sin color o parcialmente marrón**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 3: Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

3. La presencia en los pólipos de zonas pálidas que no toman, o sólo parcialmente, el color del yodo.

**Figura 11: Pólipos de zonas pálidas que no toman el color del yodo**



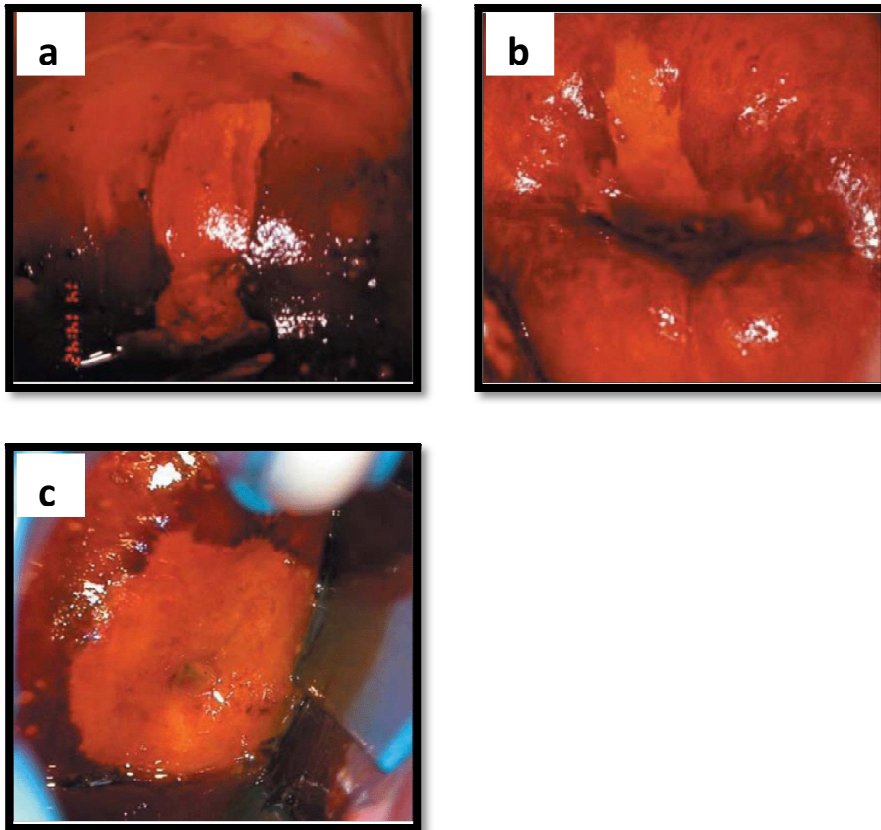
Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 3: Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

4. Un aspecto en piel de leopardo con infección al T. vaginalis.
5. Zonas no empapadas de yodo con forma de grano de pimienta en el epitelio escamoso, lejos de la unión escamocilíndrica.
6. Lesiones satélites no empapadas de yodo, delgadas, de color amarillo, con bordes digitiformes o angulosos, semejantes a regiones geográficas, lejos de la unión escamoso-cilíndrica.

#### **IVSL positivo:**

El resultado es positivo cuando se observan, en la zona de transformación, zonas yodonegativas densas, espesas, brillantes, de color amarillo mostaza o azafranado, cercanas o contiguas a la unión escamocilíndrica, o cercanas al orificio externo si no se ve la unión. También se considera positiva la prueba IVSL, cuando el cuello se vuelve enteramente amarillo.

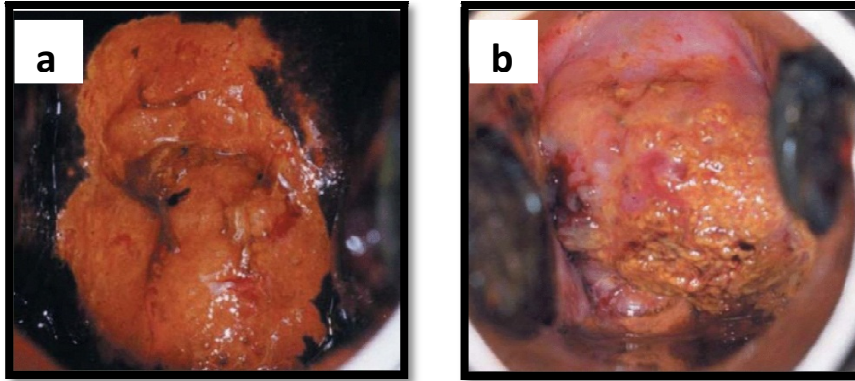
**Figura 12 a, b, c: Zonas yodonegativas densas**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 3: Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

El cáncer invasor se caracteriza por la presencia en el cérvix, de una masa proliferativa ulcerada, irregular y nodular, que se vuelve francamente amarillo tras la aplicación de yodo.

**Figura 13 a, b: Cáncer invasor**



Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Capítulo 3: Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

### **2.8.2 Colposcopía:**

La colposcopía es un procedimiento diagnóstico en el cual se utiliza un colposcopio, que es un microscopio de disección con varios lentes de magnificación y se lo usa para proveer una imagen ampliada e iluminada del cérvix, vagina y vulva. La evaluación colposcópica del cérvix y de la vagina está basada en el hallazgo epitelial maligno y pre maligno, los mismos que tienen características macroscópicas relacionadas a contorno, color y patrón vascular que son reconocibles mediante la colposcopia.

La visualización optimizada de las superficies epiteliales mejora la habilidad del colposcopista para poder diferenciar las áreas normales de las anormales y obtener biopsias de tejido dudoso de ser necesario.

El principal objetivo de la colposcopía es identificar lesiones precancerosas y cáncer y así poder ser tratadas a tiempo<sup>52</sup>.

### **2.8.2.1 Recomendaciones para la realización de colposcopia en mujeres:**

- Cuello uterino de aspecto sospechoso
- Citología que muestra carcinoma invasor
- NIC 1, NIC 2 o NIC 3 en la citología
- Anomalías de bajo grado que persisten durante más de 12 a 18 meses en la citología
- Calidad insatisfactoria persistente en la citología
- Infección por HPV
- Acetopositividad en la inspección visual con ácido acético y lente de aumento
- Resultados positivos con solución yodoyodurada de Lugol

### **2.8.2.2 Contraindicaciones:**

No se ha definido contraindicaciones absolutas para la colposcopia, sin embargo la cervicitis se debe tratar antes de hacer este examen, ya que la inflamación e infección van a impedir una buena evaluación de anormalidades epiteliales.

### **2.8.2.3 Preparación para colposcopia**

**Preparación:** se debe obtener una historia clínica detallada de la paciente: citologías previas, histología, hallazgos de colposcopia, embarazos, fecha de última menstruación, uso de anticonceptivos orales, hormonas, alergias, medicación de uso regular, condiciones inmunodepresoras.

**Procedimiento:** se lo realiza con la paciente en posición de litotomía. Se debe examinar la vulva. Posteriormente se coloca el espéculo vaginal.

Se debe repetir la citología cervical en caso de que a la paciente no se la haya realizado en las últimas seis semanas, ya que un 50 a 60% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado y 30% de las lesiones intraepiteliales de alto grado se resuelven en el tiempo. Un resultado citológico reciente permite al colposcopista poder correlacionar los hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos. El realizar una citología con menos de 6 semanas de intervalo crea resultado falsos negativos ya que el epitelio cervical tarda en regenerar seis semanas tras haber tomado una muestra.

**Examinación:** la vagina y el cérvix son examinados con una luz brillante y posteriormente con el colposcopio. Un aplicador mojado con solución salina se puede utilizar para remover moco o sangre del cérvix. Antes de aplicar la solución se debe observar el cérvix: si existen erosiones, leucoplaquia, lesiones pigmentosas, ulceraciones, etc.

El ácido acético se usa para poder visualizar áreas con anormalidad. Se utiliza el ácido al 3 al 5% y se coloca en el cérvix con un aplicador de algodón para poder diferenciar macroscópicamente la unión escamocolumnar. Después de 30 a 60 segundos el ácido deshidrata a la célula, así las células escamosas con un núcleo grande y denso (células metaplásicas, displásicas, células infectadas con HPV) se tornan blancas.

**2.8.2.4 Interpretación y puntuación:**

**Cuadro 5: Índice colposcópico modificado de Reid**

Signos colposcópicos	Cero puntos	Un punto	Dos puntos
Color	Epitelio acetoblanco tenue (no completamente opaco); indiferenciado; transparente o translúcido Área acetoblanca más allá del borde de la zona de transformación Color blanco nieve e intenso brillo superficial (raro)	Coloración intermedia blanquecina y superficie brillante (la mayoría de las lesiones deben clasificarse en esta categoría)	Denso, opaco, de densidad blanco ostra; gris
Bordes y superficie de la lesión	Contorno microcondilomatoso o micropapilar <sup>1</sup> Lesiones planas con bordes indefinidos Bordes en forma de pluma o finamente	Lesiones regulares, simétricas, contornos netos y rectilíneos	Bordes dehiscentes, enrollados <sup>2</sup> Demarcaciones internas entre zonas de apariencia

	<p>dentados</p> <p>Lesiones anguladas, melladas<sup>3</sup></p> <p>Lesiones satélites más allá del borde de la zona de transformación</p>		<p>colposcópica</p> <p>dispar: una central de cambios mayores y otra periférica de cambios menores</p>
Angioarquitectura	<p>Capilares finos, cercanos, de calibre y disposición uniforme<sup>4</sup></p> <p>Patrones vasculares mal formados de punteado o mosaico finos</p> <p>Vasos más allá del borde de la zona de transformación</p> <p>Capilares finos en lesiones microcondilomatosas o micropapilares<sup>6</sup></p>	Ausencia de vasos	<p>Punteado o mosaico grueso bien definido, nítidamente delineado<sup>5</sup> y dispuesto amplia y aleatoriamente</p>
	<p>Captación positiva de yodo que confiere al tejido un color castaño-</p>	<p>Captación parcial de yodo; aspecto moteado, jaspeado</p>	<p>Lesión significativa que no capta la tinción con yodo,</p>

Captación de yodo	<p>caoba</p> <p>Lesión insignificante que no capta la tinción con yodo, es decir, tinción amarilla de una lesión con tres o menos puntos en los tres primeros criterios</p> <p>Zonas más allá del borde de la zona de transformación, que resaltan en la colposcopia por ser yodo negativas (suelen deberse a paraqueratosis)<sup>7</sup></p>		es decir, tinción amarilla de una lesión con cuatro o más puntos en los tres primeros criterios
-------------------	---	--	---

\* La clasificación colposcópica se realiza con una solución acuosa yodoyodurada de Lugol y ácido acético al 5%.

<sup>1</sup> No se incluye aquí el contorno superficial microexofítico indicativo del cáncer evidenciable por colposcopia.

<sup>2</sup> Los bordes epiteliales se despegan con facilidad del estroma subyacente y se enrollan. Nota: Las lesiones prominentes de bajo grado suelen interpretarse como más graves de lo que son, en cambio, es fácil pasar por alto sutiles parches avasculares de H-LIE.

<sup>3</sup> Otórguele un cero aunque parte del borde periférico sea recto.

<sup>4</sup> A veces, los patrones de mosaico vascularizados en el centro son característicos de anomalías histológicas de

bajo grado. Estos patrones capilares lesionales de bajo grado pueden ser muy pronunciados. Hasta que el médico aprende a diferenciar los patrones vasculares finos de los gruesos, el sobre diagnóstico es la regla.

<sup>5</sup> No se incluye aquí la angioarquitectura atípica indicativa del cáncer evidenciable por colposcopia.

<sup>6</sup> En general, cuanto más microcondilomatosa es la lesión, más baja es la puntuación. Sin embargo, el cáncer también puede presentarse como un condiloma, aunque raramente.

<sup>7</sup> Paraqueratosis: aumento del grosor de la capa epitelial superficial, con persistencia de núcleos picnóticos.

Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

#### **Cuadro 6. Predicción colposcópica del diagnóstico histológico mediante el Índice colposcópico de Reid (RCI)**

RCI (puntuación general)	Histología
0 – 2	Probablemente NIC 1
3 – 4	Lesión superpuesta: Probablemente NIC 1 o NIC 2
5 – 8	Probablemente NIC 2-3

Fuente: R. Sankaranarayanan and Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

#### **2.8.2.5 Eficacia:**

Se debe tener claro que la colposcopia es un método diagnóstico únicamente para mujeres con citología anormal no como examen de rutina.

En un meta análisis, se determinó la sensibilidad y especificidad de la colposcopia para detección de cualquier lesión, ya sea atipia, LIEBG o LIEAG, cuyo resultado fue 96% y 48% respectivamente<sup>53</sup>.

### **2.8.3 Histopatología**

Las áreas con anormalidades y lesiones cervicales deben ser tomadas biopsia, ya que este es el método de detectar inmediatamente mujeres con cáncer invasivo.

La detección de neoplasia intraepitelial se la realiza mediante la obtención de múltiples biopsias, aparte de la más afectada, con aspecto anormal. La biopsia se la debe tomar desde inferior a superior para evitar el sangrado sobre el área afectada que se quiere recolectar. Cada muestra que es recolectada es identificada de acuerdo a su localización en el cérvix y se describen en torno a manecillas de reloj y colocada en un recipiente por separado<sup>54</sup>.

La biopsia debe ser pospuesta si el área afectada es muy extensa. Y así se la puede realizar bajo anestesia general y en un lugar preparado en caso de haber sangrado excesivo. No se usa anestesia local, ya que la colocación es igual de dolorosa que la biopsia. Se puede usar técnicas diferentes como realizar preguntas a la paciente o pedirle que tosa mientras se realiza la biopsia<sup>55</sup>.

Por el riesgo de sangrado, la biopsia está contraindicada de forma relativa en pacientes que usan anticoagulante y embarazadas. De ser necesario este procedimiento en este tipo de pacientes se debe realizar en un lugar preparado para controlar una situación en caso de emergencia.

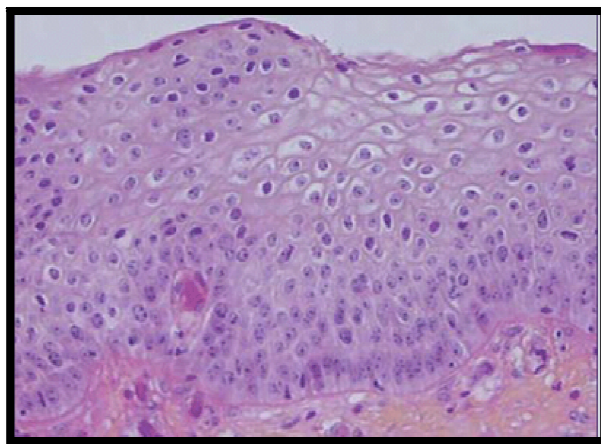
La manera de diferenciarlas en las muestras es la siguiente<sup>56</sup>:

Una NIC presenta células indiferenciadas que se caracterizan por un núcleo grande, una intensidad elevada de la coloración nuclear, un polimorfismo nuclear con variación del tamaño del núcleo y poco citoplasma, lo cual se traduce en una relación

núcleocitoplásmica aumentada. Se determina el grado de la NIC según la proporción del espesor del epitelio con células indiferenciadas.

- NIC 1, las células indiferenciadas se confinan en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior). Se observan figuras mitóticas, pero no muchas.

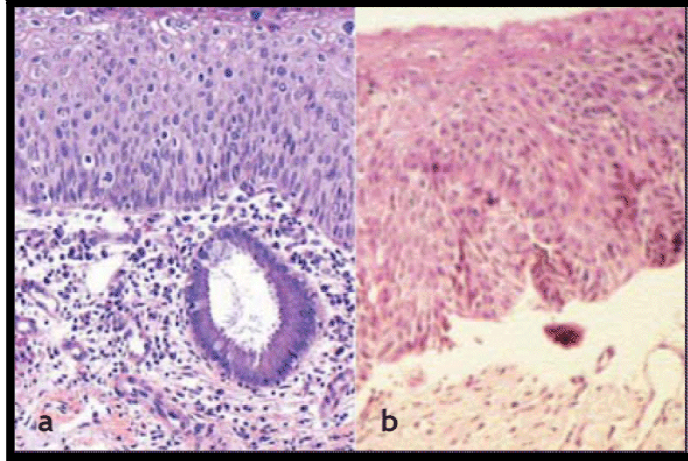
**Figura 14: NIC I**



Fuente: R. Sankaranarayanan, Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales / bases anatómicas y patológicas de la inspección visual con ácido acético (IVA) y con solución yodoyodurada de lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

- La NIC 2 se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad inferior o a los dos tercios inferiores del epitelio con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1. También pueden observarse figuras mitóticas por toda la mitad inferior del epitelio.

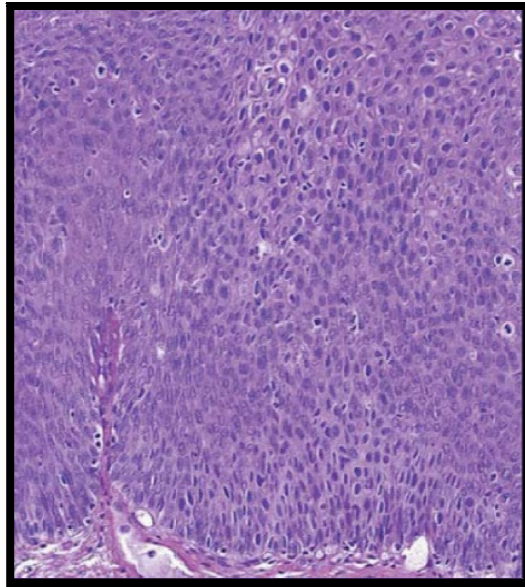
**Figura 15: NIC II**



Fuente: R. Sankaranarayanan, Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales / bases anatómicas y patológicas de la inspección visual con ácido acético (IVA) y con solución yodoyodurada de lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

- En la NIC 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo, o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, con abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. Muchas figuras mitóticas tienen formas anormales.

**Figura 16: NIC III**



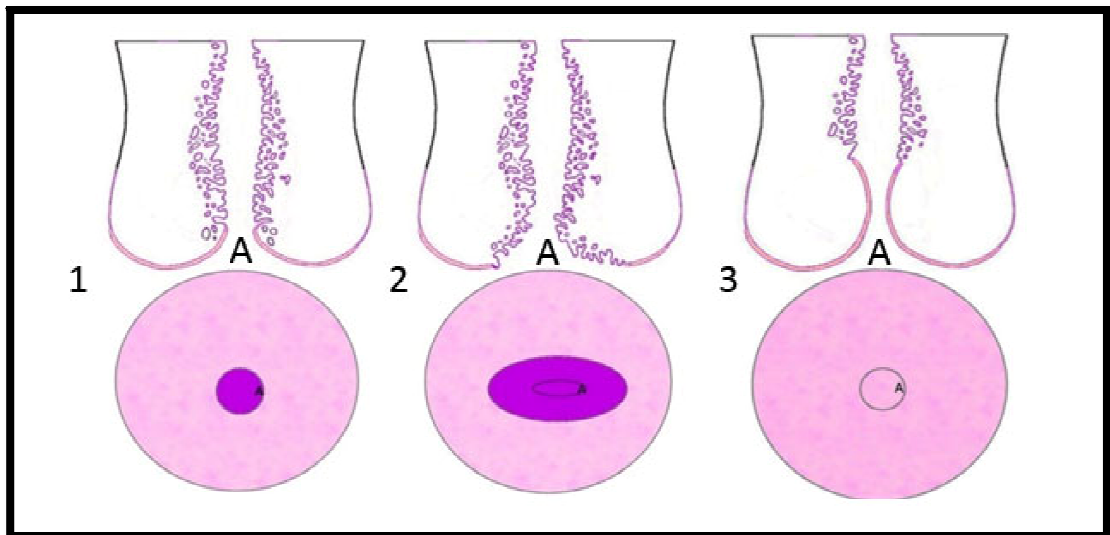
Fuente: R. Sankaranarayanan, Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales / bases anatómicas y patológicas de la inspección visual con ácido acético (IVA) y con solución yodoyodurada de lugol (IVL). Centro internacional de Investigaciones sobre el Cáncer. OMS 2004

**Figura 17: Terminología con respecto a citología e histología: cambio intraepiteliales pre cancerígenos.**

Bethesda Classification System <sup>[1]</sup>	Cytology	LSIL	HSIL	
	Histology	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Previous terminology		Mild dysplasia	Moderate dysplasia	Severe dysplasia Carcinoma in-situ
Histologic images				

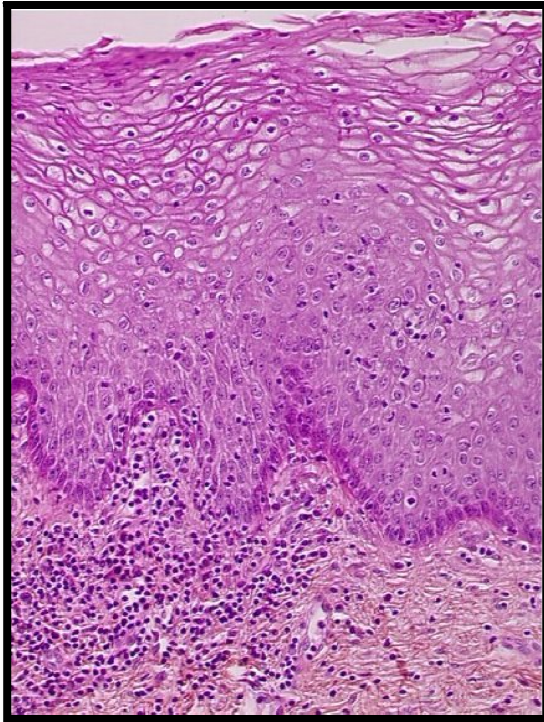
Fuente: Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001. Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287:2114-2119

**Figura 18: Micro anatomía de cérvix normal 1= Nulípara, 2= Multípara, 3= Menopausia;**  
**(A: oz externo, área rosada = epitelio no queratinizado, área morada = epitelio glandular**  
**compuesto de una capa de mucina secretora y células ciliadas**



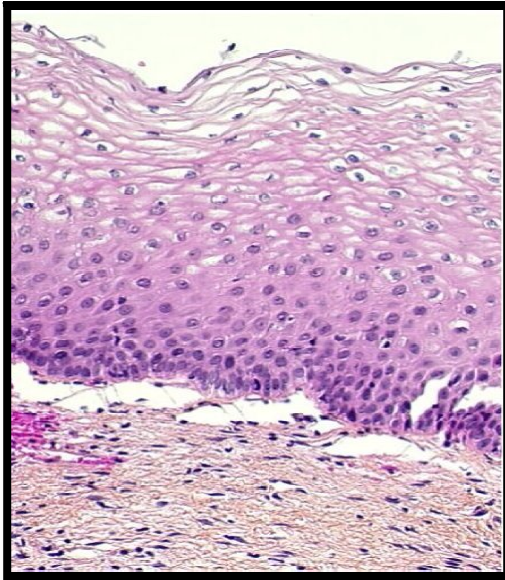
Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 19: Exocervicitis mínima el epitelio y lámina propia infiltrados por linfocitos y células plasmáticas.**



Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 20: Exocervicitis; hiperplasia basal**



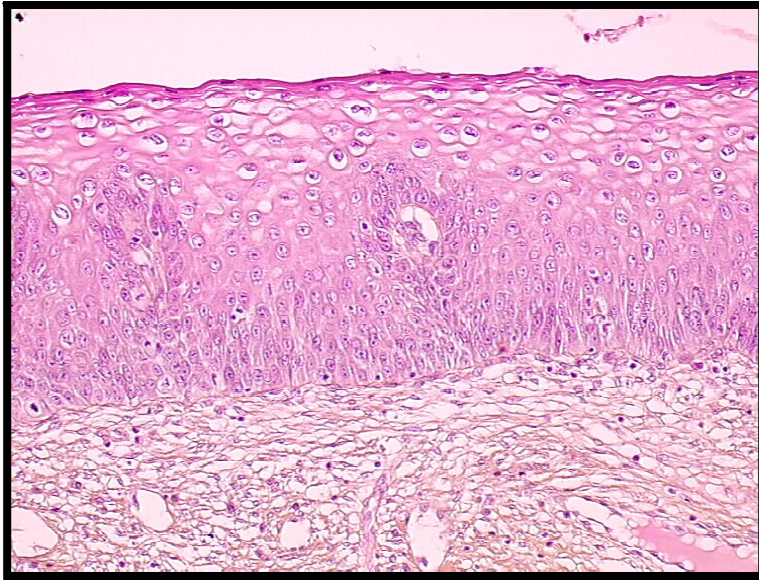
Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 21: Endocervicitis: diferenciación de epitelio endocervical, inflamación y edema de tejido conectivo.**



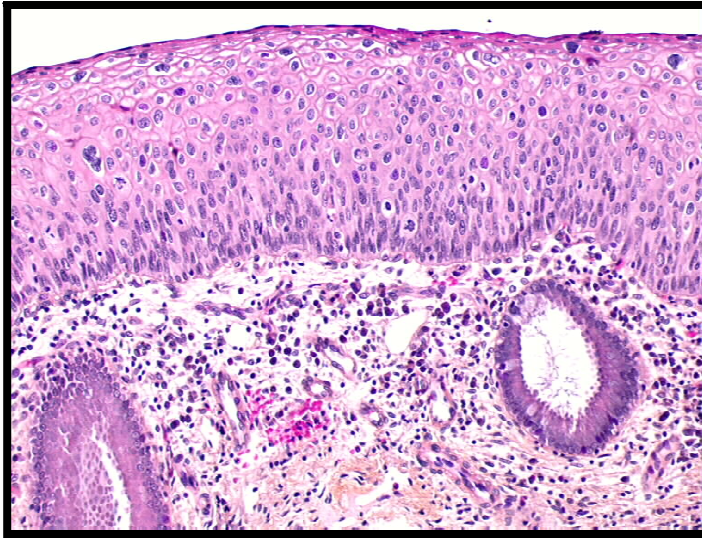
Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 22: NIC I: Coilocitosis moderada, tercio inferior desorganizado, coilocitos en el tercio superior.**



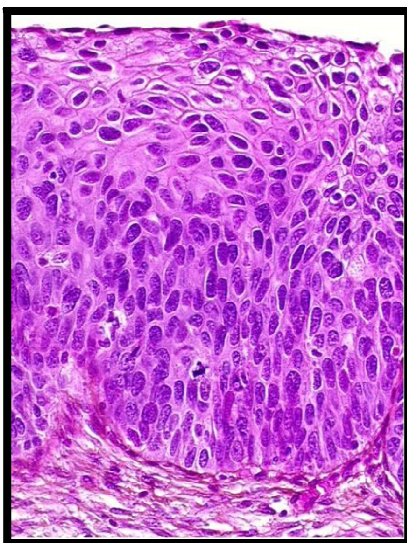
Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 23: NIC II: Coilocitosis, mitad inferior de epitelio desorganizado, criterio celular de malignidad e infección viral: células binucleadas, figuras mitóticas y coilocitos.**



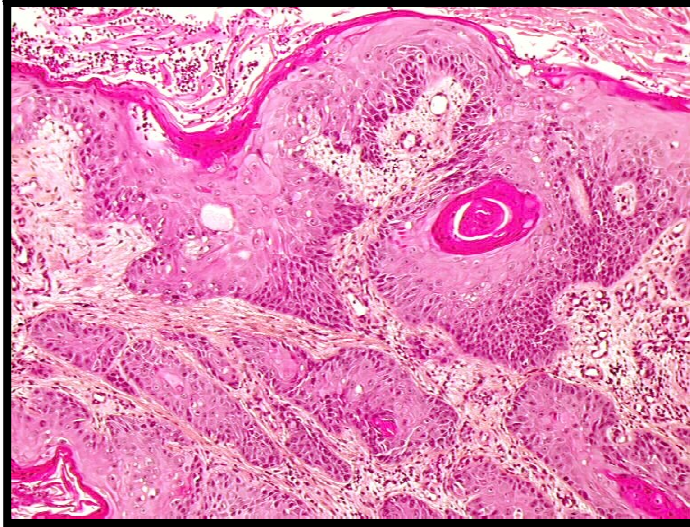
Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 24: NIC III: la organización celular está distribuida en todo el grosor del epitelio y las células muestran anomalía nuclear y celular con mitosis típicas y atípicas.**



Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

**Figura 25: Cáncer invasor: carcinoma escamo celular invasor, bien diferenciado.**



Fuente: L. Frappart, B. Fontanière, E. Lucas et R. Sankaranarayanan. Histopathology and cytopathology of the Uterine Cervix. International agency for research on Cancer. WHO 2004

## **CAPÍTULO III**

### **MÉTODOS**

#### **3.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es la inspección visual directa con ácido acético y solución yodurada de Lugol una prueba sensible, confiable, reproducible para realizarlo como examen de tamizaje a nivel primario?

#### **3.2 OBJETIVOS**

##### **3.2.1 General:**

Determinar la relación entre los resultados de lesión intraepitelial de alto o bajo grado por citología, inspección visual directa, colposcopia y estudio histopatológico en mujeres menores de 50 años en el Servicio de Ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador desde septiembre del 2011 a febrero del 2012.

##### **3.2.2 Específicos:**

- Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud de la inspección visual directa con ácido acético y solución yodurada de Lugol.
- Conocer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud de la colposcopia.
- Demostrar que la inspección visual directa con ácido acético y solución yodoyodurada de Lugol (con un buen entrenamiento) es un buen método de diagnóstico a nivel primario y de salud rural.

### **3.3 HIPÓTESIS:**

1. La inspección visual directa con ácido acético y solución yodoyodurada de Lugol tiene una sensibilidad y especificidad similar a la de la colposcopia para la detección de lesiones pre malignas de cuello de útero.
2. La inspección visual directa con ácido acético y solución yodoyodurada de Lugol puede ser utilizada a nivel primario y rural (con un buen entrenamiento) sin la necesidad de un colposcopio, para método diagnóstico y terapéutico de lesiones pre malignas de cuello de útero.
3. Las mujeres entre 30 y 40 años presentan un pico en la frecuencia de lesiones pre malignas de cuello de útero

### **3.4 MÉTODOS:**

#### **3.4.1 Criterio de inclusión y exclusión:**

- **Criterios de inclusión para el estudio:**
  - Pacientes menores de 50 años que hayan acudido al Servicio de Ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín en el periodo de Septiembre a Febrero del 2012.
  - Paciente cuyo reporte citológico determine, según sistema Bethesda 2001, la presencia de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto Grado
  - Paciente que desee participar en el estudio y haya firmado el consentimiento informado
- **Criterios de exclusión para el estudio:**
  - Pacientes con citología cérvicovaginal con resultado normal, AGUS o ASCUS según el sistema Bethesda

- No aceptar por escrito el consentimiento informado

### **3.4.2 Criterios Éticos:**

Previa a la participación en el estudio de investigación la paciente será informada sobre el mismo y se obtendrá un consentimiento informado. Se respetará de manera absoluta si la paciente no desea participar en el estudio.

Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos, cuyo fin es únicamente académico.

### **3.4.3: Operacionalización de Variables:**

#### **Variables Numéricas**

- Edad

#### **Variables Categóricas**

- LIEAG
- LIEBG
- Inspección visual directa
- Colposcopia
- Histopatológico

**Cuadro 7: Operacionalización de variables numéricas**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>CATEGORÍA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>EDAD</b>	Tiempo de vida de la paciente en años expresado por la misma al	22-30 años 31- 40 años 41-50 años	Cuantitativa	Medidas de tendencia

	momento de ingresar al estudio.			central
--	---------------------------------	--	--	---------

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 8: Operacionalización de variables categóricas:**

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
<b>RESULTADO DE LA CITOLOGIA POR METODO BETHESDA</b>	Nomenclatura creada para incorporar los nuevos conceptos citológicos y unificar la terminología.	Se designaron dos términos diagnósticos dentro de esta categoría: LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LIE): Incluye los casos con cambios celulares asociados con Infección del Virus del Papiloma Humano VPH y los asociados con displasia leve: NIC LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (LIE): Incluye los casos con cambios	Cualitativa	Frecuencia

		celulares que sugieran displasia moderada o grave, así como el carcinoma in situ		
<b>ESTUDIO HISTOPATOLOGICO</b>	Estudio de la estructura microscópica del material biológico y de la forma en que se relacionan tanto estructural y funcionalmente los distintos componentes individuales	NIC 1: células indiferenciadas confinadas en las capas epiteliales más profundas. Se observan figuras mitóticas. La NIC 2: cambios celulares displásicos restringidos a la mitad inferior o a los dos tercios inferiores del epitelio con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1. Observa figuras mitóticas por toda la mitad inferior del epitelio. En la NIC 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por	Cualitativa	

		completo, o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. Muchas figuras mitóticas tienen formas anormales.		
<b>COLPOSCOPIA</b>	Procedimiento diagnóstico. Se utiliza un microscopio de disección con varios lentes de magnificación, y se lo usa para proveer una imagen ampliada e iluminada del cérvix, vagina y vulva.	La evaluación: hallazgo epitelial maligno y pre maligno, los cuales tienen características macroscópicas relacionadas a: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Contorno</li> <li>- Color</li> <li>- Patrón vascular.</li> <li>- Positivo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alto grado</li> <li>- Bajo grado</li> <li>- Negativo</li> </ul> </li> </ul> Se califica con el índice	Cualitativa	Medidas de validación: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa, curvas ROC. Índice de correlación de Spearman

		colposcópico de Reid.		
<b>INSPECCIÓN VISUAL DIRECTA CON ÁCIDO ACÉTICO Y SOLUCIÓN YODOYODURADA</b>	Son métodos para la detección de lesiones pre malignas del cuello de útero donde no se utiliza magnificación, se visualiza las alteraciones que ocurren en el epitelio al aplicar ácido acético y solución yodoyodurada de Lugol con el ojo desnudo.	<p><b>ACIDO ACETICO:</b></p> <p><u>Positivo:</u> Áreas acetoblancas bien definidas cerca de la unión escamocolumnar.</p> <p><u>Negativo:</u> no hay captación de la solución. Se observa el cérvix rosado.</p> <p><b>SOLUCION YODOYODURADA</b></p> <p><u>Positivo:</u> Lesión se torna color amarillo mostaza (glucógeno negativo) en la zona de transformación.</p> <p><u>Negativo:</u> hay captación de yodo, se torna color café.</p>	Cualitativo	Medidas de validación: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, índice de verosimilitud, curvas ROC. Índice de correlación de Spearman.

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **3.4.4 Muestra:**

Se incluyó en el estudio a 85 mujeres que cumplían con todos los criterios de inclusión que acudieron al servicio de ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo de Septiembre del 2011 a Febrero del 2012.

#### **3.4.5 Tipo de estudio:**

Concordancia y validación de pruebas diagnósticas de corte transversal.

#### **3.4.6 Procedimiento de recolección de datos:**

Se invitó a participar en la investigación a aquellas pacientes que acudieron al servicio de colposcopia, y quienes en la citología cervical (realizada en dispensarios de salud o en el HCAM) tuvieron un reporte según el sistema Bethesda de lesión intraepitelial de alto grado o lesión intraepitelial de bajo grado. Tras haberles explicado en que constituía el proyecto, las mujeres que quisieron participar firmaron un consentimiento informado.

#### **3.4.7 Recolección de la muestra:**

Las pacientes fueron colocadas en posición de litotomía para la evaluación, posteriormente se introdujo un espejo vaginal estéril, desechable. En primera instancia se observó el cérvix en busca de secreción para retirarlo de ser necesario. Se procedió a la colocación de ácido acético al 5% y tras 1 minuto se realizó la inspección visual directa e inmediatamente se reportaba positivo en caso de haber lesiones bien definidas, acetoblanco cercanas a la unión escamocolumnar, y negativo en caso de no presentarlas; posteriormente se visualizaba con el colposcopio y se reportaba según el índice colposcópico de Reid. Tras esta evaluación se proseguía con la colocación de solución yodo yodurada de Lugol y se observaba, se lo considero positivo si en la unión

escamocolumnar o cerca de esta se encontraba un color mostaza. Se continuó con la colposcopia y de igual forma se procedió al reporte con el índice colposcópico de Reid para completar el reporte que se hizo con el ácido acético.

Por último se obtuvo la muestra para histopatológico en 84 pacientes. En una paciente no se realizó la recolección de la misma por molestias durante el procedimiento y se pospuso para que se lo realice en dispensario de salud. Mientras que en las otras dos pacientes en el reporte histopatológico se sugiere mandar nueva muestra para el informe ya que lo catalogan como muestra insuficiente para lectura. Para el análisis descriptivo de datos estadísticos se tomó en cuenta a todas las pacientes y en el momento de realizar la correlación de IVAA, IVSL y colposcopia con el histopatológico se tomó en cuenta las 82 pacientes.

La lectura de la inspección visual directa fue reportada por nosotros y revisada por el médico que se encontraba en ese momento y el reporte colposcópico por los médicos ginecólogos.

Las muestras para histopatología fueron enviadas al servicio de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín y reportadas por diferentes médicos patólogos quienes no estaban al tanto del reporte de las otras tres pruebas (IVAA, IVSL, colposcopia).

#### **3.4.8 Análisis de datos:**

La información obtenida fue transferida y codificada en una base de datos de Microsoft Excel 2007, posteriormente los datos fueron procesados utilizando los programas estadísticos EPIDAT 3.1 y SPSS 18. Versión 18.0 (30-julio-2009). Este programa utiliza

Winwrap Basic Copyright 1993-2007 Polar Engineering and Consulting, autorizado para la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

La edad fue analizada mediante estadísticas de tendencia central. Para realizar la validación de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) e inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL) se procedió a comparar IVAA e IVSL con el estudio histopatológico mediante una tabla de 2x2 en el paquete estadístico EPIDAT 3.1 y se obtuvo los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), razón de verosimilitud positiva y razón de verosimilitud negativa.

Se realizaron curvas ROC de las pruebas IVAA, IVSL y colposcopia para evaluar la capacidad de discriminación de cada prueba diagnóstica y se obtuvo el valor del área bajo la curva (ABC) ROC.

Se aplicó la prueba de rho Spearman, para comprobar que existe correlación entre la IVAA, IVSL y colposcopia con el estudio histopatológico como gold standard, se determinó en que valor se encontraba cada prueba entre el rango de -1 a 1.

## **CAPÍTULO IV**

### **RESULTADOS**

#### **4.1 Análisis descriptivo**

##### **4.1.1 Edad**

El análisis de datos se realizó en una muestra de 85 pacientes, donde no se registraron datos perdidos de edad y se obtuvieron los siguientes resultados:

La media de edad de las pacientes que participaron en el estudio fue de 37,36 años, obteniéndose una edad mínima de 22 años y máxima de 50 años, la edad que más veces se repitió fue 42 años (*cuadro 9*).

**Cuadro 9: Análisis descriptivo de edad**

	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>	<b>Varianza</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>EDAD</b>	37,36	38	42	50,615	22	50

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

##### **4.1.1.1 Frecuencia por grupos de edad**

El 18,8% de las pacientes que participaron en el estudio tienen una edad entre 22 y 30 años, el 43,5% entre 31 y 40 años, y el 37,6% entre 40 y 50 años (*cuadro 10*).

**Cuadro 10: Frecuencia y porcentaje de casos por edad en años**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
22-30 años	16	18,8	18,8
31-40 años	37	43,5	43,5
40-50 años	32	37,6	37,6
Total	85	100,0	100,0

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 11: Recuento y porcentaje de casos de LIEBG y LIEAG en citología cervical por edad en años**

	REPORTE PAPTEST		Total
	LIEBG	LIEAG	
22-30 años	11 (13%)	5 (5,8%)	16 (18,8%)
31-40 años	28 (32,9%)	9 (10,6%)	37 (43,5%)
40-50 años	22 (25,9%)	10 (11,7%)	32 (37,6%)
Total	61 (71,8%)	24 (28,2%)	85 (100%)

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 12: Recuento y porcentaje de casos positivos y negativos en inspección visual directa con ácido acético por edad en años**

	INSPECCION VISUAL CON ACIDO ACETICO		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
22-30 años	9 (10,6%)	7 (8,2%)	16 (18,8%)
31-40 años	28 (32,9%)	9 (10,6%)	37 (43,5%)
40-50 años	28 (32,9%)	4 (4,7%)	32 (37,6%)
Total	65 (76,5%)	20 (23,5%)	85 (100%)

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 13: Recuento y porcentaje de casos positivos y negativos en inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol por edad en años**

	INSPECCION VISUAL CON SOLUCION DE LUGOL		Total
	POSITIVO	NEGATIVO	
22-30 años	9 (10,6%)	7 (8,2%)	16 (18,8%)
31-40 años	28 (32,9%)	9 (10,6%)	37 (43,5%)
40-50 años	25 (29,4%)	7 (8,2%)	32 (37,6%)
Total	62 (72,9%)	23 (27,1%)	85 (100%)

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 14: Recuento y porcentaje de casos positivos y negativos en el reporte colposcópico por edad en años**

	REPORTE COLPOSCOPICO		Total	
	POSTIVO	NEGATIVO		
EDAD EN AÑOS	22-30 años	10 (11,7%)	6 (7,1%)	16 (18,8%)
	31-40 años	31 (36,4%)	6 (7,1%)	37 (43,5%)
	40-50 años	25 (29,4%)	7 (8,2%)	32 (37,6%)
	Total	66 (77,6%)	19 (22,4%)	85 (100%)

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 15: Recuento y porcentaje de casos positivos, negativos y sin resultado en el reporte histopatológico por edad en años**

	REPORTE HISTOPATOLOGICO			Total	
	SIN RESULTADO	POSITIVO	NEGATIVO		
EDAD EN AÑOS	22-30 años	0 (0%)	11 (13%)	5 (5,8%)	16 (18,8%)
	31-40 años	2 (2,3%)	27 (31,7%)	8 (9,4%)	37 (43,5%)
	40-50 años	1 (1,1%)	24 (28,2%)	7 (8,2%)	32 (37,6%)
	Total	3 (3,5%)	62 (73%)	20 (23,5%)	85 (100%)

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.1.2 Información descriptiva de citología cervical**

Las pacientes que participaron en el estudio reportaron en su mayoría lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) con un 71,8%, y en menor porcentaje reportaron lesión intraepitelial de alto grado con un 28,2% (**cuadro 16**).

**Cuadro 16: Análisis descriptivo de la citología cervical**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
LIEBG	61	71,8	71,8	71,8
Válidos LIEAG	24	28,2	28,2	100,0
Total	85	100,0	100,0	

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.1.3 Información descriptiva IVAA**

El 76,5% de las pacientes obtuvo un resultado positivo mediante la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) mientras que el 23,5 % obtuvo un resultado negativo (**cuadro 17**).

**Cuadro 17: Análisis descriptivo de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
POSITIVO	65	76,5	76,5	76,5
NEGATIVO	20	23,5	23,5	100,0
Total	85	100,0	100,0	

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.1.4 Información descriptiva IVSL**

El 72,9% de las pacientes que participaron en el estudio obtuvieron un resultado positivo mediante la prueba inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol mientras que el 27,1 % de las pacientes obtuvieron un resultado negativo (**cuadro 18**).

**Cuadro 18: Análisis descriptivo de la inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos				
POSITIVO	62	72,9	72,9	72,9
NEGATIVO	23	27,1	27,1	100,0
Total	85	100,0	100,0	

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.1.5 Información descriptiva reporte colposcópico**

Dentro del reporte colposcópico se obtuvieron los siguientes resultados:

El 22,4% de las pacientes obtuvieron un resultado normal, el 61,2% de las pacientes obtuvieron un resultado de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), el 15,3% de las pacientes obtuvieron un resultado de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), y finalmente 1,2% obtuvieron como resultado carcinoma (**cuadro 19**).

**Cuadro 19: Análisis descriptivo del reporte colposcópico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NORMAL	19	22,4	22,4	22,4
LIEBG	52	61,2	61,2	83,5
LIEAG	13	15,3	15,3	98,8
CARCINOMA	1	1,2	1,2	100,0
Total	85	100,0	100,0	

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.1.6 Información descriptiva reporte histopatológico**

Dentro del reporte del estudio histopatológico la mayoría de pacientes obtuvieron un resultado de lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) con un 55,3%, seguida lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) con 15.3%, cervicitis crónica en un 23,5 %, y finalmente carcinoma con 2.4% (**cuadro 20**).

**Cuadro 20: Análisis descriptivo del reporte histopatológico**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
MUESTRA INSATISFACTORIA	2	1,2	1,2	1,2
CERVICITIS CRÓNICA	20	23,5	23,5	24,7
LIEBG	47	55,3	55,3	80,0
Válidos LIEAG	13	15,3	15,3	95,3
CARCINOMA	2	2,4	2,4	97,6
SIN RESULTADO	1	2,4	2,4	100,0
Total	85	100,0	100,0	

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.2 Validez de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) e inspección visual directa con solución yodoyodurada de lugol (IVSL)**

La eficacia de una prueba diagnóstica está determinada por su capacidad para clasificar correctamente a los pacientes: a los enfermos como enfermos y a los sanos como sanos.

Las herramientas que miden la validez de una prueba diagnóstica son la sensibilidad, la especificidad y valores predictivos de un resultado positivo o negativo.

Los datos obtenidos de las 85 pacientes se clasificaron en una tabla de contingencia de 2x2 mediante el paquete estadístico EPIDAT y se encontraron los siguientes resultados:

#### **4.2.1 Sensibilidad**

La sensibilidad de una prueba diagnóstica es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo<sup>60</sup>.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}}$$

La inspección visual directa con ácido acético (IVAA) obtuvo una sensibilidad del 87,1 %, es decir que de 100 mujeres que tengan lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado el test puede detectar a 87 casos positivos, tomando como referencia la prueba histopatológica **(cuadro 21)**.

La inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL) obtuvo una sensibilidad del 83,8%, es decir que de 100 mujeres que tengan lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado el test puede detectar 83 casos positivos, tomando como referencia la prueba histopatológica **(cuadro 22)**.

La colposcopía obtuvo una sensibilidad del 95,16%, tomando como referencia la prueba histopatológica **(cuadro 23)**.

#### **4.2.2 Especificidad**

Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. Se puede definir la especificidad como la capacidad para detectar a los pacientes sanos<sup>60</sup>.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}}$$

La inspección visual directa con ácido acético (IVAA) obtuvo una especificidad del 55 %, es decir que de 100 mujeres sanas el test puede detectar a 55 pacientes sin la enfermedad, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 21**).

La inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL) obtuvo una especificidad del 60%, es decir que de 100 mujeres sanas el test puede detectar a 60 pacientes sin la enfermedad, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 22**).

La colposcopia obtuvo una especificidad del 75%, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 23**).

**Cuadro 21: Análisis de validez: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de IVAA**

[ 1] Pruebas diagnósticas simples			
Nivel de confianza:		95,0%	
Prueba diagnóstica	Prueba de referencia		Total
	Enfermos	Sanos	
Positivo	54	9	63
Negativo	8	11	19
Total	62	20	82
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	87,10	77,95	96,25
Especificidad (%)	55,00	30,70	79,30
Índice de validez (%)	79,27	69,88	88,65
Valor predictivo + (%)	85,71	76,28	95,15
Valor predictivo - (%)	57,89	33,06	82,73
Prevalencia (%)	75,61	65,71	85,51
Índice de Youden	0,42	0,19	0,65
Razón de verosimilitud +	1,94	1,18	3,17
Razón de verosimilitud -	0,23	0,11	0,50

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 22: Análisis de validez: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de IVSL**

[ 1] Pruebas diagnósticas simples			
Nivel de confianza:		95,0%	
Prueba diagnóstica	Prueba de referencia		Total
	Enfermos	Sanos	
Positivo	52	8	60
Negativo	10	12	22
Total	62	20	82
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	83,87	73,91	93,83
Especificidad (%)	60,00	36,03	83,97
Índice de validez (%)	78,05	68,48	87,62
Valor predictivo + (%)	86,67	77,23	96,10
Valor predictivo - (%)	54,55	31,47	77,62
Prevalencia (%)	75,61	65,71	85,51
Índice de Youden	0,44	0,21	0,67
Razón de verosimilitud +	2,10	1,21	3,63
Razón de verosimilitud -	0,27	0,14	0,53

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 23: Análisis de validez: Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del reporte colposcópico**

[ 1] Pruebas diagnósticas simples			
Nivel de confianza:		95,0%	
Prueba diagnóstica	Prueba de referencia		Total
	Enfermos	Sanos	
Positivo	59	5	64
Negativo	3	15	18
Total	62	20	82
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	95,16	89,01	100,00
Especificidad (%)	75,00	53,52	96,48
Índice de validez (%)	90,24	83,21	97,28
Valor predictivo + (%)	92,19	84,83	99,54
Valor predictivo - (%)	83,33	63,34	100,00
Prevalencia (%)	75,61	65,71	85,51
Índice de Youden	0,70	0,50	0,90
Razón de verosimilitud +	3,81	1,78	8,15
Razón de verosimilitud -	0,06	0,02	0,20

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.2.3 Valor predictivo positivo**

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test.

El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos<sup>60</sup>:

$$\text{VPP} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}}$$

El valor predictivo positivo (VPP) de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) fue de 85,71%, lo que muestra que existe una probabilidad del 85,71% de tener lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado si la prueba es positiva, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 21**).

El valor predictivo positivo (VPP) de la inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol fue de 86,67%, lo que evidencia que existe una probabilidad del 86,67 % de tener lesiones de bajo o alto grado si la prueba es positiva, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 22**).

El valor predictivo positivo (VPP) de la colposcopia fue de 92,19%, lo que evidencia que existe una probabilidad del 92,19 % de la enfermedad si la prueba es positiva, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 23**).

#### **4.2.4 Valor predictivo negativo**

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba<sup>60</sup>:

$$\text{VPN} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{Falsos negativos} + \text{verdaderos negativos}}$$

El valor predictivo negativo (VPN) de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) fue de 57,89%, lo que muestra que de todas las pacientes en las que no se detectó lesiones el 57,89% estaban realmente sanas, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 21**).

El valor predictivo negativo (VPN) de la inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol fue de 54,55%, lo que muestra que de todas las pacientes en las que no se detectó lesiones, el 54,55% estaban realmente sanas, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 22**).

El valor predictivo negativo (VPN) de la colposcopia fue de 83,33%, lo que muestra que de todas las pacientes en las que no se detectó lesiones, el 83,33% estaban realmente sanas, tomando como referencia la prueba histopatológica (**cuadro 23**).

#### **4.3 Razón de verosimilitud de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) e inspección visual directa con solución yodoyodurada de lugol (IVSL)**

La razón de verosimilitud mide cuanto más probable es un resultado en concreto (positivo o negativo) según la presencia o ausencia de la enfermedad. Es un indicador del desempeño de un test diagnóstico<sup>60</sup>.

##### **4.3.1 Razón de verosimilitud positiva**

Se define como el cociente entre la fracción de verdaderos positivos (sensibilidad) y la fracción de falsos positivos (1 – especificidad) y se expresa matemáticamente de la siguiente manera:

$$\text{RV+} = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}}$$

Esta herramienta estadística nos permite determinar cuántas veces más probable es que el test sea positivo en los enfermos que en los no enfermos, una noción sugestiva, similar al concepto de riesgo relativo tan utilizado en la epidemiología moderna<sup>60</sup>.

La razón de verosimilitud positiva (RV+) de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) fue de 1,94, lo que nos muestra que es 1,94 veces más probable que la IVAA sea positiva en las pacientes con lesiones pre cancerígenas que en las que no tienen lesiones.

La razón de verosimilitud positiva (RV+) de la inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL) fue de 2,10, lo que nos muestra que es 2,10 veces más probable que la IVSL sea positiva en las pacientes con lesiones pre cancerígenas que en las que no tienen lesiones, tomando como referencia la prueba histopatológica.

La razón de verosimilitud positiva (RV+) de la colposcopia fue de 3,81 lo que nos muestra que es 3,81 veces más probable que la colposcopia sea positiva en las pacientes con lesiones pre cancerígenas que en las que no tienen lesiones.

#### **4.3.2 Razón de verosimilitud negativa**

Se define como el cociente entre la fracción de falsos negativos (1-sensibilidad) y la fracción de verdaderos negativos (especificidad):

$$RV- = \frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

Esta herramienta estadística nos permite determinar cuántas veces más probable es que el test sea negativo en los no enfermos que en los enfermos<sup>60</sup>.

La razón de verosimilitud negativa (RV-) de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) fue de 0,23, lo que nos muestra que es 4 veces más probable que la IVAA sea

negativa en las pacientes sin lesiones pre cancerígenas que en las que tienen lesiones (1/0,23=4,34).

La razón de verosimilitud negativa (RV-) de la inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL) fue de 0,27, lo que nos muestra que es 3 veces más probable que la IVSL sea negativa en las pacientes sin lesiones pre cancerígenas que en las que tienen lesiones (1/0,27=3,70), tomando como referencia la prueba histopatológica.

La razón de verosimilitud negativa (RV-) de la colposcopia fue de 0,06 lo que nos muestra que es 16 veces más probable que la colposcopia sea negativa en las pacientes con lesiones pre cancerígenas que en las que tienen lesiones (1/0,06=16,66)

#### **4.4 Curvas ROC**

La curva ROC (Receiver Operating Characteristic) es la representación gráfica de la discriminación, en la que se observan todos los pares de Sensibilidad y complemento de la especificidad, resultantes de la variación continua de todos los puntos de corte en todo el rango de resultados observados<sup>57</sup>.

Para tests con resultados continuos u ordinales, la curva ROC es el índice de la exactitud diagnóstica y proporciona un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba diagnóstica<sup>58</sup>, debido a sus diversas ventajas:

- Representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba diagnóstica en estudio.
- Simples, graficas y fáciles de interpretar visualmente.
- Son independientes de la prevalencia
- Evaluación cuantitativa de la exactitud mediante al área bajo la curva ROC
- Comparación visual y cuantitativa entre pruebas

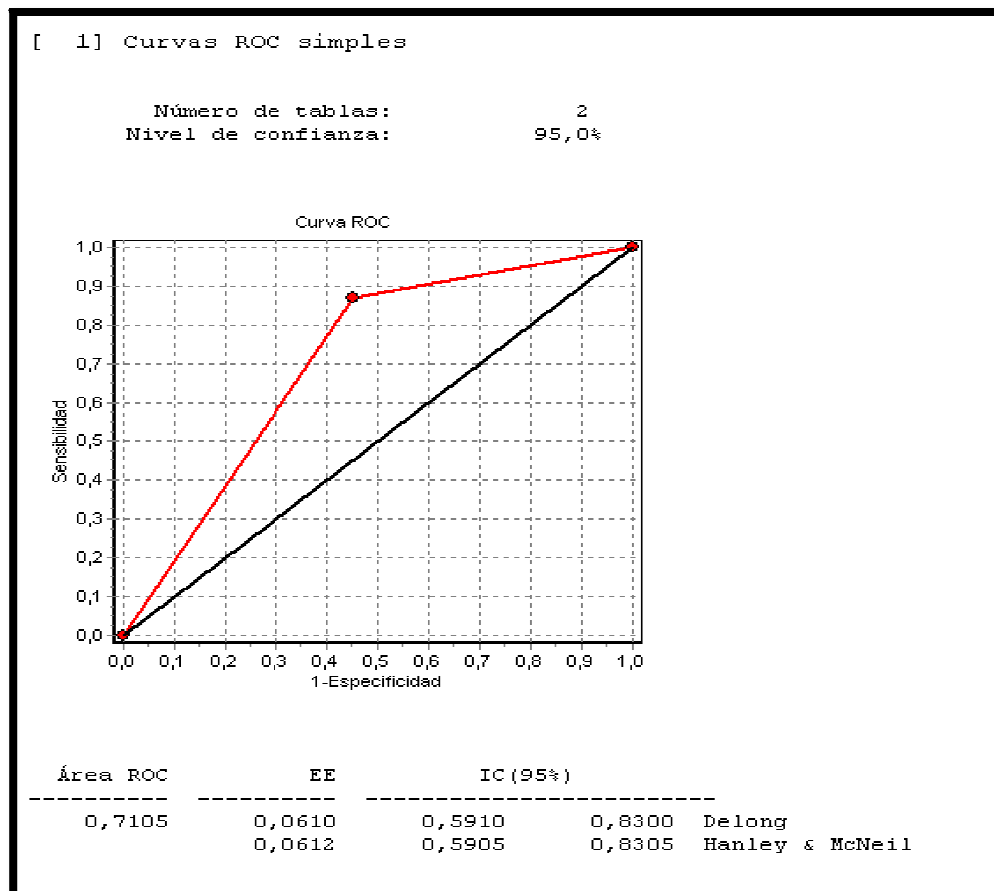
A mayor exactitud diagnóstica de una prueba se traduce en un desplazamiento "hacia arriba y a la izquierda" de la curva ROC.

El área bajo la curva (ABC) ROC, es una medida global de la exactitud de una prueba diagnóstica. Se define como la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos sano y enfermo, seleccionados al azar de la población, mediante los resultados obtenidos de la prueba diagnóstica<sup>59</sup>. Esto sugiere que el área bajo la curva ROC se puede emplear como un índice conveniente de la exactitud global de la prueba: la exactitud máxima correspondería a un valor de Área ROC de 1 y la mínima a uno de 0.5<sup>60</sup>. Se suele aceptar como valor aceptable de discriminación cuando supera 0.7.

Como se evidencia en los gráficos de las curvas ROC de nuestro estudio, la curva de la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) y la curva de la inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL) son similares, mientras que la curva ROC de la colposcopia es la que más posee un desplazamiento hacia arriba y hacia la izquierda.

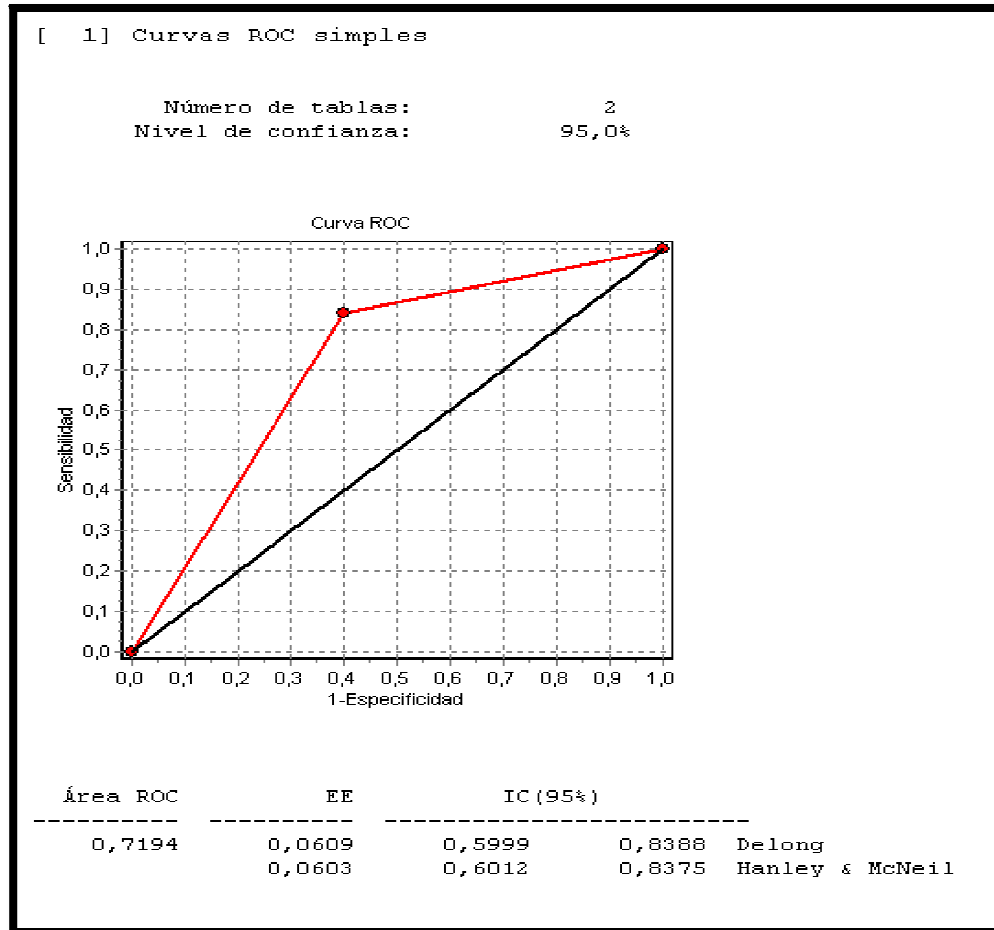
En cuanto al área bajo la curva (ABC) ROC el valor obtenido para IVAA fue de 0.710, para IVSL fue de 0.719 y para colposcopia de 0.85, esto nos muestra que tanto IVAA como IVSL tienen un valor aceptable de discriminación en nuestro estudio.

**Figura 26: Curva ROC inspección visual directa con ácido acético (IVAA)**



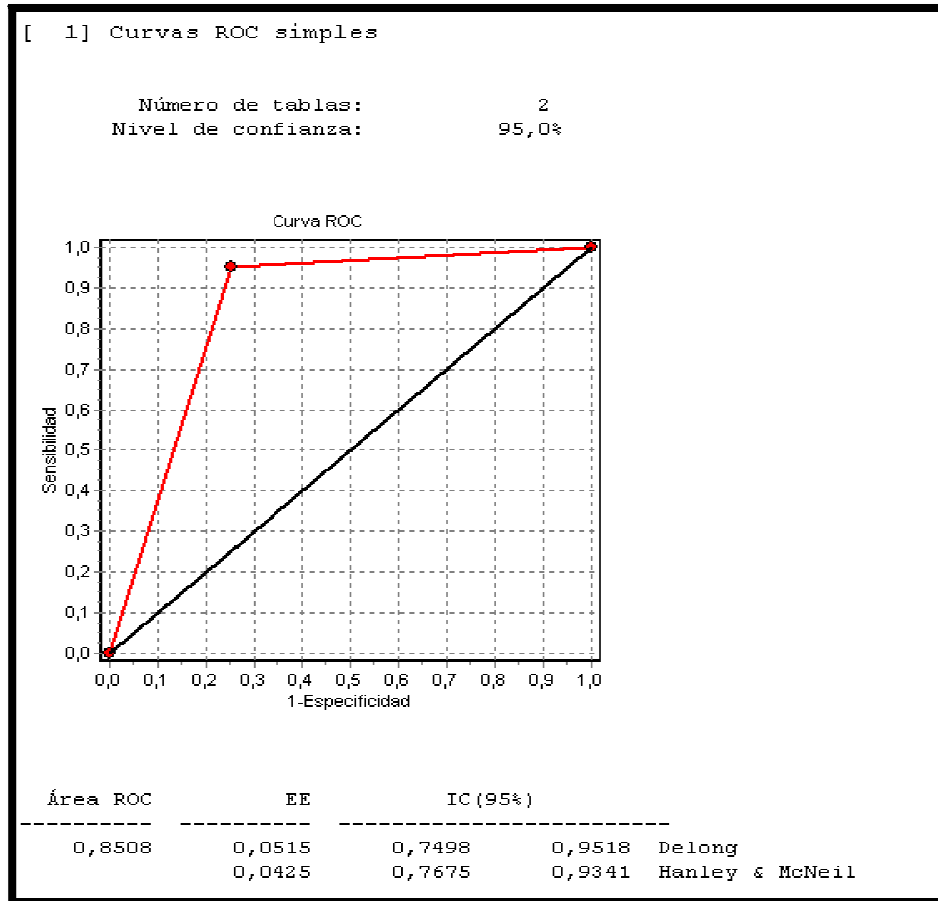
Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Figura 27: Curva ROC inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL)**



Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Figura 28: Curva ROC reporte colposcópico**



Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

#### **4.5 Correlación IVAA e IVSL y colposcopia con reporte histopatológico**

##### **4.5.1 Índice de correlación de Spearman**

Para evaluar la correlación existente entre la inspección visual directa con ácido acético (IVAA) e inspección con solución yodoyodurada de lugol (IVSL) con el diagnóstico histopatológico de la lesión al ser las tres variables cualitativas ordinales se analizan mediante el test de correlación de Spearman<sup>60</sup>.

#### 4.5.2 Formulación de hipótesis

**H0=** Los resultados de la herramienta diagnóstica IVAA e IVSL no están relacionados con el diagnóstico definitivo.

**H1=** Los resultados de la herramienta diagnóstica están relacionados con el diagnóstico definitivo.

El resultado de la IVAA fue de 0.428 y el de IVSL de 0.425, mayor que el valor crítico y con significancia menor a 0.01 por lo que se rechaza a H0 y se acepta H1. Es decir que el diagnóstico establecido por IVAA e IVSL está relacionado con el diagnóstico definitivo del examen histopatológico.

La colposcopia al ser un examen más especializado obtuvo un resultado de 0.797.

**Cuadro 24: Correlación inspección visual directa con ácido acético (IVAA) con reporte histopatológico**

<b>Correlaciones</b>			
		INSPECCION VISUAL CON ACIDO ACETICO	REPORTE HISTOPAT OLOGICO
Rho de Spearman	INSPECCION VISUAL CON ACIDO ACETICO	Coeficiente de correlación	1,000 ,428**
		Sig. (bilateral)	. ,000
		N	82 82
	REPORTE HISTOPATOLOGICO	Coeficiente de correlación	,428** 1,000
		Sig. (bilateral)	,000 .
		N	82 82

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 25: Correlación inspección visual directa con solución yodoyodurada de Lugol (IVSL) con reporte histopatológico**

			INSPECCION VISUAL CON SOLUCION DE LUGOL	REPORTE HISTOPATOLOGICO
Rho de Spearman	INSPECCION VISUAL CON SOLUCION DE LUGOL	Coefficiente de correlación	1,000	,425**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	82	82
	REPORTE HISTOPATOLOGICO	Coefficiente de correlación	,425**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	82	82

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

**Cuadro 26: Correlación del reporte colposcópico con reporte histopatológico**

			REPORTE COLPOSCOPICO	REPORTE HISTOPATOLOGICO
Rho de Spearman	REPORTE COLPOSCOPICO	Coefficiente de correlación	1,000	,797**
		Sig. (bilateral)	.	,000
		N	82	82
	REPORTE HISTOPATOLOGICO	Coefficiente de correlación	,797**	1,000
		Sig. (bilateral)	,000	.
		N	82	82

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Fuente: Los autores. Validación de los hallazgos en la citología cervical de lesiones intraepiteliales entre los resultados obtenidos mediante inspección visual con ácido acético (IVAA), inspección visual con solución yodoyodurada de lugol (IVSL), estudio colposcópico e histopatológico en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito. 2012

## **CAPÍTULO V**

### **DISCUSIÓN**

El presente estudio evaluó y comparó las características de efectividad de las pruebas de tamizaje del cáncer cervical, que fueron: IVAA e IVSL, las cuales están dirigidas para detectar lesiones precursoras del cáncer de cérvix a nivel primario.

Las pruebas de tamizaje que podrían ser utilizadas a nivel primario de forma rápida, además de ser reproducibles y que tengan una relación costo efectividad significativo; en países dónde se desea realizar campañas de prevención y cobertura para el cáncer de cérvix son la citología cérvicovaginal, la inspección visual directa con ácido acético, magnificada; y/o con solución yodo yodurada. Cada una de estas pruebas difiere en cuanto a valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo según varios estudios<sup>61 62 63</sup>.

El uso de la citología cérvicovaginal para el tamizaje de cáncer de cérvix, implica que haya más de una visita por parte de la paciente al centro de salud para obtener el resultado y un seguimiento posterior de acuerdo al mismo; en comparación con la inspección visual directa en la que se obtiene el resultado ese momento, lo cual permite realizar un manejo inmediato a quienes lo necesitan y de esta manera mejorar la accesibilidad al tratamiento; sin embargo la baja especificidad de estas pruebas significa que muchas pacientes van a ser sobre diagnosticadas y tratadas<sup>63</sup>.

En un estudio randomizado efectuado en Osmanabad, India en el año 2005 se encontró que una sola prueba de ADN para HPV resultó en una reducción del 50% en la incidencia y mortalidad para cáncer de cérvix, mientras en la IVAA y la citología no tuvieron ningún

efecto<sup>64</sup>, de forma contradictoria en un estudio aleatorio randomizado, elaborado en Tamil Nadu India en el 2007, se observó que al realizar IVAA al menos una vez en la vida, disminuye la incidencia de cáncer de cérvix en un 25% y de mortalidad de un 35%<sup>65</sup>. La Global Guidance for Cervical Cancer Prevention de la FIGO y The Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP) en el 2011, mencionan que programas basados en la inspección visual directa más la crioterapia inmediata, llevados a cabo por médicos, enfermeras y personal paramédico pueden tener un impacto significativo hasta que los exámenes de ADN para HPV sean accesibles económicamente y así disponibles para áreas de bajos recursos<sup>66</sup>.

Nuestros resultados indican que los métodos de tamizaje visual son aplicables a nivel rural, en lugares en los que disponibilidad de equipos tecnológicos, equipo humano especializado es escaso y donde existe una baja adherencia al seguimiento y tratamiento médico. Ya que como se mencionó anteriormente en los resultados, se obtuvo una sensibilidad de IVAA: 87.1%, especificidad de: 55%, valor predictivo positivo (VPP): 85.7% y valor predictivo negativo (VPN): 57.89%. En IVSL, sensibilidad de 83.8%, especificidad de 60%, VPP: 86.6%, VPN: 54.55%; en comparación a un meta análisis realizado por Sankaranarayanan y colaboradores publicado en el 2011, en base a 26 estudios de diferentes partes del mundo, en más de 130.000 mujeres. Reportó que la IVAA tuvo una sensibilidad de 80%, especificidad de 92%, valor predictivo positivo de 10% y valor predictivo negativo del 99%. Algo que vale tomar en cuenta es que llegan a la conclusión de que los valores de la prueba no se ven influenciada por el tamaño de la muestra, ni por el lugar (país y centro de salud/ hospital) donde se realizó la investigación, tampoco por la persona (médico, enfermera, auxiliar de enfermería) quién recolectó la muestra; lo que demuestra que la IVAA es confiable<sup>67</sup>.

Otro metaanálisis realizado en el 2008 donde se evaluó 11 estudios realizados en África e India en 58.679 pacientes, la sensibilidad de IVAA fue de 79% y 83%, especificidad de 85% y 84% para NIC 2 y NIC 3 respectivamente. Para IVSL: sensibilidad de 91.2%, especificidad de 84.5%. El valor predictivo positivo de IVAA fue: 11,6% de IVSL: 12,9%; mientras que el valor predictivo negativo de IVAA fue: 99.4% y de IVSL: 99.8%<sup>50</sup>.

En comparación a otro estudio realizado en China en el 2005 a 2.562 mujeres, donde usaron IVAA, colposcopia, captación híbrida y citología en base líquida, la sensibilidad de IVAA fue 42.9%, especificidad de 89.4%, VPP: 8,7% Y VPN: 98.5%. Esta prueba no captó la mayoría de LIEAG especialmente en mujeres mayores de 40 años<sup>68</sup>. En la investigación realizada en Mumbai, India en 4,039 mujeres, desde el año 2001-2003, IVAA tuvo una sensibilidad de 59.7%, especificidad de 88.4%; en la IVSL: sensibilidad de 75.4%, especificidad de 84.3%. Podemos observar que en cuanto a la sensibilidad y especificidad, los datos difieren con nuestro estudio, podría deberse a que al ser una prueba visual llegan a ser subjetivos y no objetivos. Esto nos indica que existe posibilidad de sobre o subestimar el resultado de la prueba; de igual forma los resultados de los valores predictivos positivos como negativos varían enormemente, esto se debe a que estos datos dependen en gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, cuanto mayor sea la prevalencia de la enfermedad en la población objeto de estudio mayor será el valor predictivo positivo de la prueba diagnóstica, y viceversa, aún manteniéndose constantes su sensibilidad y especificidad ya que estas últimas son propiedades intrínsecas a la prueba diagnóstica, y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población a la cual se aplica<sup>69</sup>. Es por esto que en nuestra investigación al tomar como criterio de inclusión pacientes con resultado de LIEAG o LIEBG detectadas mediante la citología cervical, la prevalencia de la enfermedad es alta.

Un tema importante de abordaje es el hecho de que al haber prácticas culturales diferentes y no solamente a nivel rural sino también urbano sobre la visión de la salud, la gente no acude al médico en forma preventiva y eso se refleja directamente en la morbilidad y mortalidad. Por ejemplo en un estudio de evaluación de métodos de tamizaje para la detección de neoplasia cervical realizado en Mumbai, India en el 2003 se observó que el 80% de los casos de cáncer, son diagnosticados en un estadio avanzado y que la supervivencia a los 5 años es menor a 40%<sup>61</sup>.

En un estudio realizado en Ecuador en el año 2006, se realiza un análisis muy interesante sobre la incidencia de morbilidad y mortalidad de cáncer de cérvix, a su vez hacen un análisis sobre el costo que significa la prueba de tamizaje por mujer/ año. En el año 2000 la estimación anual fue de 470.600 nuevos casos y 233.400 muertes por cáncer cervical, es decir una relación 2:1. Un 64,3% de las mujeres en edad fértil se ha realizado al menos una vez en su vida una citología vaginal, de estas un 24.5% en el último año y un 15% adicional que corresponde a las mujeres mayores de 50 años. Realizan el cálculo y se estima entre 880.000 y 980.000 pruebas en un año por 3 dólares: 2' 640.000 – 2' 940.000 2. El costo aproximado de las pruebas de detección para HPV es más costoso, está estimado entre US\$20 y US\$30 cada una, además se debe tomar en cuenta el costo adicional por laboratorios preparados para recibir este tipo de muestras<sup>62</sup>. Como podemos observar por los estudios realizados ya sea en nuestro país o en el exterior, el cáncer de cérvix es una patología muy importante, más que nada en los países de recursos medios y bajos donde representan aproximadamente un 80% de los casos y que debe ser tomada en cuenta como un problema de salud pública, ya que es un cáncer prevenible cuando se lo detecta a

tiempo. Claro está que para poder marcar la diferencia, disminuir las tasas de diagnóstico y por ende de muerte por tal enfermedad, se debe llevar a cabo un plan óptimo que sea reproducible, con estándares de calidad tanto de material como de personal. Para esto se necesita mucho dinero que debe ser provisto, a nuestra manera de ver, por el Ministerio de Salud.

Existen criterios que nos dicen qué se necesita cubrir para hacer un trabajo completo y que cause impacto: cubrir del 70-80% de la población estudiada al menos una vez en su vida, los exámenes deben ser reproducibles y suficientemente sensibles, proveer de una especificidad para la detección de lesiones precursoras de alto grado y tratamiento.

La detección y tratamiento consisten en disponer de servicio de colposcopia e histopatología, pruebas de detección de DNA del HPV y como tratamiento la crioterapia, cono LEEP, conización, histerectomía en casos que lo ameriten<sup>2</sup>.

Lo que deseamos demostrar con nuestra tesis es que estas pruebas son útiles, se las puede realizar a nivel rural, ya que como se expuso anteriormente la incidencia más alta en nuestro medio corresponde a estas zonas, enfocados a la gente que no tiene un acceso directo ni frecuente a centros de salud. En esta investigación hemos podido leer y aprender sobre estudios con tamaños muestrales bastante significativos, donde se han observado miles de mujeres, realizados durante periodos largos de tiempo, y ellos llegan a esta conclusión, inclusive como mencionamos anteriormente la FIGO lo recomienda.

Existen barreras a tener en cuenta para la detección del cáncer cervical mediante el tamizaje. Como se discutió anteriormente, para poder cumplir con el objetivo de estudiar a un porcentaje determinado de mujeres se debe cumplir con los criterios, pero para este fin se necesita que las mujeres acudan a los centros de salud y se realizan exámenes

determinados. Una investigación hecha en Malawi en el 2009, habla justamente sobre las barreras que se encuentran para que la mujer busque asistencia médica; esto está directamente relacionado con el nivel de educación que tienen las pacientes que fueron estudiadas. Los motivos de impedimento reportados para realizar el tamizaje fueron: no saber que es el cáncer de cérvix, que tan peligroso es, no saber que son las pruebas de tamizaje ni para qué sirven, el temor a qué diagnóstico le pueden dar, vergüenza que alguien más sepa sobre el estado de salud de la persona que acude para prueba de tamizaje, pudor, falta de tiempo, posibles costo de la prueba y no tener dinero para pagar<sup>70</sup>.

Varias pacientes proyectan una gran fe y confianza en el personal médico en este mismo estudio. Al entrevistar a las mujeres, mencionan que no importa que sea lo que lleguen a tener ya que los médicos están ahí para curarlas, ellas seguirán las instrucciones para estar sanas nuevamente. Se puede observar que no hay una conciencia en cuanto a la prevención de enfermedad, no hay una dimensión del riesgo al que están expuestas. La única forma de cambiar esta actitud es mediante la educación que debemos brindar los médicos a las mujeres que serán evaluadas, así crear un nuevo concepto de salud.

## **CAPÍTULO VI**

### **LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

Una limitación de nuestro estudio, creemos que fue no haber tenido disponible una prueba para detección de DNA de HPV en el hospital. Al momento de la investigación la institución no disponía de aquel examen. Lo que nos hubiera podido dar datos como frecuencia de cepas de HPV en el grupo de mujeres estudiadas.

Una fortaleza de haber realizado el estudio en el hospital fue disponer de una sala especializada en colposcopia, equipos con tecnología avanzada y personal capacitado.

## **CAPÍTULO VII**

### **CONCLUSIONES**

1. Los métodos de inspección visual directa de cuello uterino son métodos fáciles de realizar, son útiles, accesibles y con un entrenamiento adecuado llegan a ser confiables y reproducibles, lo que permite que en un escenario oportuno se pueda diagnosticar a tiempo lesiones pre cancerosas y actuar inmediatamente.
2. La inspección visual directa con ácido acético y solución de yodo son pruebas con una sensibilidad alta.
3. A pesar que la colposcopia tiene mayor sensibilidad y especificidad que la inspección visual directa, esta última es una buena opción de tamizaje en lugares de escasos recursos y bajos niveles educativos (ya que es en mujeres analfabetas que se presentan la mayor cantidad de casos de cáncer cervicouterino). Sin embargo los requerimientos para implementar estas pruebas como tamizaje rutinario en nuestro país es limitada, ya que la situación logística, técnica y de acceso es escasa. Por eso, hasta que la prueba de DNA para HPV sea accesible, se seguirá usando la citología cérvico-vaginal como método de diagnóstico oportunista para anomalías cérvico vaginales.
4. El grupo de edad con mayor número de mujeres que participó en el estudio y donde se encontró la mayoría de alteraciones cervicales fue 31-40 años

## Bibliografía

- 
- <sup>1</sup> Ruiz J, Burgos R, Almeida F, Quesada B. El virus de Papiloma Humano y el Cáncer de Cuello uterino. *Rev Oncol* 2010; 20 ( 3-4): 147-152
- <sup>2</sup> Pino M, Albán M. Análisis de la Situación del cáncer de cérvix uterino en el Ecuador 2006. *Rev Esp de Patol* 2008; 41, (1): 41-47
- <sup>3</sup> Workowski K, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recom Repo* 2006;55 (11): 1-94
- <sup>4</sup> Mendonça V, Bezerra M, Lima J, Mendonça C, Brunaska D, Martins G, et al. Infecção cervical por papilomavírus humano: genotipagem viral e fatores de risco para lesão intraepitelial de alto grau e câncer de colo do útero. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2010; 32 (10): 476-485.
- <sup>5</sup> Silva S, Anjos B, Moreira C, Santana E, Almeida P, Bezerra A. FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO SEGÚN RESULTADOS DE IVA, CITOLOGÍA Y CERVICOGRAFÍA. *Rev Esc Enferm USP* 2010; 44(4):912-920.
- <sup>6</sup> Waxman C, Cain A, Lawrence H. The Evolution of Cervical Screening and the Specialty of Obstetrics and Gynecology. *Obstet & Gynecol* 2012; 119 (4): 695-699
- <sup>7</sup> Ibrahim A, Aro A, Rasch V, Pukkala E. Cervical cancer screening in primary health care setting in Sudan: a comparative study of visual inspection with acetic acid and Pap smear. *Inter J of Women's Health*. 2012; 4: 67-73
- <sup>8</sup> Jonathan Berek. *Berek & Novak's Gynecology*, 14<sup>th</sup> Ed. California- EEUU, Lippincott Williams & Wilkins. 2007. P. 106
- <sup>9</sup> Pernoll Martin, *Obstetrics and Gynecology*, 10th Ed. New York – EEUU. Mc.Graw-Hill Medical Publishing Division 2001. P. 30
- <sup>10</sup> Pérez Alfredo. *Ginecología*. 3ra Ed. Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo 2003. P. 16
- <sup>11</sup> Pérez Alfredo. *Ginecología*. 3ra Ed.. Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo 2003. P. 224-226
- <sup>12</sup> Berek Jonathan. *Berek & Novak's Gynecology*, 14<sup>th</sup> Ed. California - EEUU. Lippincott Williams & Wilkins 2007. P. 106
- <sup>13</sup> Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50:625-634.
- <sup>14</sup> Bosch F, Manos M, Munoz N, Sherman M, Jansen A, Peto J, Schiffman M, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995 Jun 7; 87(11):796-802.
- <sup>15</sup> Palefsky J, Holly E. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:415.

- 
- <sup>16</sup> Ries L, Melbert D, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. [Sitio en Internet] National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2004/results\\_merged/sect\\_05\\_cervix\\_uteri.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_05_cervix_uteri.pdf).
- <sup>17</sup> Pérez Sánchez Alfredo. Ginecología., 3era Ed. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo.2003. P. 690.
- <sup>18</sup> Pérez Sánchez Alfredo, Ginecología. 3era Ed. Santiago de Chile, Editorial Mediterráneo 2003. P. 688-689
- <sup>19</sup> Bader A, Winter R, Tamussino K. Where to look for the sentinel lymph node in cervical cancer. Am J Obstet Gynecol 2007; 197:678.e1.
- <sup>20</sup> Cueva P, Yépez J. Epidemiología del cáncer en Quito 2003 – 2005. Registro Nacional de Tumores. 2009; 1: 41-59.
- <sup>21</sup> Organización Panamericana de la Salud. ESTRATEGIA Y PLAN DE ACCIÓN REGIONAL PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DEL CÁNCER CERVICOUTERINO EN AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE. (Washington, D.C. OPS; 2004). [Sitio de Internet] Available from: [http://www.rho.org/files/PAHO\\_Regional\\_Strategy\\_2010\\_sp.pdf](http://www.rho.org/files/PAHO_Regional_Strategy_2010_sp.pdf)
- <sup>22</sup> Sanchez H, Ortiz E, Vasquez M, Avila L, Sanchez E, Campoverde N et al. Prevalencia de alteraciones citológicas por pap y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en mujeres de 35 a 64 años de edad. Residentes en la provincia del Oro. Rev Oncol Solca 2005; 15 (3-4) P: 153-157
- <sup>23</sup> Bravo M, Erazo V, Álvarez A, Casas M, Copllazos O, Álvarez J. Prevalencia de anormalidades en la citología cervical en tres grupos poblacionales de mujeres en Popayan, Colombia 2003-2005. Rev Colomb Obstet Ginecol 2008; 59 ( 3): 190-198.
- <sup>24</sup> Schiffman M, Wentzensen N. From Human Papillomavirus to Cervical Cancer. Am C Obstet Gynecol 2010; 116, (1): 177-185
- <sup>25</sup> Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Nat Cancer Instit 2000; 92 (9): 690-698.
- <sup>26</sup> Palefsky J, Holly E.. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1995; 4:415.
- <sup>27</sup> Schlegel, R. Papillomaviruses and human cancer. Semin Virol 1990; 1:297.
- <sup>28</sup> Masuda, H, Miller, C, Koeffler, HP, et al. Rearrangement of the p53 gene in human osteogenic sarcoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1987; 84:7716.
- <sup>29</sup> Hinds P, Finlay C, Levine, AJ. Mutilation is required to activate the p53 gene for cooperation with the ras oncogene and transformation. J Virol 1989; 63:739.
- <sup>30</sup> Scheffner M, Huibregtse J, Vierstra R, Howley P. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as an ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. Cell 1993; 75:495.
- <sup>31</sup> Havre, PA, Yuan, J, Hedrick, L, et al. p53 inactivation by HPV16 E6 results in increased mutagenesis in human cells. Cancer Res 1995; 55:4420.

- 
- <sup>32</sup> Pagano, M, Durst, M, Joswig, S. Binding of the human E2F transcription factor to the retinoblastoma protein but not to cyclin A is abolished in HPV-16-immortalized cells. *Oncogene* 1992; 7:1681.
- <sup>33</sup> Jones, DL, Alani, RM, Munger, K. The human papillomavirus E7 oncoprotein can uncouple cellular differentiation and proliferation in human keratinocytes by abrogating p21Cip1-mediated inhibition of cdk2. *Genes Dev* 1997; 11:2101.
- <sup>34</sup> Papanicolaou, GN, Traut, HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941;42:193
- <sup>35</sup> Papanicolaou, GN. *Atlas of exfoliative cytology*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1954.
- <sup>36</sup> The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses, National Cancer Institute Workshop, *JAMA* 1989; 262:931
- <sup>37</sup> Solomon D, Davey D, Kurman R. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.
- <sup>38</sup> Jones B, Davey D. Quality management in gynecologic cytology using interlaboratory comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:672.
- <sup>39</sup> Joste, N. Overview of the cytology laboratory: specimen processing through diagnosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:549.
- <sup>40</sup> Schiffman, M, Castle, PE, Jeronimo, J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890.
- <sup>41</sup> Hock Y, Ramaiah S, Wall E. Outcome of women with inadequate cervical smears followed up for five years. *J Clin Pathol* 2003; 56:592.
- <sup>42</sup> Adams A, Gidley J, Roberson, J. Clinical significance of unsatisfactory conventional pap smears owing to inadequate squamous cellularity defined by the Bethesda 2001 criterion. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:738.
- <sup>43</sup> Davey D, Cox J, Austin R. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines and optimizing specimen collection. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12:71.
- <sup>44</sup> Sherman, ME, Solomon, D, Schiffman, M, ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001; 116:386.
- <sup>45</sup> Ho G, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423.
- <sup>46</sup> Schiller, W. Leucoplakia, leukokeratosis, and carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1938; 35:17.

- 
- <sup>47</sup> Boyle P, Levin B. World cancer report 2008. International Agency for Research on Cancer 2008. Lyon Cedex, France
- <sup>48</sup> Sellors J, Sankaranarayanan R.. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes. Washington 2004. Capítulo 4: introducción a la colposcopia: indicaciones, instrumental, principios y registro de los resultados. P. 29-36.
- <sup>49</sup> Sankaranarayanan R, Esmly P, Rajkumar R, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomized trial. *Lancet* 2007; 370:398.
- <sup>50</sup> Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer* 2008; 123:153-160.
- <sup>51</sup> R. Sankaranarayanan, Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Lyon Francia 2005. Capítulo 3: Análisis y registro de los resultados de la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL). P 29- 39
- <sup>52</sup> Wright T, Massad L, Dunton C. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:346.
- <sup>53</sup> Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:626.
- <sup>54</sup> Castle. Effect of the number of biopsies on the subsequent acquisition of new human papillomavirus infections.. *Obstet Gynecol* 2009; 114:1057.
- <sup>55</sup> Schmid B, Pils S, Heinze G. Forced coughing versus local anesthesia and pain associated with cervical biopsy: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 641.
- <sup>56</sup> Sankaranarayanan R., Ramani S. Wesley. Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales. Lyon, Francia 2005. Capítulo 1 bases anatómicas y patológicas de la inspección visual con ácido acético (IVA) y con solución yodoyodurada de lugol (IVL). P 1- 16.
- <sup>57</sup> Sackett, D, Haynes, R, Tugwell P, Epidemiología clínica, una ciencia básica para la medicina clínica. 2nda Edición. Madrid. Editorial Médica Panamericana 1994.
- <sup>58</sup> Zweig, M. Campbell, G. Receiver operating characteristic (roc) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clinical Chemistry*, 1993, 39:561–577.
- <sup>59</sup> Burgueño M, Garcia-Bastos J, Gonzalez J. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin. (Barcelona)* 1995, 104:661-670
- <sup>60</sup> Ullibarri L, Fernández P. Unidad de Epidemiología Clínica y bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña (España) *Cad Aten Primaria* 1998; 5 (4): 229-235.
- <sup>61</sup> Shastri S, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, Kane S. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bulletin of the World Health Organization* 2005; 83: 186-194.
- <sup>62</sup> Sankaranarayanan R. Bhagwan M, Surendra S. Shastri, Kasturi J, Richard M, Atul M, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med*. 2009; 360 (14): 1385-1394

- 
- <sup>63</sup> Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa C, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int. J. Cancer* 2008; 123, 153–160
- <sup>64</sup> Bhavana S. Anita D. Geeta D. Yeshita P, Hema D. Cervical Cancer Screening by Visual Inspection with acetic Acid Inter-observer variability between nurse and physician. *Asian Pacific Journal of Cancer prevention.* 2010;11(3):619-22
- <sup>65</sup> Sankaranarayanan R. Esmey P. Raikumar R. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trials. *Lancet* 2007;370: 398-406.
- <sup>66</sup> Recent Evidence on Cervical Cancer Screening in Low Resource Settings, Fact Sheet :Alliance for Cervical cancer prevention 2011: 1-8.
- <sup>67</sup> Sauvaget C. Fayette J. Muwonge R. Wesley R. Sankaranarayanan R. Accuracy of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2011; 113: 14-24.
- <sup>68</sup> Li N, Shi J, Franceschi S, Zhang W, Dai M, Lui B, et al. Different cervical cancer screening approaches in a Chinese multicenter study. *British Journal of Cancer* 2009. 100, 532-537.
- <sup>69</sup> Fernández P, Díaz P. Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad. *Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (España) Cad Aten Primaria* 2003; 10: 120-124.
- <sup>70</sup> Fort V. Makin M. Siegler A. Rochal K. Barriers to cervical cancer screening in Mulanje, Malawi: a qualitative study. *Dove Medical Press. Patient Preference and Adherence* 2011;5 125–131