

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**ESCUELA DE BIOANÁLISIS**

**CORRELACIÓN DE LA COLPOSCOPIA CON LA PRUEBA MOLECULAR ADN-  
HPV-AMPLICOR PARA EL DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO EN PACIENTES DE 25-50 AÑOS DE LA MATERNIDAD ISIDRO AYORA  
EN LOS MESES DE JULIO A DICIEMBRE 2009**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE LA LICENCIATURA  
EN BIOANÁLISIS CLÍNICO**

**MARÍA SOL NARANJO MIÑO**

**DIRECTOR: DR. OSWALDO RODRÍGUEZ**

**QUITO, 2010**

## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermanos por el apoyo que me han brindado durante estos años de estudio.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Pontificia Universidad Católica del Ecuador por ser el pilar de mi formación académica.

Al Doctor Oswaldo Rodríguez, Director de esta disertación, por ser quien abrió las puertas para la realización de esta investigación, por su guía, amistad y apoyo.

A la Doctora Ximena Vega, Ginecóloga de la Maternidad Isidro Ayora, área de Colposcopía, por su guía y amistad en la realización de este proyecto.

Al Ingeniero Julio Sánchez por su ayuda en la realización de este trabajo.

Al personal del Laboratorio Net-Lab por su ayuda en la realización de este trabajo.

A todos los docentes de la Escuela de Bioanálisis, por ser verdaderos maestros y amigos.

## TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTOS .....	iii
TABLA DE CONTENIDOS .....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS .....	vi
ÍNDICE DE TABLAS .....	vii
ÍNDICE DE CUADROS .....	viii
ÍNDICE DE ANEXOS .....	ix
RESUMEN .....	x
ABSTRACT .....	xii
CAPÍTULO I .....	i
1. INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS .....	4
Objetivo general .....	4
Objetivos específicos .....	4
CAPÍTULO II .....	5
2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV) .....	5
2.1. Definición .....	5
2.2. Características .....	5
2.3. Genotipos .....	6
2.4. Ciclo de Vida .....	7
2.5. Enfermedades inducidas por el HPV .....	8
2.6. Signos y Síntomas .....	8
2.7. Tratamiento .....	9
2.8. Prevención .....	10
CAPÍTULO III .....	12
3. DETECCIÓN DE LESIONES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS .....	12
3.1 Papanicolaou .....	13
3.2 Colposcopia .....	15
3.3 Pruebas Moleculares .....	33
3.3.1 PCR y Captura Híbrida .....	34
3.4 Algoritmos de diagnóstico .....	36
CAPÍTULO IV .....	42
4. PROCEDIMIENTO – MARCO METODOLÓGICO .....	42
4.1 Tipo de estudio .....	42

4.2 Operacionalización de la investigación .....	44
4.3 Técnicas .....	45
4.3.1 Tipo de Prueba.....	45
4.3.1.1 Principios del Procedimiento.....	45
4.3.1.2 Interpretación de los Resultados.....	46
4.3.1.3 Control de Calidad.....	46
4.3.1.4 Evaluación del rendimiento.....	47
4.4 Estadística.....	48
CAPÍTULO V .....	52
5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS .....	52
CONCLUSIONES.....	54
RECOMENDACIONES .....	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	56
ANEXOS .....	61

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Virus del Papiloma Humano .....	5
<b>Figura 2.</b> Genoma del HPV .....	6
<b>Figura 3.</b> Ciclo de vida del Papiloma virus Humano .....	7
<b>Figura 4.</b> Toma de muestra para Papanicolaou .....	13
<b>Figura 5.</b> Colposcopio .....	16
<b>Figura 6.</b> Método para identificar los bordes proximal y distal de la zona de transformación. (UEC = unión escamoso-cilíndrica) .....	18
<b>Figura 7.</b> Patrones vasculares normales .....	20
<b>Figura 8.</b> Patrones vasculares atípicos .....	22
<b>Figura 9.</b> Lesión satélite tras aplicar ácido acético al 5% .....	24
<b>Figura 10.</b> Lesión acetoblanca NIC 1 .....	25
<b>Figura 11.</b> Lesiones acetoblanas NIC 2 .....	25
<b>Figura 12.</b> Lesión acetoblanca NIC 3 .....	26
<b>Figura 13.</b> Cervicitis crónica .....	26
<b>Figura 14.</b> Condiloma exofítico en el labio posterior del cuello uterino (a) antes y después de aplicar ácido acético al 5% .....	27
<b>Figura 15.</b> Hiperqueratosis (leucoplasia) .....	28
<b>Figura 16.</b> Aspecto de metaplasia escamosa tras la aplicación de ácido acético .....	28
<b>Figura 17.</b> Cambios de color tras la lugolización .....	30
<b>Figura 18.</b> Lesión NIC 1 con zona yodonegativa de color amarillo mostaza, de bordes irregulares .....	30
<b>Figura 19.</b> Zona yodonegativa de color amarillo mostaza en el labio anterior (NIC 2) tras la lugolización .....	31
<b>Figura 20.</b> Zona yodonegativa densa, de color amarillo azafranado (NIC 3) tras la lugolización .....	31
<b>Figura 21.</b> Las lesiones condilomatosas tras lugolización .....	32
<b>Figura 22.</b> Carcinoma cervicouterino invasor .....	32

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Rating de recomendaciones .....	37
<b>Tabla 2.</b> Interpretación de los Resultados AMPLICOR-HPV Test .....	46
<b>Tabla 3.</b> Tabla de Neyman-Pearson .....	48

## ÍNDICE DE CUADROS

<b>Cuadro 1.</b> Uso del Test ADN-HPV* como complemento a la citología para el screening del cáncer cervical en mujeres de 30 años y mayores_.....	38
<b>Cuadro 2.</b> Algoritmo para tamización con prueba ADN-HPV_.....	39
<b>Cuadro 3.</b> Manejo de mujeres con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS).....	40

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Diagnósticos colposcópicos_.....	61
<b>Anexo 2.</b> Resultados obtenidos en la colposcopia_.....	64
<b>Anexo 3.</b> Resultados de PCR y Colposcopia_.....	67
<b>Anexo 4.</b> Consentimiento informado_.....	70

## RESUMEN

El cáncer de cérvix se ha convertido en la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo, con una incidencia de aproximadamente 500.000 nuevos casos al año.<sup>6</sup>

El Virus del Papiloma Humano (HPV) ha sido identificado como el mayor agente causal de esta enfermedad, encontrándose el genoma del mismo en más del 99.7% de los casos de cáncer cervical.<sup>6</sup> A pesar de que la citología ha sido utilizada desde hace muchos años atrás como primera técnica para el screening de este cáncer, hoy se ha visto la necesidad de implementar otra técnica más fiable como es la prueba molecular ADN-HPV, con el fin de complementar estas dos pruebas y así lograr aumentar la sensibilidad para la detección del cáncer de cérvix y sus precursores.

En este estudio se realizó la prueba molecular PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en las células presentes en el cérvix con el fin de detectar la presencia de los genotipos de HPV de alto riesgo, conjuntamente se realizó un estudio colposcópico a las pacientes, con el propósito de obtener un resultado más preciso y en el caso de que evidencien lesiones cervicales determinar la posible presencia del Virus del Papiloma Humano, ya que fueron enviadas al servicio de colposcopia debido a un Pap test anormal o un chequeo prequirúrgico.

La población en estudio fueron las pacientes de 25-50 años de edad, sexualmente activas, que acudían a la consulta de Colposcopia en la Maternidad Isidro Ayora, Servicio de Ginecología y que cumplían los criterios de exclusión establecidos, entre ellos, menopausia, embarazo, histerectomía previa y tratamiento previo de cuello uterino. Se obtuvieron 90 muestras representativas, las mismas que fueron evaluadas por la ginecóloga al momento del examen colposcópico y a su vez analizadas en el Laboratorio Net-Lab mediante la prueba ADN-HPVAMPLICOR de ROCHE.

Los resultados obtenidos se estudiaron en el esquema de Neyman-Pearson, con el fin de evaluar la capacidad predictiva de las dos pruebas, obteniendo una correlación de 15 resultados positivos y 45 resultados negativos en ambas pruebas, así como la presencia de 20 casos falsos positivos y 10 casos falsos negativos.

Al comparar las dos pruebas para la detección del Virus del Papiloma Humano, se concluye que la prueba de ADN-HPV posee una elevada sensibilidad (96.1%) mientras que los resultados del estudio demostraron que la Colposcopia no lo es, ya que se obtuvo una sensibilidad muy baja (60%), además hubo la existencia de muchos casos falsos positivos y falsos negativos, por lo cual se recomienda la introducción de la prueba de ADN en la evaluación médica como un screening primario para lograr así un diagnóstico temprano, rápido y fiable de la infección.

De esta manera, al realizar esta nueva prueba se vigilaría a todas las mujeres y en el caso de que alguna paciente fuera portadora de un HPV de alto riesgo poder realizar a tiempo un estudio histopatológico dirigido bajo control colposcópico y evitar el avance de esta enfermedad a un cáncer cervical.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano (HPV), Cáncer cervical, Colposcopia, Prueba molecular ADN-HPV.

## **ABSTRACT**

Cervical cancer has become the second leading cause of cancer death in women worldwide, with an incidence of approximately 500.000 new cases per year.<sup>6</sup>

The Human Papiloma Virus (HPV) has been identified as the major causative agent of this disease, finding the genome of the virus in more than 99.7% of cases of cervical cancer.<sup>6</sup> Although cytology has been used for many years as the first technique for screening of cervical cancer, today it has been needed to find another technique more reliable as a HPV-DNA test, in order to complement these tests and increase the sensitivity for detecting cervical cancer and its precursors.

In this study, the molecular PCR test (Polymerase chain reaction) has been performed in cells of the cervix to detect high- risk HPV genotypes, together with a colposcopic study, in order to obtain a precise result and in the case of finding cervical lesions to demonstrate the possible presence of human papillomavirus, as they were sent to colposcopy service due to an abnormal pap test or a pre-surgical check-up.

The population of the study was patients of 25-50 years old, sexually active people who were attending the area of Colposcopy at the Gynecology Service of the Isidro Ayora Maternity and who met the exclusion criteria, including menopause, pregnancy, prior hysterectomy and pretreatment of the cervix. 90 representative samples were obtained, they were evaluated by the gynecologist at the same time of the colposcopic examination and then they were transported to the Net-Lab Laboratory to proceed the analysis by AMPLICOR HPV Test by ROCHE.

The results were studied in the Neyman-Pearson scheme in order to evaluate the predictive ability of the two tests, obtaining a correlation of 15 positive and 45 negative results in both tests and the presence of 20 false positive cases and 10 false negative cases.

By comparing both tests for the detection of the Human Papilloma Virus, it is concluded that HPV DNA test has a high sensitivity (96.1%), while the results of the study demonstrated that colposcopy hasn't, because there was obtained a very low sensitivity (60%), and there was the existence of many false positives and false negatives, so it is recommended that the use of DNA test in the medical evaluation as a primary screening test to ensure early, rapid and reliable diagnosis of infection.

Thus, to perform this new test all women would be monitored and in the case that any of them is carrying a high-risk HPV she would be performed a histopathological study directed by colposcopy control to and prevent this disease to become cervical cancer.

Keywords: Human Papiloma Virus (HPV), Cervical Cancer, Colposcopy, HPV-DNA molecular testing.

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino causado por el virus del papiloma humano (HPV) es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en el Ecuador.<sup>2</sup> Según un estudio realizado en Estados Unidos se ha visto que la población hispana sigue siendo afectada desproporcionadamente por el cáncer cervical, teniendo la mayor incidencia y la segunda tasa más alta de mortalidad en relación a otros grupos étnicos.<sup>7</sup>

La mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se presentan en los países en vías de desarrollo, pues su incidencia se relaciona con la pobreza y las malas condiciones sanitarias. Varios programas organizados de tamización en países desarrollados han logrado reducir las tasas de mortalidad hasta en 80%; sin embargo los países en desarrollo no han logrado mayor descenso de la mortalidad.<sup>10</sup>

El establecimiento de la infección por el virus del papiloma humano (HPV) como condición necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, ha abierto nuevos horizontes para el control de la enfermedad.<sup>10</sup> Por esta razón se pretende por medio de este estudio, correlacionar la Colposcopia con la prueba molecular ADN-HPV AMPLICOR de ROCHE para determinar la mejor alternativa como método de tamizaje eficaz a futuro con el fin de detectar un diagnóstico definitivo y temprano de la presencia de este virus.

Debido a que los genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano no se manifiestan con síntomas o signos clínicos, es necesario la realización de una prueba como la colposcopia para determinar los hallazgos clínicos manifiestos, sin embargo en algunos casos no se evidencian lesiones y con el paso de los años la persistencia del virus puede causar un carcinoma invasor. Por esto se pretende determinar la posibilidad de introducir la prueba molecular como prueba de diagnóstico del virus en nuestro país, debido a sus amplios beneficios como rapidez, alta sensibilidad y reproducibilidad y fácil monitoreo que proporcionaría un resultado certero, ayudando a un diagnóstico temprano del mismo, evitando el desarrollo de la enfermedad.

Se tomo como prueba para la correlación el test ADN-HPV, ya que según varios estudios realizados a nivel mundial se conocen sus amplios beneficios, demostrando entre ellos, aquel realizado por Goldie et al, que encontró que las estrategias para el screening de cáncer cervical que incorporan el HPV test al Pap test son alternativas costo-efectivas basadas en programas de screening en India, Kenya, Perú, Sur África y Tailandia.<sup>18</sup>

La prueba molecular de ADN-HPV AMPLICOR de Roche Diagnostics es altamente sensible con un valor predictivo negativo del 99,8 - 100%,<sup>15</sup> lo cual permitirá identificar la población en riesgo para aplicar sobre ellas las estrategias para diagnosticar y tratar oportunamente las lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero y en aquellas pacientes que no sean portadoras del virus evitará que se realicen pruebas adicionales sin beneficio.

En el capítulo siguiente se habla detalladamente sobre el virus del papiloma humano (HPV), características, genotipos, ciclo de vida y las enfermedades que causa, indicando a su vez, su estrecha relación con el cáncer cervical, continuando en el capítulo posterior con información acerca de las lesiones precancerosas y cancerosas, sus características y pruebas de identificación, entre ellas la prueba de Papanicolaou, la colposcopia y las pruebas moleculares.

El diagnóstico provisional de una paciente en el examen colposcópico puede abarcar: normal, inflamación, condiloma, NIC de bajo grado, NIC de alto grado, cáncer invasor temprano, cáncer invasor evidente y no concluyente.<sup>32</sup>

La colposcopia se basa en la evaluación de todos los hallazgos que presenta el cuello uterino, entre las principales y analizadas en este estudio está la observación de las características de las zonas acetoblancas, las características vasculares y el cambio de coloración después de la lugolización, los cuales se pueden ver en el Anexo 1.<sup>32</sup>

Además se incluye varios algoritmos diagnósticos basados en estudios clínicos con ensayos validados para pruebas de HPV los cuales servirán como una guía para tomar en cuenta que paso seguir según los resultados de las pruebas realizadas para llegar a un diagnóstico y tratamiento del mismo.

El universo se centra en las mujeres de 25-50 años que acuden a la consulta de colposcopía en la Maternidad Isidro Ayora en el Servicio de Ginecología durante los meses de Julio a Diciembre del año 2009.

En el capítulo de procedimiento y marco metodológico se describe el tipo de estudio, las técnicas utilizadas así como la interpretación de resultados, control de calidad y evaluación del rendimiento de la prueba molecular. En éste se detalla también el procedimiento realizado a cada paciente y posteriormente el análisis estadístico de los datos obtenidos.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

- Correlacionar la colposcopia con la prueba molecular para el diagnóstico del Virus del Papiloma Humano (HPV) en mujeres de 25-50 años que acuden a la consulta de colposcopia a la Maternidad Isidro Ayora en el Servicio de Ginecología.

### **Objetivos específicos**

- Realizar la toma de muestras cervicales por parte de la Ginecóloga en las pacientes de 25-50 años que acuden a la consulta de colposcopia a la Maternidad Isidro Ayora en el Servicio de Ginecología.
- Procesar las muestras obtenidas mediante análisis moleculares, AMPLICOR HPV Test en las mujeres de 25-50 años que acuden a la consulta de colposcopia a la Maternidad Isidro Ayora en el Servicio de Ginecología.
- Conocer la presencia de genotipos de HPV de alto riesgo en las muestras de las mujeres de 25-50 años que acuden a la consulta de colposcopia a la Maternidad Isidro Ayora en el Servicio de Ginecología.
- Comparar los resultados moleculares con los resultados obtenidos en la colposcopia en las mujeres de 25-50 años que acuden a la consulta de colposcopia a la Maternidad Isidro Ayora en el Servicio de Ginecología.

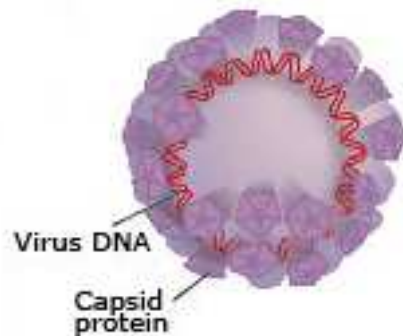
## CAPÍTULO II

### 2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

#### 2.1. Definición

Los virus del papiloma son virus ADN tumorales que se encuentran ampliamente en las especies animales, son específicos para cada especie y el que infecta a los seres humanos es el Virus del Papiloma Humano o HPV. Por lo general, el HPV causa proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas.<sup>29</sup>

#### 2.2. Características



**Figura 1.** Virus del Papiloma Humano

Fuente: The Nobel Committee for Physiology or Medicine 2008.  
Illustration: Annika Röhl

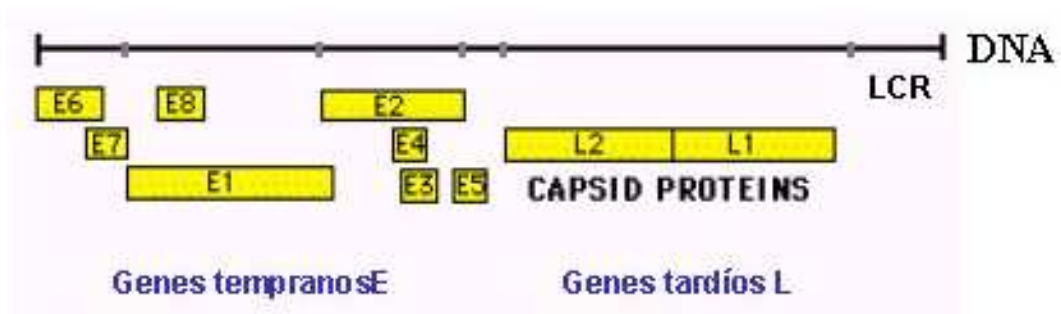
El HPV es un virus ADN bicatenario pequeño sin envoltura con un genoma de unos 8000 nucleótidos, existen más de 100 genotipos de HPV distintos y unos 40 genotipos distintos de HPV que pueden infectar la mucosa genital humana. Sin embargo, sólo los genotipos de HPV de alto riesgo están relacionados con la displasia cervical de alto grado y el cáncer cervical mientras que los genotipos de HPV de bajo riesgo se relacionan con lesiones intraepiteliales de bajo grado y condilomas. Las infecciones de transmisión sexual por HPV son muy comunes, se calcula que hasta un 75% de mujeres están expuestas al virus de HPV en algún momento de su vida. La mayoría de las infecciones de HPV desaparecen espontáneamente pero la persistencia de un virus HPV de alto riesgo es un factor importante para el desarrollo de cáncer cervical.<sup>16</sup>

El virus del papiloma humano es muy difícil de cultivar *in vitro* y no todos los pacientes infectados por el HPV presentan un título de anticuerpos demostrable, por lo tanto, las pruebas del ácido nucleico (ADN) mediante PCR son un método sensible y no invasivo para determinar la presencia de una infección cervical activa por HPV.<sup>16</sup>

A pesar de su amplia distribución, muestran un alto grado de tropismo celular, es decir únicamente infectan epitelios secos (piel) y mucosas (orales y genitales) induciendo a la formación de lesiones benignas (verrugas o papilomas),<sup>21</sup> y a largo plazo en asociación de ciertos cofactores (efectos hormonales, diferencias genéticas, tabaquismo, carencia de micronutrientes o inflamación crónica) puede avanzar la enfermedad.<sup>39</sup> Se trata de virus muy estables que no poseen membrana de envoltura, resisten bien las condiciones adversas del medio y son muy infectivos.<sup>37</sup>

### 2.3. Genotipos

Las diferencias genotípicas entre los tipos de papiloma virus vienen marcadas por los diferentes aminoácidos que constituyen la proteína L1 (proteína estructural del virus que posee además efecto antigénico). Son las características de esta proteína las que hacen que el virus pueda ser tratado como de “bajo o alto riesgo” y por ello su genotipo específico es el que se usa para poder clasificar a estos virus.<sup>37</sup>



**Figura 2.** Genoma del HPV

Fuente: <http://www.medwave.cl/medios/ciencia/CienciaSept2002/Image1.jpg>

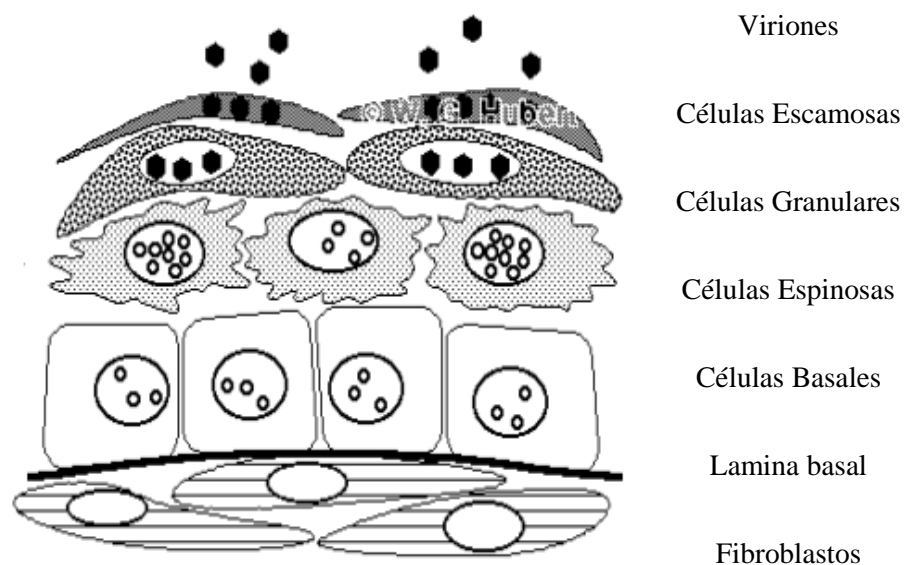
La prevalencia y la distribución de los genotipos de HPV se ha demostrado que varían según la región geográfica alrededor del mundo. Además, varios genotipos, por

ejemplo, 55, 64 y 69, aparecen como nuevos genotipos reportados como de baja prevalencia y no se asocian con cáncer cervical.<sup>16</sup>

Los genotipos de HPV más comunes asociados con el cáncer cervical en prevalencia o frecuencia decreciente son los tipos 16, 18, 45, 31, la variabilidad de la frecuencia en la distribución geográfica se ha encontrado para la mayoría de los genotipos, incluyendo el 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59 y 68.<sup>16</sup>

#### 2.4. Ciclo de Vida

Para que el virus del HPV pueda penetrar e iniciar un proceso infeccioso, éste requiere una continuidad de tejidos para que pueda ponerse en contacto con las células basales de los epitelios, una vez que ha infectado las células blanco se inicia la replicación viral en las células espinosas. El ensamble de los viriones se da en estratos superiores de los epitelios cuando las células se han diferenciado (células granulares), ya que es un requisito la maduración y diferenciación de la célula. Finalmente en las células escamosas los viriones son expulsados y pueden iniciar un nuevo ciclo de infección.<sup>21</sup> (Figura 3)



**Figura 3.** Ciclo de vida del Papiloma virus Humano

Fuente: Revista de Salud Pública y Nutrición (RESPYN), No. 2, Vol 2 (Abril-Junio 2001), México, 2001

## **2.5. Enfermedades inducidas por el HPV**

El HPV puede causar que las células normales en la piel o membranas mucosas infectadas se vuelvan anormales,<sup>6</sup> sin embargo la mayor parte de estos cambios son asintomáticos.

Si el organismo ha sido infectado con un HPV de bajo riesgo, puede causar cambios visibles reflejados en la presencia de verrugas genitales.<sup>6</sup> En la mayoría de los casos, el cuerpo en forma natural combate el virus y las células infectadas vuelven a su normalidad<sup>27</sup> pero en otros casos en los que el organismo no ha podido combatirlo debido a la existencia de uno o varios genotipos de alto riesgo, con el pasar de los años pueden desarrollar un cáncer cervical.<sup>6</sup>

El cáncer de cérvix comienza en las células de la superficie del cuello uterino, principalmente en las células escamosas, se desarrolla lentamente y comienza como una afección precancerosa llamada displasia, la cual se puede detectar mediante una citología cérvico-vaginal y es 100% tratable.<sup>34</sup> Debido a esto, se recalca la importancia de que las mujeres se practiquen citologías cérvico-vaginales con regularidad para tener un seguimiento de los resultados y en el caso de que fueran anormales estar a tiempo de tratarlos y evitar su desarrollo.

En muy pocos casos, una mujer embarazada que tiene el HPV genital puede transmitir el virus a su bebé durante el parto vaginal. En esos casos, el bebé puede contraer verrugas en la garganta o en la laringe, una afección denominada papilomatosis respiratoria recurrente (PRR).<sup>27</sup>

## **2.6. Signos y Síntomas**

La mayoría de personas infectadas por el HPV no presentan síntomas o problemas de salud pero en ocasiones pueden aparecer verrugas genitales en hombres y mujeres.<sup>6</sup>

Las verrugas genitales por lo general aparecen en el área genital como pequeños granitos individuales o en grupos, pueden ser planas o elevadas, únicas o múltiples, pequeñas o grandes y en ciertos casos tener forma de coliflor.<sup>27</sup>

Pueden aparecer en la vulva, la vagina, el ano o alrededor de los mismos, en el cuello uterino y en el pene, en el escroto, en la ingle o en los muslos. Aparecen semanas o meses después del contacto sexual con una persona infectada o tal vez nunca aparezcan, si no se tratan pueden desaparecer, quedarse o aumentar en tamaño y en número, pero no se convertirán en cáncer.<sup>27</sup>

Se estima que en Estados Unidos hay un caso nuevo de verrugas genitales por minuto, aproximadamente dos de cada tres personas contraerán verrugas genitales después de tener cualquier clase de contacto genital con una persona infectada.<sup>38</sup>

El tratamiento para eliminarlas es cortarlas, congelarlas o quemarlas, puede ser prolongado y doloroso. Aún después del tratamiento, las verrugas pueden volver a aparecer, de hecho en el 25% de los casos las verrugas vuelven a aparecer en menos de 3 meses.<sup>38</sup>

## **2.7. Tratamiento**

No existe un tratamiento contra el virus, sin embargo, es importante tener un sistema inmunitario saludable que pueda combatir el HPV en forma natural.<sup>27</sup>

Las verrugas genitales visibles pueden eliminarse con la aplicación de medicamentos administrados por el médico, frecuentemente se usa ácido tricloroacético y en el caso de un cáncer cervical, será más fácil tratarlo si está en la etapa inicial a pesar de que la prevención es preferible al tratamiento.<sup>27</sup>

Los cambios precancerosos del cuello uterino y el cáncer cervical se determinan mediante exámenes como las citologías cérvico-vaginales y la colposcopia.<sup>34</sup> Las citologías son capaces de detectar los precánceres y el cáncer pero no ofrecen el diagnóstico final mientras que la colposcopia examina el cuello uterino con el fin de identificar cambios anormales y si existe la presencia de estas anomalías, se extrae uno o varios fragmentos de tejido llamados biopsia que se enviarán al laboratorio para su posterior análisis y obtención de un diagnóstico final.<sup>34</sup>

Si se requiere examinar la abertura del cuello uterino o realizar una conización quirúrgica se realiza un legrado endocervical (LEC) y en el caso que se quiera conocer la

estadificación del cáncer se realizarán una tomografía computarizada, una cistoscopia, una resonancia magnética, una radiografía del tórax, entre otros.<sup>34</sup>

## **2.8. Prevención**

Actualmente está disponible la vacuna Gardasil de MERK<sup>38</sup> aprobada en junio del 2006 por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos),<sup>34</sup> es una vacuna cuadrivalente contra el HPV dirigida a mujeres de 11 a 26 años de edad.<sup>38</sup>

Gardasil ofrece protección contra los genotipos 16 y 18 de HPV que producen el 75% de los casos de cáncer cervical y los genotipos 6 y 11 que producen el 90% de los casos de verrugas genitales.<sup>38</sup> Protege también contra el 70% de los casos de cáncer vaginal y hasta el 50% de los casos de cáncer vulvar.<sup>38</sup>

Gardasil es la primera vacuna aprobada y dirigida específicamente a prevenir cualquier tipo de cáncer<sup>34</sup> y se administra en forma de 3 dosis distribuidas a lo largo de 6 meses (0, 2 y 6 meses).<sup>38</sup> Sin embargo, su desventaja está en que no previene contra todos los genotipos de HPV por lo cual es primordial que las mujeres no dejen de acudir a evaluaciones de rutina.<sup>38</sup>

Las citologías vaginales son una de estas pruebas muy importantes que la vacuna no reemplaza,<sup>38</sup> por lo tanto no deben dejarse a un lado ya que ayudan a detectar cambios precancerosos que pueden ser tratados antes de que se conviertan en un cáncer cervical.<sup>34</sup> Son muy efectivas pero deben realizarse en forma regular e iniciar cuando la mujer se vuelve sexualmente activa o en mujeres de 20 años que no han tenido relaciones sexuales.<sup>34</sup> En el caso de encontrar cambios anormales, se debe llevar a cabo un examen colposcópico con biopsia.<sup>34</sup>

Otra forma de disminuir el riesgo de contagio para las mujeres sexualmente activas, es el uso adecuado de condones y durante todas las relaciones sexuales, este ayudará a disminuir el riesgo de contraer verrugas genitales y cáncer de cuello uterino. No obstante, no ofrece protección total contra el virus ya que el HPV puede infectar otras áreas que no se cubren con el condón.<sup>27</sup>

Para reducir adicionalmente el riesgo de padecer cáncer de cérvix, las mujeres deben limitar el número de compañeros sexuales y evitar las parejas que participan en actividades sexuales de alto riesgo,<sup>34</sup> a pesar de que es difícil determinar si una pareja sexualmente activa en el pasado está infectada en la actualidad.<sup>27</sup>

## CAPÍTULO III

### 3. DETECCIÓN DE LESIONES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS

A nivel de Latino América se reporta una elevada incidencia de cáncer cervicouterino en los últimos años, constituyendo un problema de salud pública a pesar de que esta patología puede ser diagnosticada en etapas premalignas.<sup>2</sup>

El comportamiento de las lesiones intraepiteliales se ha estudiado en forma extensa, determinando que el HPV juega un papel muy importante en la aparición y desarrollo de las lesiones precancerosas y carcinoma invasor del cérvix.<sup>34</sup>

La colposcopia ha contribuido enormemente al conocimiento de aspectos fundamentales de la carcinogénesis y de las lesiones precancerosas de la porción visible del tracto genital. Aunque no puede considerarse una prueba de cribaje debido a su baja especificidad y a su relativa laboriosidad, su sensibilidad en la detección de lesiones premalignas supera a la citología.<sup>30</sup>

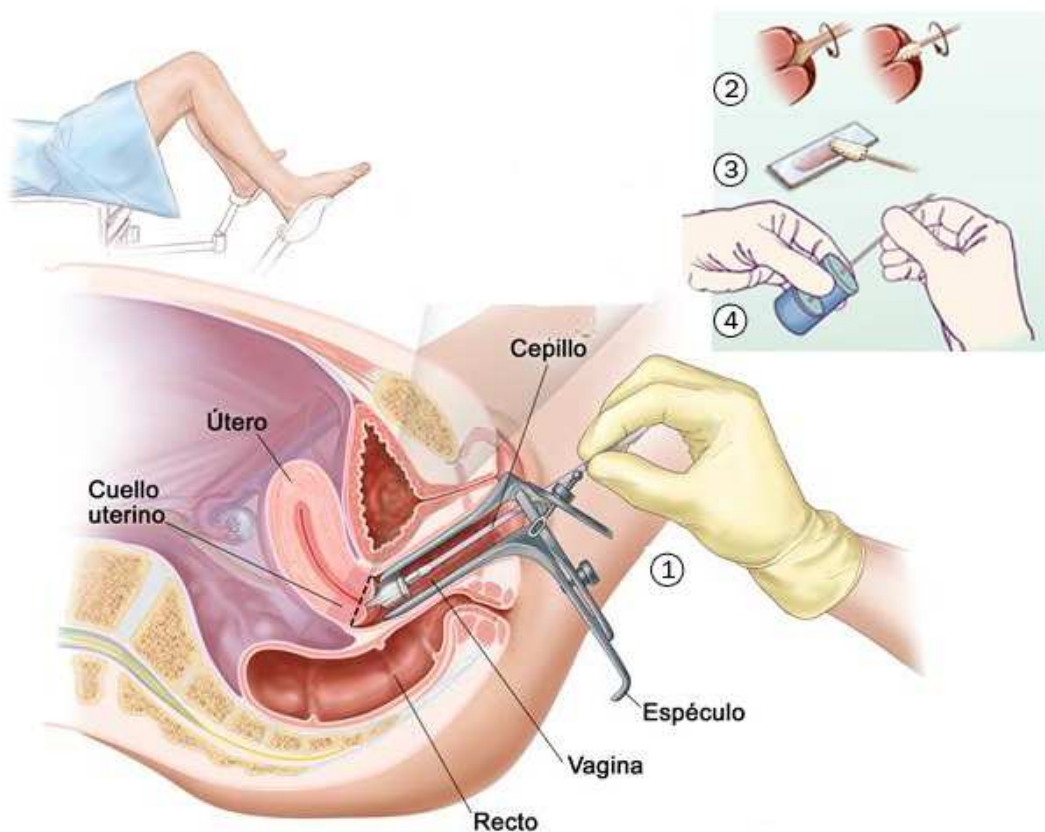
Las lesiones premalignas no presentan ningún signo ni síntoma clínico, por lo tanto el riesgo de cáncer cervical aumenta de manera significativa en las mujeres con factores de riesgo, así como en las que no se someten a control de rutina para detectar estas lesiones en etapas tempranas.<sup>12</sup>

La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad de células de cérvix para su estudio permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad si el diagnóstico se hace oportunamente lo que hace que el cáncer cervicouterino sea una neoplasia 100% prevenible.<sup>34</sup>

Entre las formas de lucha, que hasta el momento se han visto como las más eficaces, son sin duda las de un diagnóstico precoz, es decir, el reconocimiento de la lesión en un estadio tal que, con los métodos terapéuticos actuales se pueda obtener una curación real.

### 3.1 Papanicolaou

El examen o prueba de Papanicolaou es una prueba que determina la posible presencia de ciertas anomalías en el cérvix que más tarde podrían convertirse en cáncer. Se toman células de la superficie del cérvix y del orificio cervical, posteriormente se analizan en el laboratorio bajo el microscopio para estudiar su tamaño, forma, color, y contenido.<sup>31</sup>



**Figura 4.** Toma de muestra para Papanicolaou

Fuente: <http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/Media/>

El Dr. George Papanicolaou en 1941 propuso por primera vez la evaluación citológica de células obtenidas del cérvix y vagina como método para detectar cáncer cervical y sus precursores. Posteriormente la citología cervical ha sido aprobada como el método más eficaz y costo-efectiva para la detección del cáncer y sus precursores.<sup>33</sup>

A pesar de la probada efectividad de los frotis de Pap en la reducción de la incidencia del cáncer cervical, muchos se han preocupado de la precisión de esta prueba

diagnóstica, la cual depende de su especificidad y sensibilidad. La citología es extremadamente específica para detectar cáncer cervical y NIC de alto grado, pero es mucho menos específica para diagnosticar NIC de bajo grado.<sup>33</sup>

En contraste a su alta especificidad para detectar NIC de alto grado y cáncer invasor el Pap no es muy sensible, pues los resultados falsos negativos ocurren entre el 8 y 50% (Riçliart Y col. 1965. Selvaggi, 1989). Cuando los frotis del Pap fueron introducidos por Papanicolaou las muestras eran tomadas solo del fondo de saco vaginal y prontamente pareció que este método era inadecuado resultando una proporción alta de falsos negativos. Ayre en 1947 reportó el uso de espátula de madera para raspar la superficie del cérvix y obtener las células del área en que se inician y desarrollan las NIC y cánceres, muy conocida como la Zona de Transformación. La muestra puede ser tomada con un aspirador endocervical, un hisopo de algodón humedecido con solución salina o con escobilla endocervical (citobrush), con esta última se obtiene 10 veces más células endocervicales que con el hisopo de algodón, mejorando la eficacia del Pap.

Varios estudios revelan que la combinación de espátula de madera y escobilla endocervical reportan alrededor de 20% de falsos negativos (Selvaggi, 1989, Stafli y col 1991). Otros factores importantes para reducir la proporción de falsos negativos son la fijación rápida de células para prevenir cambios secundarios artificiales debidos a la sequedad por aire y también el uso de un laboratorio citológico con normas rigurosas de control de calidad.<sup>33</sup>

Aunque la proporción de falsos negativos de 20% para la detección de cáncer aparenta ser inaceptablemente alta, la prueba ha sido efectiva a pesar de sus limitaciones y el uso del Pap ha reducido la incidencia y la mortalidad en la mayoría de países que disponen de programas de detección de cáncer de cuello uterino con organización adecuada.<sup>33</sup>

La efectividad del Pap se atribuye al hecho de que el cáncer cervical invasor requiere un promedio de 17 años para desarrollarse a partir de una lesión de bajo grado.<sup>33</sup> Si los Pap test son tomados anualmente es improbable que una neoplasia cervical no sea detectada durante el estadio precursor, en los últimos años varios sistemas automatizados

de lectura y mejores sistemas de fijado y coloración han aumentado la precisión de los frotis Pap.<sup>33</sup>

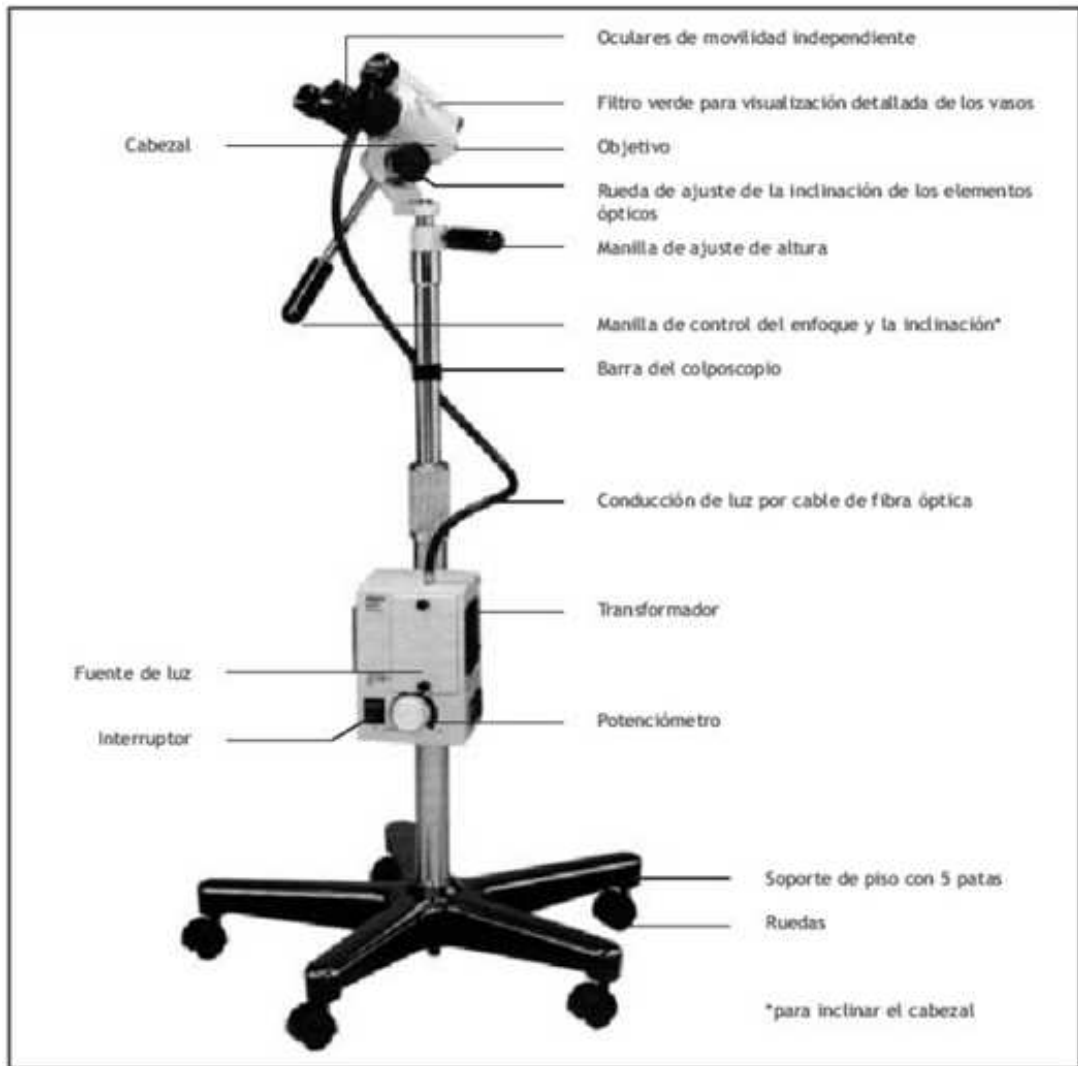
Se recomienda realizar la prueba aproximadamente 3 años después del inicio de la primera relación sexual vaginal, pero a más tardar a los 21 años y con intervalos de 2 a 3 años para las mujeres desde los 30 años que hayan tenido 3 pruebas de citologías negativas.<sup>29</sup>

### **3.2 Colposcopia**

Hinselmann (1925) fue la primera persona en describir el equipo colposcópico básico, su uso y los fundamentos para esta práctica. Un colposcopio es un microscopio de campo estereoscópico, binocular, de baja resolución, con una fuente de iluminación potente de intensidad variable que ilumina el área bajo examen.<sup>32</sup>

El cabezal, que alberga los elementos ópticos, contiene el lente objetivo, dos lentes oculares, una fuente de iluminación, filtros verde, azul o ambos para interponer entre la fuente de iluminación y el objetivo, una perilla para introducir el filtro, una perilla para cambiar el aumento del objetivo y una perilla para enfoque fino.

El filtro sirve para eliminar la luz roja y así facilitar la visualización de los vasos sanguíneos, que se ven oscuros.<sup>32</sup>



**Figura 5.** Colposcopio

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

La colposcopía es un examen visual especializado del cérvix, la vagina, y algunas veces de los labios vaginales externos o la vulva, que se realiza con el fin de identificar cambios, muchas veces muy leves, que no siempre pueden ser detectados durante un examen rutinario.<sup>30</sup>

El principal motivo del examen es la presencia de una citología cervical anormal, generalmente descubierta como resultado de un estudio de tamizaje, por lo tanto es importante que todas las mujeres con anomalías de alto grado sean enviadas de inmediato a colposcopía diagnóstica.<sup>32</sup>

Las mujeres con lesiones de bajo grado (NIC 1) en la citología tienen más probabilidades de presentar una lesión de alto grado que se descubriría en la colposcopia; quizá un 15% de aquellas con atipia y un 20% con NIC 1 en la citología pueden albergar lesiones de mayor grado (Shafi et al., 1997).<sup>32</sup> Por esto, en los países en desarrollo, es aconsejable que las mujeres con NIC de cualquier grado en la citología sean remitidas a colposcopia, debido a la posibilidad de errores de clasificación en el informe citológico y de una deficiente vigilancia periódica.<sup>32</sup>

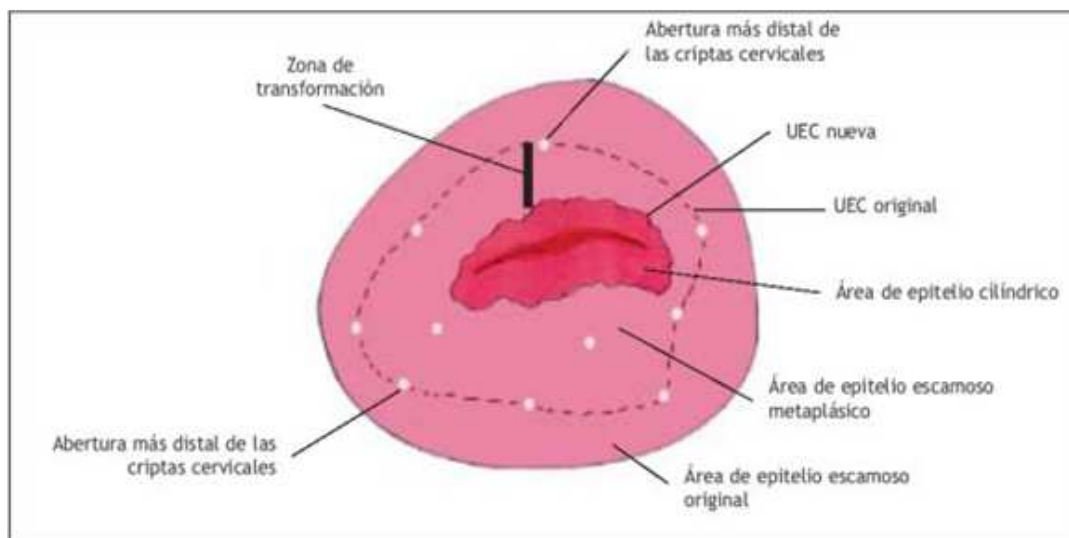
Si el médico observa características sospechosas en el cuello uterino, es recomendable enviar a la paciente a un examen colposcópico, independientemente de los resultados de la citología, al igual si existe la presencia de una zona de leucoplasia (hiperqueratosis) en el cuello uterino debe motivar un examen colposcópico, ya que la leucoplasia no solo puede encubrir una lesión, sino también impedir la toma adecuada de muestras de la zona para citología.<sup>32</sup>

En el caso de que se identifiquen áreas anormales, usualmente se toma una biopsia, la cual permitirá decidir si se requiere algún tratamiento adicional.<sup>30</sup>

Al empezar el examen colposcópico hay que seguir ordenadamente los pasos para evitar errores durante el mismo, la observación de la unión escamoso-cilíndrica en toda su circunferencia hace que el procedimiento sea satisfactorio.<sup>32</sup>

Para identificar la zona de transformación (ZT), hay que visualizar la unión escamoso cilíndrica en el límite proximal y los orificios más distales de los folículos de Naboth en el límite distal.<sup>32</sup> (Figura 6)

La importancia de la visualización de la ZT radica en que la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el carcinoma cervicouterino invasor se originan en esta zona.<sup>32</sup>



**Figura 6.** Método para identificar los bordes proximal y distal de la zona de transformación. (UEC = unión escamoso-cilíndrica)

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

El orden de los pasos a seguir durante el examen son: aplicación de solución salina isotónica, seguida de la solución de ácido acético del 3-5% finalizando con la solución yodoyodurada de Lugol.<sup>32</sup>

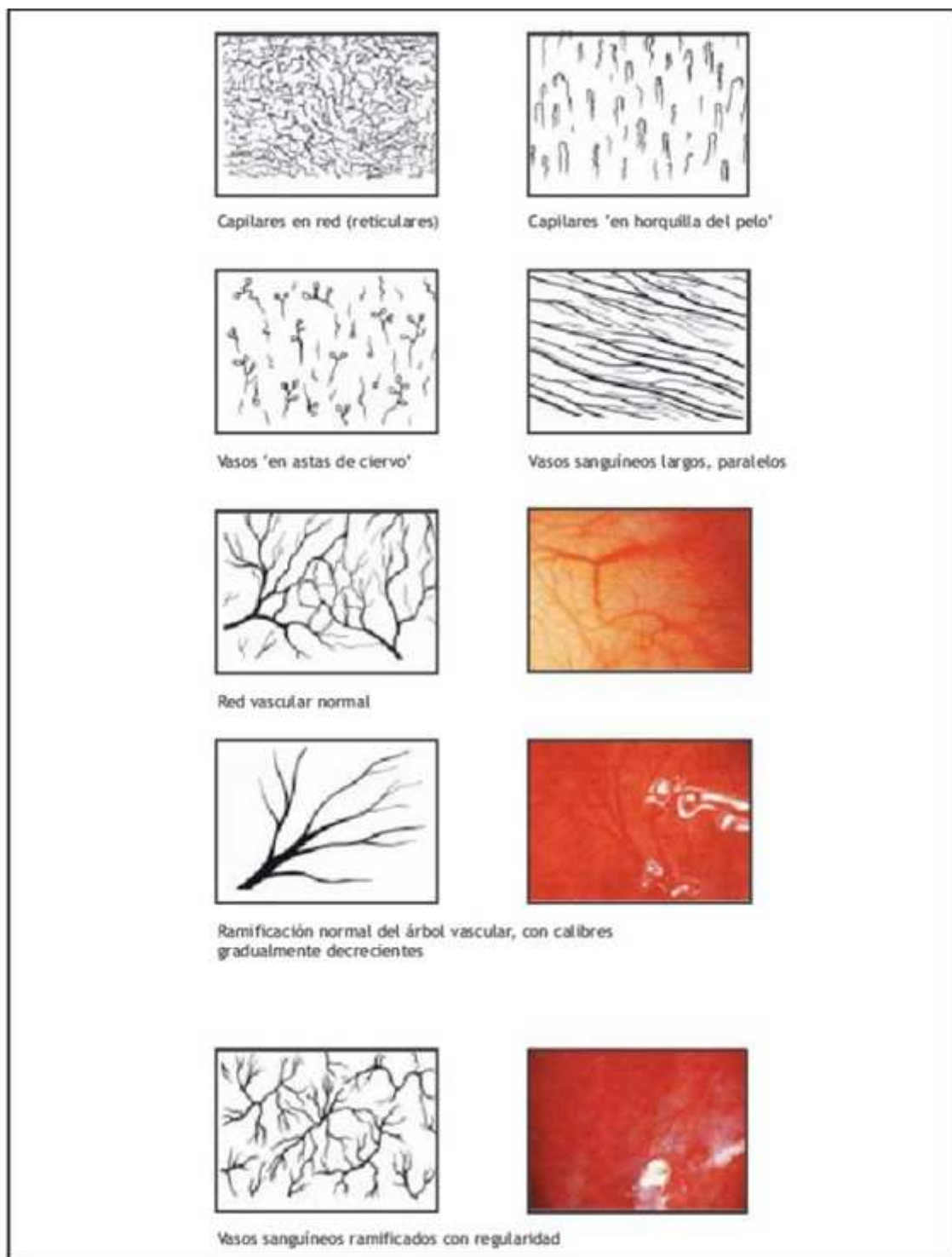
#### Técnica con solución salina

La aplicación de solución salina como primer paso del estudio colposcópico es fundamental para examinar las características vasculares del epitelio cervical y detectar anomalías superficiales en el mismo, como leucoplasia o condilomas. Es importante realizarlo antes de aplicar la solución de ácido acético y yodo ya que éstas pueden causar la hinchazón y opacidad de los tejidos, enmascarando algunos detalles de los vasos sanguíneos y capilares, impidiendo la evaluación adecuada de los mismos.<sup>32</sup>

Se aconseja usar un filtro verde o azul y si es posible observar con la amplificación más alta del colposcopio (15x) para ver los vasos con más nitidez y mejorar el contraste de éstos.<sup>32</sup> Este paso permite observar la ubicación de los vasos anormales e integrar la información con los pasos siguientes para determinar el sitio apropiado en el caso de la toma de una biopsia.<sup>32</sup>

En el epitelio escamoso nativo u original se pueden ver dos tipos de capilares, reticulares o de horquilla. Los capilares en forma de horquilla ascienden, forman un asa y luego descienden hacia el estroma de donde salieron, como el asa se observa desde arriba, en el examen colposcópico generalmente se observarán unos puntos con solo un leve aspecto de asa.<sup>32</sup> (Figura 7)

Cuando hay inflamación, los vasos en forma de horquilla toman la forma de astas de ciervo, que son más prominentes, con lo cual se hace más evidente el aspecto de asa.<sup>32</sup> (Figura 7)



**Figura 7.** Patrones vasculares normales

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

En lo referente a anomalías, las que se han identificado de interés, son el punteado, los mosaicos y los vasos atípicos, observándolos juntos o por separado.<sup>32</sup> Las variaciones

de las zonas de punteado y de mosaico se clasifican como finas o gruesas, siendo los cambios gruesos aquellos que se asocian con grados más graves de anormalidad.<sup>32</sup>

El punteado se evidencia fino al observar de frente las asas capilares de pequeño calibre que están próximas entre sí, al igual que los mosaicos finos se observan debido a una red de vasos sanguíneos de pequeño calibre próximos entre sí. Estos dos aspectos pueden aparecer en las lesiones de bajo grado (NIC 1).<sup>32</sup>

Los punteados y mosaicos gruesos están formados por vasos de mayor calibre y separados por distancias más grandes entre sí, ambos ocurren en las lesiones neoplásicas más graves como NIC 2, NIC 3 y cáncer invasor preclínico temprano. Existen casos en que estos patrones se superponen, formando un nuevo patrón conocido como umbilicación.<sup>32</sup>

La presencia de los vasos sanguíneos atípicos puede constituir el primer signo de invasión, mostrando la variación de éstos patrones, los cuales pueden adoptar varias formas, entre ellas horquillas, tirabuzones, hilachas, comas, renacuajos u otros patrones irregulares de ramificación extraña, con calibre irregular.<sup>32</sup> (Figura 8)



**Figura 8.** Patrones vasculares atípicos

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

Las características vasculares que se ven en cada uno de los diagnósticos colposcópicos se pueden observar en el Anexo 1.

### Técnica con ácido acético

La aplicación de la solución de ácido acético del 3 al 5% es un ingrediente clave en la colposcopia, la solución coagula y despeja el moco y causa la precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas presentes en el epitelio dando como resultado una reacción de acetoblanqueo.<sup>32</sup> Las zonas de mayor actividad nuclear y contenido de ADN presentan los cambios de coloración más notables, existiendo por lo tanto, una relación directa entre la intensidad del color blanco mate y la gravedad de la lesión.<sup>32</sup>

La aplicación debe ser generosa, cubriendo toda la superficie cervical, incluso el orificio cervical externo con el fin de que penetre por completo en el todo el epitelio.<sup>32</sup> El objetivo principal de este paso es la inspección de toda la unión escamoso-cilíndrica nueva y la detección y evaluación de cualquier área atípica o anormal de la zona de transformación.<sup>32</sup>

El grado en que el epitelio toma la coloración acética se correlaciona con la tonalidad o la intensidad del color, y el brillo superficial y la duración del efecto con el grado de cambio neoplásico de la lesión. La reacción puede demorarse unos 60 segundos en aparecer y su aplicación puede repetirse cada 2 a 3 minutos durante el examen.<sup>32</sup>

La observación de un área bien delimitada, densa, opaca, acetoblanca próxima o contigua a la unión escamoso-cilíndrica en la zona de transformación después de aplicar ácido acético es fundamental, es el signo colposcópico más importante y el sello distintivo del diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical.<sup>32</sup>



**Figura 9.** Lesión satélite tras aplicar ácido acético al 5% (a), alejada de la UEC, indicativa de lesión de bajo grado.

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

La presencia del acetoblanqueo no es exclusiva de NIC y el cáncer en estadios iniciales, también se puede observar en otras situaciones en las cuales hay más proteína nuclear como en la metaplasia escamosa inmadura, la zona de transformación congénita, el epitelio que está en regeneración y cicatrización (asociado con inflamación), la leucoplasia (hiperqueratosis) y el condiloma, por esta razón es de gran importancia evaluar a la paciente siguiendo todos los pasos en el examen colposcópico.<sup>32</sup>

El reconocimiento de la NIC mediante colposcopía se basa en 4 características: la intensidad (tonalidad), el acetoblanqueo (bordes y contorno superficial en la zona de transformación cerca de o lindando con la unión escamoso-cilíndrica), las características vasculares y los cambios cromáticos luego de aplicar Lugol.<sup>32</sup>

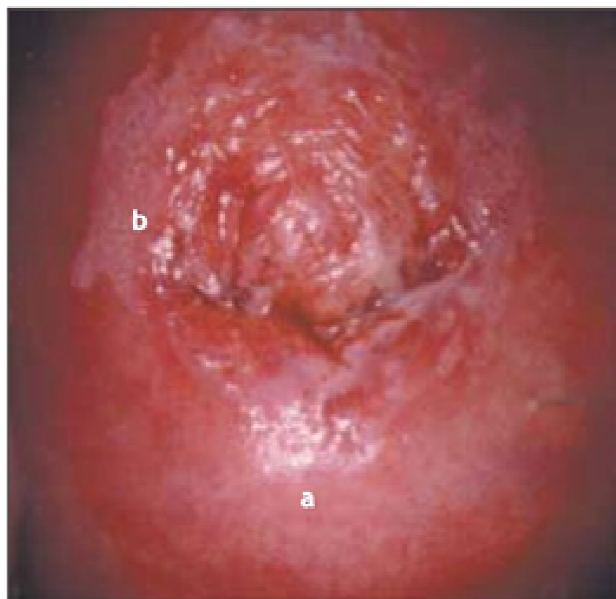
Las características propias de cada diagnóstico se pueden apreciar en el Anexo 1.

A pesar de que el acetoblanqueo no es propio de la NIC, los cambios asociados con esta neoplasia se localizan en la zona de transformación, lindando con la unión escamoso-cilíndrica y bien delimitados del epitelio circundante.<sup>32</sup>



**Figura 10.** Lesión acetoblanca NIC 1 que circunda el orificio, de bordes irregulares y con mosaicos finos (a)

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



**Figura 11.** Lesiones acetoblancas con punteado grueso (a) y mosaicos (b) en una lesión NIC 2

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



**Figura 12.** Lesión acetoblanca densa de borde regular y con punteado grueso irregular en una lesión NIC 3

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



**Figura 13.** Cervicitis crónica: este cuello uterino presenta una inflamación importante, aspecto rojizo y sangra al tacto, zonas acetoblancas poco definidas, irregulares, salpicadas en el cuello uterino (tras aplicar ácido acético)

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

Las lesiones exofíticas o condilomas que se encuentran en el cuello uterino y frecuentemente en la vagina o vulva, se ven como crecimientos vasculares rosados o blancos con proyecciones, al aplicar ácido acético ocurre un acetoblanqueo en la superficie que persiste por algún tiempo.<sup>32</sup> (Figura 14)



**Figura 14.** Condiloma exofítico en el labio posterior del cuello uterino (a) antes y después de aplicar ácido acético al 5%.

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

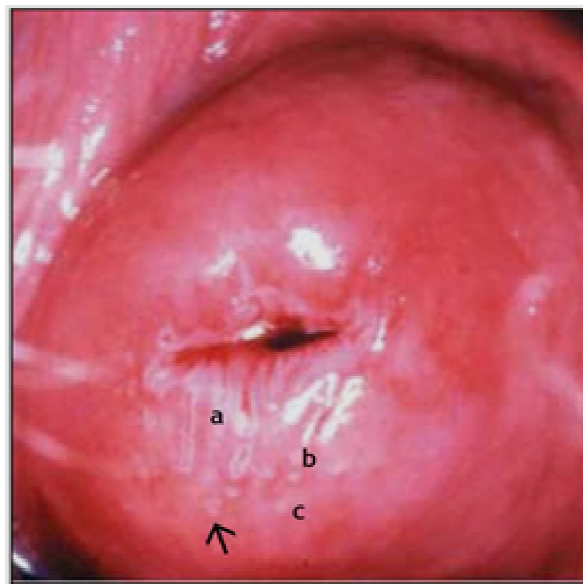
En los casos de leucoplasia o hiperqueratosis, las lesiones aparecen acetoblancas luego de la aplicación de ácido acético debido a la presencia de queratina. Las causas de su existencia son idiopáticas, por irritación crónica por cuerpos extraños o infección por HPV, en estos casos se recomienda tomar una biopsia para descartar NIC de bajo o alto grado y evitar posibles confusiones.<sup>32</sup>



**Figura 15.** Hiperqueratosis (leucoplasia) (a)

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

La metaplasia escamosa se produce en la zona de transformación (ZT), es un proceso normal que consiste en el reemplazo fisiológico del epitelio cilíndrico al exocérnix por un epitelio escamoso neoformado de células de reserva subyacentes a las cilíndricas.<sup>32</sup> El aspecto después de la aplicación de ácido acético se puede ver en la Figura 16.



**Figura 16.** Aspecto tras la aplicación de ácido acético al 4%, lengüetas de metaplasia escamosa que protruyen (a) hacia el orificio cervical externo en el labio inferior y los orificios glandulares (b) tras aplicación de ácido acético al 5%. Algunos orificios están ya cubiertos por epitelio metaplásico (c) y pronto pueden convertirse en quistes de Naboth.

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

### Prueba de Schiller (solución yodoyodurada de Lugol)

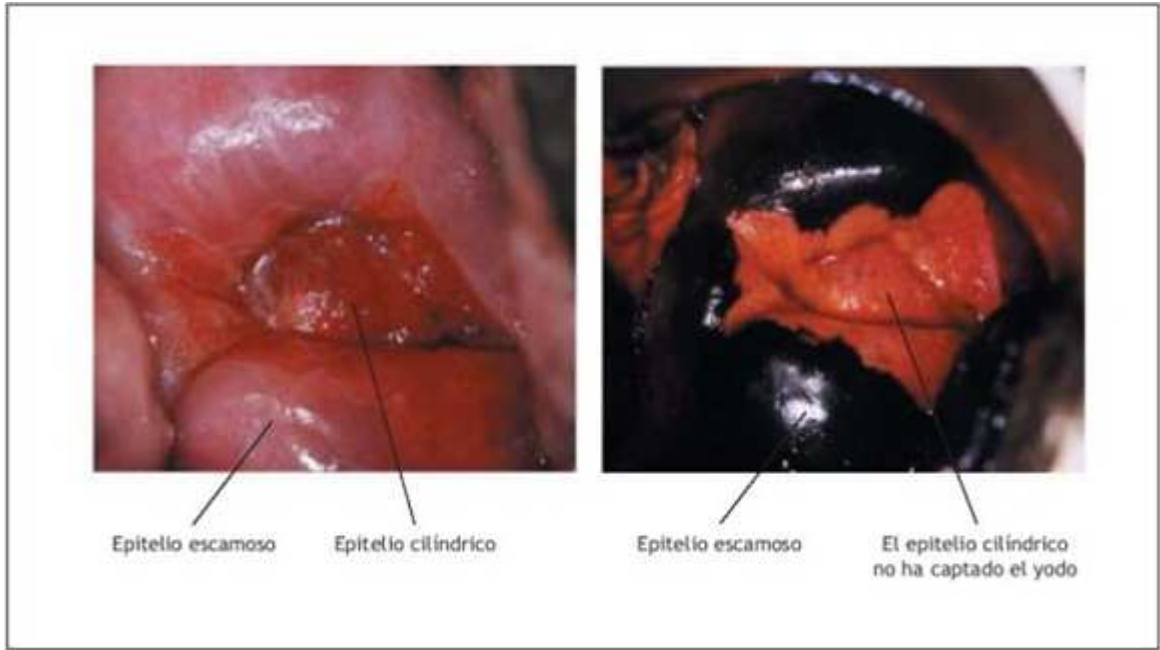
El yodo es glucofílico y la aplicación del mismo da lugar a la captación de yodo por los epitelios que contienen glucógeno, tiñéndose de color castaño caoba o negro, mientras que las zonas que no se tiñen se mantienen claramente incoloras contra un fondo negro o caoba circundante.<sup>32</sup> (Figura 17)

La aplicación de yodo es útil ya que ayuda a identificar las lesiones que se pasaron por alto durante el examen con solución salina y ácido acético, delimita la extensión anatómica de las zonas con mayor precisión y delinea claramente los bordes de la lesión, facilitando la toma de una biopsia adecuada y su posterior tratamiento.<sup>32</sup>

El grado de diferenciación de las células en una lesión preneoplásica determina la cantidad de glucógeno intracelular y por lo tanto la intensidad de la tinción, por esto, en los grados de NIC se va a observar una amplia gama de coloración desde el castaño pálido hasta el amarillo mostaza.<sup>32</sup> (Figuras 18, 19, 20)

En casos de inflamación del epitelio escamoso, hay descamación de las capas de células superficiales e intermedias, estas zonas no se tiñen y se mantienen claramente incoloras.<sup>32</sup>

Los resultados de la prueba de Schiller según los diferentes diagnósticos colposcópicos se pueden ver en el Anexo 1.



**Figura 17.** Cambios de color tras la lugolización

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



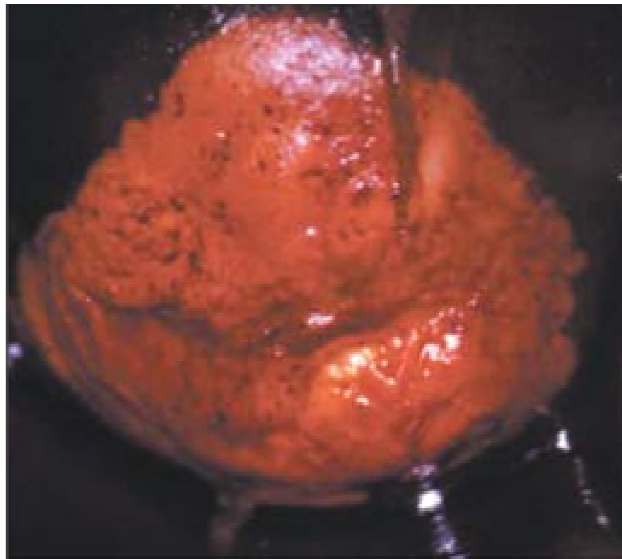
**Figura 18.** Lesión NIC 1 con zona yodonegativa de color amarillo mostaza, de bordes irregulares.

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



**Figura 19.** Zona yodonegativa de color amarillo mostaza en el labio anterior (NIC 2) tras la lugolización

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



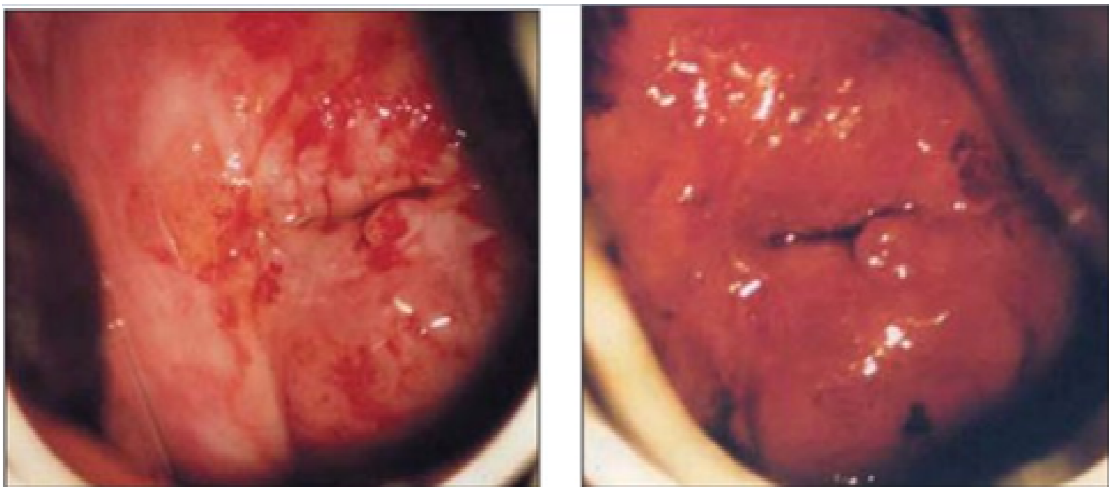
**Figura 20.** Zona yodonegativa densa, de color amarillo azafranado (NIC 3) tras la lugolización. Obsérvese la irregularidad de la superficie.

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



**Figura 21.** Lesiones condilomatosas tras lugolización (no captan el yodo)

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>



**Figura 22.** Carcinoma cervicouterino invasor, (a) contorno superficial irregular, de aspecto “valles y montes”, con vasos atípicos en la zona acetoblanca densa, (b) aspecto tras la lugolización.

Fuente: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

La colposcopia con biopsia dirigida se describe como el método de referencia o el patrón de oro para el diagnóstico de las lesiones cervicouterinas precancerosas (Singer y Monaghan, 2000).<sup>32</sup> La sensibilidad de la colposcopia para diagnosticar la neoplasia

cervical varía de un 87% a un 99%, pero su especificidad es inferior, se halla entre un 23% y un 87% (Mitchell et al., 1998, Bellinson et al., 2001) <sup>32</sup>

En los países en desarrollo se practica la colposcopia en mujeres con anomalías de bajo grado mientras que en los países desarrollados se cita a las mujeres cada 6 meses para repetir el estudio citológico hasta por 2 años y solo se envía a colposcopia a las pacientes con anomalías persistentes o progresivas. <sup>32</sup>

El registro colposcópico y las biopsias tomadas por un colposcopista son indicadores importantes de la gestión de calidad en las clínicas o consultorios de colposcopia. <sup>32</sup>

### **3.3 Pruebas Moleculares**

Debido a que la infección por HPV ha sido identificada como la causa de cáncer cervical, hay un interés en el uso de un test de HPV como un screening primario para este cáncer. <sup>17</sup>

La prevalencia total de HPV a lo largo de los cánceres cervicales en un amplio estudio internacional fue más del 99%, la fracción más alta nunca antes identificada para una causa de cáncer específica. <sup>17</sup>

Muchas infecciones de HPV desaparecen espontáneamente pero si un HPV oncogénico (de alto riesgo) persiste, puede haber una progresión a una lesión preinvasiva cervical de alto grado o cáncer cervical. <sup>17</sup>

Con la tecnología disponible, el test del ADN-HPV es altamente reproducible, fácil de monitorear, proporciona un resultado objetivo y es sustancialmente más sensible que el test citológico en la detección de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. <sup>17</sup>

En un estudio realizado en Norte América, Canadá (Mayrand y colegas) en el que compararon el test de ADN-HPV versus el Pap test para identificar cáncer cervical y sus precursores, encontraron que la sensibilidad del Pap test (55.4%) fue significativamente baja en relación a la sensibilidad del test del ADN-HPV (94.6%). El test de ADN-HPV

tiene, sin embargo, una menor especificidad que el test de citología convencional cervical.<sup>17</sup>

Como conclusión de este estudio se dedujo que con sólo un paso de los test celulares (citología) a los virales (moleculares), junto con educación y vacunación se contribuirá a un control más eficiente del cáncer cervical.<sup>17</sup>

### **3.3.1 PCR y Captura Híbrida**

Las pruebas moleculares son técnicas actualizadas y en las que se basan por el momento los programas de detección de HPV en distintas muestras. Existen dos técnicas que son las más conocidas: La Captura de Híbridos (HC-2) y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), siendo ambas excelentes sistemas con similar eficacia para la detección de ADN-HPV de alto riesgo.<sup>35</sup>

La gran ventaja del método HC-2 es la sensibilidad y especificidad, pero su mayor valor radica en el valor predictivo negativo, de forma que una paciente con una citología negativa y una determinación de HPV negativa, tiene unas posibilidades prácticamente nulas de tener alguna lesión en aquel momento. Este detalle puede utilizarse para elaborar programas de screening combinados e incluso para efectuar controles de calidad de la citología. Al contrario el valor predictivo positivo de la prueba es bajo.<sup>35</sup>

En el estudio ALTS (ASCUS/ LSIL, Triage Study) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), se registra que la determinación de HPV por HC-2 tiene un valor predictivo positivo para NIC 3 del 10% y para NIC 2 del 19.6%. En este sentido, cuando se obtiene un resultado positivo en una muestra lo que se está detectando es un riesgo de tener lesión, pero no necesariamente que la paciente deba tener una lesión en aquel momento.<sup>35</sup>

El método solamente puede aplicarse en muestras obtenidas específicamente para este fin, no es aplicable a otras muestras como orina, o muestras de ano, por la limitación del material obtenido, tampoco puede aplicarse sobre muestras de tejido. El método está aprobado por la FDA.<sup>35</sup>

La sensibilidad de la prueba Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es prácticamente la misma que la de la Captura de Híbridos (HC-2) y su especificidad también, pudiendo perderse algo de especificidad en la manipulación de la muestra. La PCR puede hacerse sobre cualquier muestra, citológica o histológica incluida en parafina o congelada, e incluso en muestras de orina y ano.<sup>35</sup>

Recientemente, se introdujo un esquema para uniformar los criterios diagnósticos entre patólogos y clínicos. Se estableció una categoría denominada ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) que continúa creando confusión entre médicos y pacientes, este es uno de los aspectos en los que pueden ser valiosas las pruebas de ADN de HPV.<sup>36</sup>

El frotis de Papanicolaou pasa por alto el 20% a 30% de las lesiones cervicouterinas. Las pruebas de ADN-HPV permiten con mayor seguridad esclarecer este diagnóstico ya que tienen excelente sensibilidad para detectar posibles alteraciones cervicales no captadas por la colposcopia y citología convencional.<sup>36</sup>

Otra aplicación interesante es la identificación de una infección latente por HPV en la que las lesiones no son discernibles por los métodos tradicionales.<sup>36</sup>

Al considerar tanto los hallazgos colposcópicos como los citológicos y anatomopatológicos en conjunto, la sensibilidad diagnóstica para infección por HPV aumenta. Al comparar los estudios moleculares (PCR) con la citología convencional y biopsia cervical se tiene que la citología presenta una sensibilidad del 51 % una especificidad de 100 % un VPP de 100 %, un VPN de 4 %. En relación con la biopsia cervical, su sensibilidad es de 62 %, la especificidad de 100 %, el VPP de 100 % y el VPN de 5 %.<sup>36</sup>

Debido a esto se concluye que la prueba de PCR conjuntamente con la hibridación molecular, constituyen metodologías útiles y muy sensibles para la detección viral, además de contribuir a esclarecer y confirmar el diagnóstico citológico, particularmente en lesiones intraepiteliales o con atipias. De esta forma se identificarán las lesiones adecuadas para tratamiento conservador y la detección de precursores graves del cáncer lo cual conduciría a una terapia más sensible y eficaz de las patologías cervicouterinas.<sup>36</sup>

### **3.4 Algoritmos de diagnóstico**

Según las Guías de Consenso 2006 para el manejo de mujeres con resultados anormales en pruebas de tamizaje del cáncer cervicouterino del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), se proponen varias recomendaciones basadas en conferencias y guías con soporte en evidencia obtenida de literatura, discusiones y revisiones aprobadas por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) conjuntamente con las sociedades profesionales y organizaciones federales e internacionales.<sup>19</sup>

En la Tabla 1, las letras A hasta la letra E indican la eficacia de recomendación a favor o en contra del uso de una opción en particular dadas en la explicación de los algoritmos de diagnóstico.<sup>19</sup>

Los números romanos I-III se usan para indicar la “calidad de la evidencia” para una recomendación.<sup>19</sup>

Los siguientes algoritmos son guías de indicaciones basadas en estudios clínicos con ensayos validados para pruebas de HPV.<sup>19</sup>

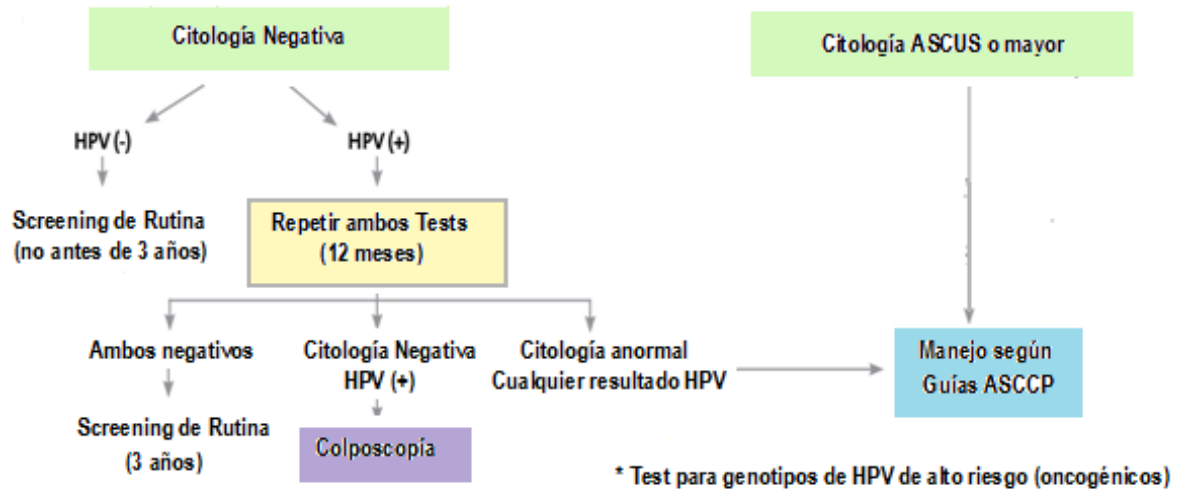
Es importante saber que estas guías están enfocadas para genotipos de HPV de alto riesgo (oncogénicos) ya que los genotipos de HPV de bajo riesgo (no oncogénicos) no tienen un rol en la evaluación de mujeres con resultados cervicales anormales.<sup>19</sup>

<b>EFICACIA DE LA RECOMENDACIÓN</b>	
<b>A</b>	Buena evidencia para el beneficio clínico eficaz y sustancial, se recomienda su uso.
<b>B</b>	Evidencia moderada para la eficacia o sólo se apoya su recomendación para beneficio clínico limitado.
<b>C</b>	La eficacia de la evidencia es insuficiente para apoyar una recomendación a favor o en contra de su uso, pero las recomendaciones pueden ser hechas en otros casos.
<b>D</b>	Evidencia moderada por falta de eficacia o por resultados adversos compatibles con una recomendación en contra de su uso.
<b>E</b>	Buena evidencia para falta de eficacia o por resultados adversos compatibles con una recomendación en contra de su uso.
<b>CALIDAD DE LA EVIDENCIA</b>	
<b>I</b>	Evidencia de al menos 1 ensayo aleatorio controlado.
<b>II</b>	Evidencia de al menos un ensayo clínico sin asignación al azar, de cohortes o estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro) o de múltiples estudios de tiempo o resultados dramáticos de experimentos no controlados.
<b>III</b>	Evidencia de opiniones de respetadas autoridades basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos, o informes de comités de expertos.

**Tabla 1.** Rating de recomendaciones

Fuente: 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2007, Págs. 346-355

**Uso del Test ADN-HPV\* como complemento a la Citología para el Screening del  
Cáncer Cervical en mujeres de 30 años y mayores**



**Cuadro 1.** Uso del Test ADN-HPV\* como complemento a la Citología para el Screening del Cáncer Cervical en mujeres de 30 años y mayores

Fuente: Copyright 2006, 2007. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. [www.asccp.org](http://www.asccp.org)

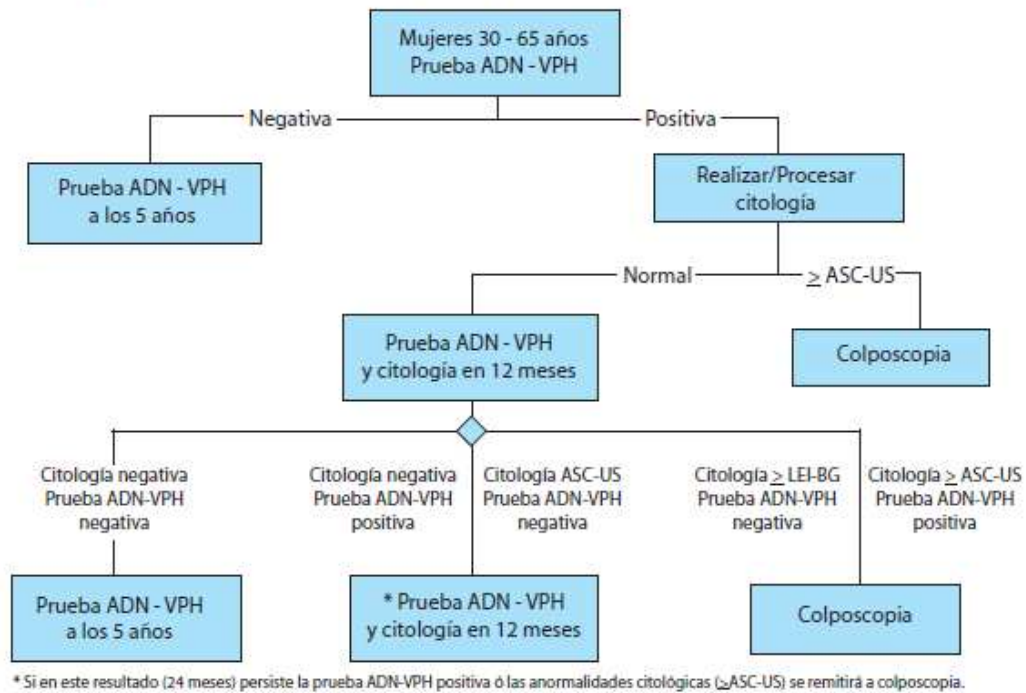
**Recomendaciones para las mujeres con diferentes combinaciones de resultados.**

Para las mujeres de 30 años y mayores que tienen un resultado de citología "negativo para lesión intraepitelial o malignidad", pero un resultado positivo para el HPV, se prefiere repetir la citología y la prueba de HPV a los 12 meses. (BII)

Si en la repetición de las pruebas, se detecta HPV, se recomienda la colposcopia. (AII)

Se encontró que las mujeres que tienen un resultado anormal en la repetición de la citología o ASCUS, deben ser manejadas de acuerdo con las Guías de Consenso 2006, es decir, deben ser enviadas a colposcopia. (AII) <sup>19</sup>

### Algoritmo para tamización con prueba ADN-VPH



### Cuadro 2. Algoritmo para tamización con prueba ADN-HPV

Fuente: Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá, INC, 2007

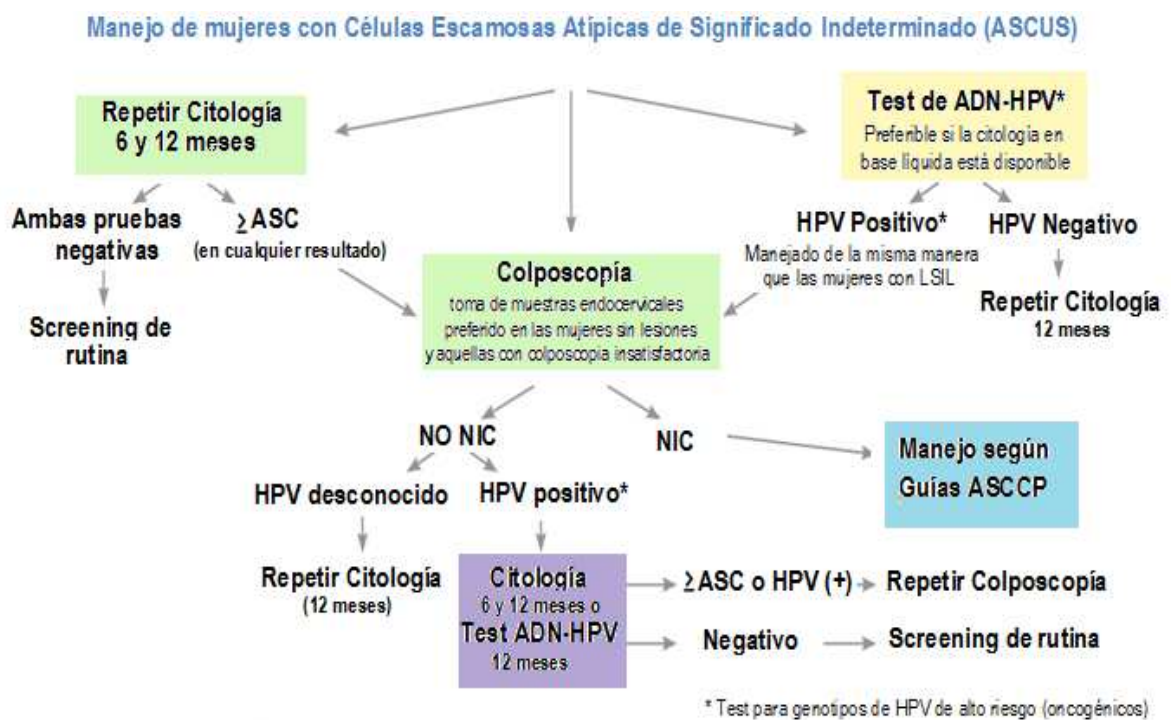
### Prueba de ADN- HPV para Screening

En estudios de screening en América del Norte y Europa, la combinación de sensibilidad y especificidad de la prueba de HPV para la detección de NIC 2 o mayor en las mujeres de 35 años de edad y mayores, es del 95% y 93% respectivamente. La combinación de la prueba de HPV y citología tienen una sensibilidad significativamente mayor que la de cualquiera de las pruebas realizadas por sí solas, con un valor predictivo negativo de 99-100%.<sup>19</sup>

Se ha determinado que las mujeres que son negativas tanto por citología y la prueba del HPV tienen el riesgo de tener NIC 2 o mayor, en una probabilidad menor de 1 en 1.000 casos y estudios de seguimiento han demostrado que el riesgo de desarrollar NIC 3 durante un periodo de 10 años es muy bajo.<sup>19</sup>

Es importante señalar que incluso en mujeres de 30 años de edad y mayores, la mayoría de las mujeres HPV positivas se convierten en HPV negativas durante el seguimiento, en un estudio prospectivo de Francia el 60% de mujeres HPV positivas se convirtieron en HPV negativas después de un seguimiento de 6 meses.<sup>19</sup>

En base a estas consideraciones, el seguimiento con la repetición de la citología y la prueba del HPV a los 12 meses parece ser el mejor enfoque para el manejo de mujeres con citología negativa y HPV positivo. Las mujeres que en la repetición de la prueba persistentemente son HPV positivo deben someterse a una colposcopia, mientras que las mujeres que son negativas en ambas pruebas pueden someterse a un re-screening en 5 años.<sup>19</sup>



**Cuadro 3.** Manejo de mujeres con Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS)

Fuente: Copyright 2006, 2007. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. All rights reserved. [www.asccp.org](http://www.asccp.org)

## **Manejo Recomendado para las mujeres con ASCUS**

Un programa con la prueba de ADN para genotipos de HPV de alto riesgo (oncogénicos), citología cervical repetida, o colposcopia, son todos métodos aceptables para el manejo de mujeres sobre los 20 años de edad con ASCUS. (AI)

Las mujeres con ASCUS que son ADN-HPV negativas, pueden continuar su screening con la repetición de la citología a los 12 meses. (BII) Las mujeres que son ADN-HPV positivas, deben ser manejadas de la misma manera que las mujeres con LSIL y deben ser referidas a colposcopia. (AII) La toma de muestras endocervicales se prefieren en mujeres en las cuales no se han identificado lesiones (BII) y en aquellas con una colposcopia insatisfactoria (AII) <sup>19</sup>

Las opciones de manejo aceptables post-colposcopia en mujeres con ASCUS que son HPV positivas, pero que la NIC no ha sido identificado en ellas, deben realizarse la prueba de ADN-HPV a los 12 meses o repetir una citología a los 6 y 12 meses. (BII) Se recomienda que la prueba de ADN-HPV no debe ser realizada en intervalos menores a 12 meses. (EIII)

Cuando un programa de citologías repetidas es usado para el manejo de mujeres con ASCUS, se recomienda que se realice la citología con intervalos de 6 meses hasta que se obtengan 2 resultados consecutivos de “Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad” (AII) <sup>19</sup>

## CAPÍTULO IV

### 4. PROCEDIMIENTO – MARCO METODOLÓGICO

#### 4.1 Tipo de estudio

El estudio realizado es de tipo Observacional - Longitudinal en el que se correlacionó la colposcopia con la prueba molecular AMPLICOR HPV test para el diagnóstico del virus del papiloma humano (HPV) en mujeres de 25 a 50 años que acuden a la consulta de colposcopia en la Maternidad Isidro Ayora, Servicio de Ginecología, durante los meses de Julio a Diciembre del año 2009.

Las muestras fueron representativas, tomadas y transportadas correctamente al Laboratorio, con un número de 90 especímenes.

#### Cálculo de Muestra

$$n = \frac{z^2 pq}{c^2}$$

$$n = \frac{(1,96)^2(0.50)(1-0.50)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{0.9604}{0.0025}$$

$$n = 384.16$$

$$n' = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}}$$

$$n' = \frac{384.16}{1 + \frac{384.16}{90}}$$

$$n' = \frac{384.16}{4.2795}$$

En donde:

n = tamaño de la muestra  
z = grado de confianza al 95%  
p = prevalencia  
q = (1 - prevalencia)  
c = error máximo permitido

En donde:

n' = muestra reducida si se conoce N  
n = muestra obtenida  
N = Población

$$n' = 89.76 \sim \underline{\underline{90 \text{ pacientes}}}$$

Se calculó el tamaño de la muestra utilizando como prevalencia 50%, la cual se utiliza para conocer la máxima  $n$ , cuyo resultado dio 384.16 pacientes, posteriormente se calculó la muestra reducida según la población del estudio (promedio de 90 pacientes que acuden a colposcopia en 6 meses a la maternidad Isidro Ayora), cuyo resultado dio 90 pacientes.

A cada paciente se le entregó un consentimiento informado con el fin de que sepa del tema, beneficios del mismo y el procedimiento a realizar para que acepte o no los exámenes consiguientes.

Al aceptar, la paciente pasó a la camilla, después de colocar el espejo vaginal, la ginecóloga procedió a la toma de muestra de las células cervicales por medio de un cepillo (citobrush), después se colocó la muestra en el medio para citología en fase líquida (CFL) PreservCyt (vial de líquido ThinPrep para Papanicolaou) de Cytoc Corporation, el cual ha sido validado para uso con la prueba AMPLICOR HPV.

Las muestras de células cervicales se transportaron a una temperatura comprendida entre 2 y 30°C, al Laboratorio Net-Lab para ser analizadas.

## 4.2 Operacionalización de la investigación

Variable	Concepto	Indicador	Escala
<b>Edad</b>	Días de vida de un individuo	Años	25-50
<b>Sexo</b>	Diferencia física constitutiva natural del hombre y de la mujer dada por los componentes biológicos y anatómicos	Femenino	Femenino
<b>HPV</b>	Virus del Papiloma Humano, es un agente causal del cáncer de cérvix.	Papanicolaou  Colposcopia  Pruebas moleculares	Detección de cambios celulares que identifiquen una posible transformación maligna.  Presencia de lesiones en el cuello uterino.  Presencia de genotipos de HPV de alto riesgo indicadores de malignidad.
<b>Colposcopia</b>	Examen visual especializado del cérvix, la vagina, y algunas veces de los labios vaginales externos o la vulva.	Colposcopio	Vasos sanguíneos: normales o anormales. Prueba de ácido acético al 5% → (+) o (-) Prueba de Schiller → (+) o (-)
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa	Absorbancia leída a 450nm	HPV $\geq 0.20$ y $\beta$ globina cualquiera → Se detectó HPV de alto riesgo  HPV $<0.20$ y $\beta$ globina $\geq 0.20$ → no se ha detectó HPV de alto riesgo  HPV $<0.20$ y $\beta$ globina $<0.20$ → resultado inválido

## **4.3 Técnicas**

### **4.3.1 Tipo de Prueba**

En este estudio se realizaron dos tipos de pruebas en cada una de las muestras, la colposcópica realizada por la Ginecóloga al momento del examen y la prueba molecular analizada posteriormente en el laboratorio Net-Lab.

La prueba empleada fue Amplicor ® HPV Test de ROCHE, el cual es un test cualitativo *in vitro* para la detección del Virus del Papiloma Humano en especímenes clínicos.<sup>15</sup>

El test utiliza la amplificación del DNA mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección de los genotipos de HPV de alto riesgo (HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 en células cervicales recogidas en medios líquidos.<sup>15</sup>

#### **4.3.1.1 Principios del Procedimiento**

Amplicor ® Test del HPV se basa en cuatro procesos principales: preparación de la muestra; amplificación mediante PCR del ADN del HPV utilizando primers específicos complementarios, hibridación de los productos amplificados a sondas de oligonucleótidos y la detección de los productos amplificados fijados a las sondas por determinación colorimétrica.<sup>15</sup>

Amplicor ® HPV Test permite la amplificación simultánea mediante PCR del ADN objetivo del HPV y del ADN de la  $\beta$ -globina (control celular). El reactivo Master Mix contiene pares de primers para ADN de 13 genotipos de HPV de alto riesgo y para ADN de  $\beta$ -globina. La detección del ADN amplificado (amplicón) se realiza mediante sondas de oligonucleótidos que permiten la identificación independiente del amplicón de HPV y el amplicón de la  $\beta$ -globina.<sup>15</sup>

### 4.3.1.2 Interpretación de los Resultados

Para una corrida válida, los resultados se interpretan como sigue:

<b>Resultado HPV A450</b>	<b>Resultado <math>\beta</math>-globina A450</b>	<b>Interpretación</b>
< 0.20	$\geq 0.20$	<b>DNA de HPV de alto riesgo no detectado.</b> Un resultado negativo no excluye la presencia de una infección por HPV porque el resultado depende de una recolección adecuada de la muestra, ausencia de inhibidores y DNA suficiente para ser detectado.
< 0.20	< 0.20	<b>Resultado inválido.</b> DNA de HPV, si está presente, no puede ser detectado. Procesar otra alícuota del espécimen original y repetir el test. Si el espécimen original no está disponible, debe ser recolectada una nueva muestra.
$\geq 0.20$	cualquiera	<b>DNA de HPV de alto riesgo detectado.</b> El espécimen es positivo para la presencia de DNA de HPV de alto riesgo.

**Tabla 2.** Interpretación de los Resultados AMPLICOR-HPV Test

Fuente: ROCHE Molecular Systems, AMPLICOR Human Papiloma Virus (HPV) Test for In Vitro Diagnostic Use, ROCHE Diagnostics, USA, 2008.

### 4.3.1.3 Control de Calidad

Con cada lote de hasta 24 muestras se deben procesar al menos una réplica del control AMPLICOR HPV (-) y una réplica del control AMPLICOR HPV (+).<sup>15</sup>

#### Control Negativo:

Ambos valores de  $A_{450}$  correspondientes al HPV y la  $\beta$ -globina obtenidos para el control AMPLICOR HPV (-) deben ser inferiores a 0,20  $A_{450}$ . Si cualquiera de esos valores es igual o superior a 0,20  $A_{450}$ , la serie no es válida y debe repetirse todo el procedimiento de prueba.<sup>15</sup>

### Control Positivo:

Ambos valores de  $A_{450}$  correspondientes al HPV y la  $\beta$ -globina obtenidos para el control AMPLICOR HPV (+) deben ser iguales o superiores a 1,0  $A_{450}$ . Si cualquiera de esos valores es inferior a 1,0  $A_{450}$ , la serie no es válida y debe repetirse todo el procedimiento de prueba (preparación de la muestra, amplificación y detección).<sup>15</sup>

#### **4.3.1.4 Evaluación del rendimiento**

##### A. Límite de detección e inclusividad de genotipos

Todos los genotipos se detectan con una tasa de positividad del 100% a 480 copias/ml.<sup>15</sup>

Un resultado negativo para el test de HPV tiene un valor predictivo negativo del 99,8% - 100%.<sup>15</sup>

##### B. Reproducibilidad

La reproducibilidad se evaluó con tres lotes de reactivos y dos operadores durante 15 días, cada miembro del panel se ensayo por triplicado en cada serie. Todas las réplicas a todas las concentraciones ensayadas fueron positivas.<sup>15</sup>

##### C. Especificidad analítica

Los resultados indicaron que la prueba AMPLICOR HPV no presenta reactividad cruzada con una serie de virus, bacterias, protozoos, levaduras y HPV de “bajo riesgo” que pudieran estar presentes en muestras procedentes de cuellos uterino.<sup>15</sup>

##### D. Sensibilidad y especificidad

La prueba AMPLICOR HPV tiene una alta sensibilidad: 96,1% y una elevada especificidad: 95,6%.<sup>15</sup>

#### 4.4 Estadística

A continuación se puede ver el esquema de Neyman – Pearson, en el cual se valora la capacidad predictiva de las dos pruebas diagnósticas empleadas, la colposcopia y la PCR. Mediante esta tabla de contingencia y medida de asociación se puede realizar la correlación de los datos obtenidos a partir de un resultado dicotómico (positivo o negativo).

En este estudio se tomó a la prueba molecular PCR como el Gold Estándar en relación a la colposcopia, ya que esta técnica presenta una máxima fiabilidad diagnóstica, alta sensibilidad (96.1%) y elevada especificidad (95.6%) <sup>15</sup> a diferencia de la colposcopia cuya sensibilidad para diagnosticar la neoplasia cervical varía de un 87% a un 99% y su especificidad se halla entre un 23% y un 87%. (Mitchell et al., 1998, Belinson et al., 2001).

	Estado real de la característica evaluada (PCR)		$\Sigma$
	Presente (Enfermo)	Ausente (Sano)	
Resultado de la Prueba (COLPOSCOPIA) (+)	VP = 15	FP = 20	TP = 35
(-)	FN = 10	VN = 45	TN = 55
$\Sigma$	TE = 25	TS = 65	N = 90

VP = verdaderos positivos. FP = falsos positivos. TP = total positivos. FN = falsos negativos. VN = verdaderos negativos. TN = total negativos. TE = total enfermos. TS = total sanos.

**Tabla 3.** Tabla de Neyman Pearson

## Validez

### **Sensibilidad (S)**

$$S = \frac{VP}{TE} * 100$$

$$S = \frac{15}{25} * 100$$

$$S = 60\%$$

La probabilidad de diagnosticar mediante colposcopia como positivo a un paciente cuando en realidad tiene el virus del HPV fue del 60%. La sensibilidad obtenida es muy baja ya que lo ideal sería de un 95%.

### **Especificidad (E)**

$$E = \frac{VN}{TS} * 100$$

$$E = \frac{45}{65} * 100$$

$$E = 69.23\%$$

La probabilidad de diagnosticar como negativo mediante colposcopia a un paciente que realmente está sano es de 69.23%. La especificidad del método utilizado es baja al igual que la sensibilidad.

### **Proporción de Falsos Positivos (PFP)**

$$PFP = \frac{FP}{(FP+VN)} * 100$$

$$PFP = \frac{20}{65} * 100$$

$$PFP = 30.76\%$$

### **Proporción de Falsos Negativos (PFN):**

$$PFN = \frac{FN}{(FN+VP)} * 100$$

$$PFN = \frac{10}{25} * 100$$

$$PFN = 40\%$$

### **Eficiencia o exactitud (EF)**

$$EF = \frac{VP+VN}{N} * 100$$

$$EF = \frac{15+45}{90} * 100$$

$$EF = 66.66\%$$

La exactitud de la colposcopia fue del 66.66%, la cual es el rendimiento de la prueba para diagnosticar y corresponde a la probabilidad de clasificación correcta de la prueba. La exactitud no fue muy buena debido a que la colposcopia al ser un método visual va a tener un rango de inexactitud variable.

### **Seguridad**

#### **Valor predictivo de un resultado positivo (VPP)**

$$VPP = \frac{VP}{TP} * 100$$

$$VPP = \frac{15}{35} * 100$$

$$VPP = 42.85\%$$

La capacidad de la prueba colposcópica para detectar enfermos (pacientes con HPV) entre todos aquellos cuyo resultado dio positivo fue de 42.85%.

#### **Valor predictivo de un resultado negativo (VPN)**

$$VPN = \frac{VN}{TN} * 100$$

$$VPN = \frac{45}{55} * 100$$

$$VPN = 81.81\%$$

La capacidad de la prueba colposcópica para detectar sanos (pacientes sin HPV) entre todos aquellos cuyo resultado dio negativo fue de 81.81%.

## **Razón de probabilidades o verosimilitudes (Likelihood Ratio)**

### **Razón de verosimilitudes positivo (LR+)**

$$LR+ = \frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$$

$$LR+ = \frac{0.60\%}{1 - 0.692\%}$$

$$LR+ = 1.95$$

El LR (+) indica que 1.95 veces es más probable que la prueba diagnostique positivo en un paciente enfermo que en otro sujeto sano.

### **Razón de verosimilitudes negativo (LR-)**

$$LR- = \frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$$

$$LR- = \frac{1 - 0.60\%}{0.692\%}$$

$$LR- = 0.58$$

El LR (-) indica que 0.58 veces aumenta la probabilidad de diagnosticar un resultado negativo en un paciente que tenga HPV, que en uno que no lo tenga.

## CAPÍTULO V

### 5. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El virus del Papiloma Humano se considera el agente etiológico causante de cáncer de cérvix a nivel mundial, por lo tanto en este estudio se procedió a correlacionar los resultados colposcópicos con los obtenidos mediante PCR con el fin de poder incluir la prueba molecular a futuro en el seguimiento de cada paciente para evitar colposcopías innecesarias, detectar el virus a tiempo, evitar el cáncer cervical y gastos adicionales.

En los resultados obtenidos en el estudio se obtuvo una correlación entre la colposcopia y el PCR con 15 resultados positivos en ambas pruebas y 45 resultados negativos. Sin embargo, no hubo correlación en los resultados restantes ya que hubo la presencia de 20 casos falsos positivos y 10 casos falsos negativos.

-Los 20 casos de las pacientes que dieron un resultado falso positivo (PCR negativo y colposcopia positiva), puede deberse a una confusión en el momento de la visualización de la lesión acetoblanca ya que la presencia del acetoblanqueo no es exclusiva del NIC y el cáncer en estadios iniciales, también se observa en otras situaciones en las cuales hay más proteína nuclear, como en la metaplasia escamosa inmadura, el epitelio que está en regeneración y cicatrización (asociado con inflamación), la leucoplasia (hiperqueratosis) y el condiloma.

Otra razón de esta falta de correlación, puede deberse a la presencia de uno o varios genotipos de HPV de bajo riesgo que no fueron detectados por la prueba AMPLICOR ADN-HPV, ya que ésta detecta únicamente los genotipos de alto riesgo.

En estos casos se puede ver la importancia de la realización de la prueba molecular y que la colposcopia fue innecesaria, pudiendo ahorrar tiempo y dinero a la paciente en la ejecución de una sola prueba que sea más sensible y certera como es la PCR.

-En los 10 casos falsos negativos (PCR positivo y colposcopia negativa), las razones son la baja sensibilidad que tiene la colposcopia o la presencia de un genotipo de HPV de alto riesgo que no evidenció lesión.

La explicación de este caso se puede fundamentar en los resultados obtenidos en un estudio en Suecia, en el cual se encontró que las mujeres con infección viral persistente con el mismo tipo de HPV de alto riesgo que presenta hallazgos colposcópicos normales, al igual que hallazgos histopatológicos normales en biopsias ciegas, fueron de alto riesgo para el grado 2 o 3 de neoplasia cervical intraepitelial o cáncer durante varios años después de la colposcopia inicial. Parece que algunas lesiones de alto grado se desarrollan sin ningún tipo de lesiones precursoras detectables, incluso cuando han sido evaluadas por un protocolo de colposcopia ampliada.<sup>14</sup>

Con estos 10 resultados falsos negativos, se explica la importancia de realizar la prueba molecular para detectar tempranamente al virus y evitar un cáncer posterior.

## CONCLUSIONES

Como conclusión de todo este estudio se recomienda implementar la prueba molecular en las pacientes de la Maternidad Isidro Ayora antes de que acudan al servicio de colposcopia, de esta manera se evitarán colposcopías innecesarias, tiempo, dinero y se logrará tener un resultado más exacto y sensible que podrá evitar un cáncer o un problema grave a futuro.

Se concluye además que la colposcopia tiene varios inconvenientes para muchas mujeres, como son: espera larga para obtener un turno, el proceso puede ser vergonzoso o culturalmente inaceptable para algunas mujeres al igual que la preocupación de la presencia de género masculino en el proceso, el dolor en el transcurso del examen y el tiempo que este conlleva.

Con la introducción de la prueba molecular conjuntamente con educación y vacunación se contribuirá a un control más eficiente del cáncer cervical y a su vez motivará a las mujeres con un resultado de ADN-HPV positivo que no se han realizado un Pap test entrar a un screening.

Estudios previos han demostrado la utilidad de la prueba del ADN-HPV como una prueba complementaria a la citología en el screening primario, ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) y recomendada para mujeres  $\geq 30$  años.

En Estados Unidos, el test de ADN-HPV ha sido aprobado como un “test triage”, es decir, un método de selección y clasificación, para mujeres con una citología de ASCUS con el fin de determinar quien necesita un manejo clínico adicional como por ejemplo, una evaluación colposcópica, y a su vez como un test de screening adjunto a la citología para mujeres  $\geq$  de 30 años.<sup>19</sup>

Otros usos como el seguimiento post-colposcopia y post-tratamiento han sido recientemente aceptados por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical.<sup>19</sup>

## RECOMENDACIONES

Debido a que el Virus del Papiloma Humano (HPV), incrementa cada día más, y causa mucho daño en las mujeres infectadas, se recomienda introducir la prueba molecular, ADN-HPV en el triage de cada paciente con el fin de detectar a tiempo la presencia del virus y realizar el tratamiento y cuidado médico necesario, tratar las lesiones a tiempo y evitar un cáncer cervical.

Indiscutiblemente el costo de la prueba molecular es mayor que el costo de la colposcopia, sin embargo en base a un estudio realizado en Colombia, país vecino y muy parecido al nuestro, se dedujo que cuando exista la posibilidad de porcentajes bajos en la participación de las pacientes o altas probabilidades de pérdidas en el seguimiento, la realización de la prueba ADN-HPV cada 5 años es la estrategia de mayor costo-efectividad para evitar este cáncer.<sup>10</sup>

La recomendación de la aplicación de esta nueva tecnología en nuestro país es de gran validez, sin embargo, sería necesario un estudio económico tomando en consideración el aporte del gobierno para el campo de la salud pública con el fin de determinar la posibilidad de aplicación en nuestro medio dada la limitada disponibilidad de recursos existentes.

El éxito de las vacunas contra HPV abren una nueva era para la prevención del cáncer cervical, sin embargo, la vacunación no debe eliminar el screening debido a que la vacuna solo está dirigida a cuatro genotipos de HPV. A su vez, sería recomendable realizar un estudio nacional de genotipificación del HPV con la finalidad de conocer los genotipos prevalentes en nuestra población y así poder establecer que tan efectiva es la vacuna Gardasil en las mujeres del Ecuador.

Igualmente se recomienda el test de ADN-HPV para evaluar pacientes con un diagnóstico citológico de ASCUS, para un seguimiento de mujeres con lesiones de alto grado y para monitorear mujeres vacunadas recientemente.<sup>9</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### *Libros:*

1. Gartner, Leslie P y Hiatt, James L, Texto Atlas de Histología, México, MacGraw-Hill Interamericana, Segunda edición, 2002.
2. Hidalgo Rojas, Ramiro; Cornejo Proaño, Francisco y colaboradores, Bases Diagnósticas en Oncología, Quito, SOLCA Núcleo de Quito, 2000.

### *Insertos:*

3. Algorithms Cytologicals. Copyright 2006, 2007, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.
4. Algorithms Cytologicals. Copyright 2004 - 2009, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.
5. Anexos, Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino, Instituto Nacional de Cancerología.
6. Dannecker, U. Siebert, C. J. Thaler, D. Kiermeir, H. Hepp & P. Hillemanns, Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics, *Annals of Oncology*, Págs. 863–869, European Society for Medical Oncology © 2004.
7. De Alba Israel, Hoda Anton-Culver, F. Allan Hubbell, Argyrios Ziogas, James R. Hess, America Bracho, Caleb Arias, and Alberto Manetta, Self-Sampling for Human Papillomavirus in a Community Setting: Feasibility in Hispanic Women, American Association for Cancer Research, 2008.
8. Galgano Mary T., MD,<sup>1</sup> Philip E. Castle, PhD, MPH,<sup>2</sup> Mark H. Stoler, MD,<sup>1</sup> Diane Solomon, MD,<sup>3</sup> and Mark Schiffman, MD, MPH<sup>2</sup>, Can HPV-16 Genotyping Provide a Benchmark for Cervical Biopsy Specimen Interpretation © American Society for Clinical Pathology, *Am J Clin Pathol* 2008; 130:65-70.
9. Gravitt Patti E., Mark Schiffman, Diane Solomon, Cosette M. Wheeler, and Philip E. Castle, A Comparison of Linear Array and Hybrid Capture 2 for Detection of Carcinogenic Human Papillomavirus and Cervical Precancer in ASCUS-LSIL Triage Study, Copyright D, American Association for Cancer Research, 2008.

10. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones para la tamización de neoplasias del cuello uterino en mujeres sin antecedentes de patología cervical (preinvasora o invasora) en Colombia. Bogotá, INC, 2007.
11. Instituto Nacional de Cancerología (INC), Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con citología reportada con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) en Colombia. Bogotá: INC; 2007.
12. Luciani Silvana, Winkler Jennifer, Prevención del cáncer cervicouterino en el Perú: lecciones aprendidas del proyecto demostrativo tamizaje y tratamiento inmediato (TATI) de las lesiones cervicouterinas. Washington: PAHO; 2006
13. Mayrand, Marie-Helene M.D., Eliane Duarte-Franco, M.D., Isabel Rodriguez, M.D., Stephen D. Walter, Ph.D., James Hanley, Ph.D, Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer, Massachusetts Medical Society ©, 2007.
14. Pontus Naucler, M.D., Ph.D., Walter Ryd, M.D., Sven Törnberg, M.D., Ph.D., Anders Strand, M.D., Ph.D., Göran Wadell, Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer, Massachusetts Medical Society ©, 2007.
15. ROCHE Molecular Systems, AMPLICOR Human Papiloma Virus (HPV) Test for In Vitro Diagnostic Use, ROCHE Diagnostics, USA, 2008.
16. ROCHE Molecular Systems, LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test for In Vitro Diagnostic Use, ROCHE Diagnostics USA, 2008.
17. Runowicz Carolyn D, M.D, Molecular Screening for Cervical Cancer Time to Give up Pap Tests, Massachusetts Medical Society © 2007.
18. Vijayaraghavan Arthi , Molly Efrusy, Gerhard Lindeque, Greta Dreyer, Christopher Santos, Cost effectiveness of high-risk HPV DNA testing for cervical cancer screening in South Africa, Gynecologic Oncology, 2009.
19. Wright Thomas C. Jr, L. Stewart Massad, Charles J. Dunton, Mark Spitzer, Edward J. Wilkinson, Diane Solomon, 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Abnormal Cervical Cancer Screening Tests, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2007, Págs. 346-355

**Revistas:**

20. Castle Philip E., Diane Solomon, Cosette M. Wheeler, Patti E. Gravitt, Sholom Wacholder, and Mark Schiffman, “Human Papillomavirus Genotype Specificity of Hybrid Capture 2”, Journal Of Clinical Microbiology, No. 8, Vol. 46, p. 2595–2604, (Aug. 2008), American Society for Microbiology, 2008.
21. Cortés Gutiérrez, Elva I. y Leal Garza, Carlos H. “Papilomavirus Humano, Biología Molecular Y Patogénesis”, Revista de Salud Pública y Nutrición (RESPYN), No. 2, Vol 2 (Abril-Junio 2001), México, 2001.
22. Michelle J. Khan , Philip E. Castle , Attila T. Lorincz , Sholom Wacholder , Mark Sherman , David R. Scott , Brenda B. Rush , Andrew G. Glass , Mark Schiffman, “The Elevated 10-Year Risk of Cervical Precancer and Cancer in Women With Human Papillomavirus (HPV) Type 16 or 18 and the Possible Utility of Type-Specific HPV Testing in Clinical Practice”, Journal of the National Cancer Institute, No. 14, Vol. 97, (20July 2005), 2005.
23. Sandri Maria Teresa, Daniela Riggio, Michela Salvatici, Rita Passerini, Laura Zorzino, Sara Boveri, Davide Radice, Noemi Spolti, and Mario Sideri, “Typing of Human Papillomavirus in Women With Cervical Lesions: Prevalence and Distribution of Different Genotypes”, Journal of Medical Virology , Vol. 81 p. 271–277, 2009.
24. Sankaranarayanan Rengaswamy, M.D., Bhagwan M. Nene, M.D., F.R.C.P., Surendra S. Shastri, M.D.,Kasturi Jayant, M.Sc., Richard Muwonge, Ph.D., Atul M. Budukh, Ph.D., Sanjay Hingmire, B.Sc., Sylla G. Malvi, M.Sc., Ph.D., Ranjit Thorat, B.Sc., “HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India”, The New England Journal Medical 2009; vol, 360, p.1385-94. (2009), Massachusetts Medical Society, 2009.
25. Sawaya George F., M.D., Adalsteinn D. B Rown , A.B., A. Eugene W Ashington , M.D., And Alan M. Garber , M.D., Ph .D, “Current Approaches To Cervical – Cancer Screening”, The New England Journal Medical, No. 21, Vol. 344, (24 May2001), England, 2001
26. Szarewski Anne, Louise Cadman, SusanMallett, Janet Austin, Philip Londesborough, JoWaller, JaneWardle, Douglas G Altman and Jack Cuzick, “Human papillomavirus testing by self-sampling: assessment of accuracy in an unsupervised clinical setting”, Journal of Medical Screening, Number 1, Volume 14, 2007.

**Internet:**

27. American Cancer Society, Dunne EF, Unger ER, Garland SM, Koutsky LA, Virus del papiloma humano genital (VPH). Internet. [www.cdc.gov/STD/Spanish/STDFact-HPV-s.htm](http://www.cdc.gov/STD/Spanish/STDFact-HPV-s.htm). Acceso: (23-10-09)
28. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Información básica sobre el cáncer de cuello uterino, Internet. [www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic\\_info/](http://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/). Acceso: (27-10-09)
29. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para los médicos. Internet. [www.cdc.gov/std/HPV/common-clinicians/sp/ClinicianBro-Sp-fp.pdf](http://www.cdc.gov/std/HPV/common-clinicians/sp/ClinicianBro-Sp-fp.pdf). Acceso: (5-11-09)
30. Sociedad Americana para Colposcopia y Patología Cervical, La Colposcopia. Internet. [www.asccp.org/pdfs/patient\\_edu/spanish/colposcopy.pdf](http://www.asccp.org/pdfs/patient_edu/spanish/colposcopy.pdf) Acceso: (06-11-09)
31. Sociedad Americana para Colposcopia y Patología Cervical, El examen o prueba de Papanicolaou. Internet. [www.asccp.org/pdfs/patient\\_edu/spanish/pap\\_smear.pdf](http://www.asccp.org/pdfs/patient_edu/spanish/pap_smear.pdf). Acceso: (06-11-09)
32. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes ISBN 92 832 0413 1. Internet. <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>. Acceso: (02-03-10)
33. Factores de riesgo que pronostican el hallazgo de citologías cervicales anormales en dos poblaciones: mujeres de obreros de construcción civil vs mujeres de control en la posta médica "construcción civil" ESSALUD, de junio a septiembre del 2000" (tesis digital). Internet: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/salud/borja\\_v\\_g/cap\\_2.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/salud/borja_v_g/cap_2.htm) Acceso: (10-07-2010)
34. Cáncer Cervical. Internet: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000893.htm>. Acceso: (10-07-2010)
35. Indicaciones y Métodos de Detección HPV. Internet: [http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id\\_trabajo=1777&tipo=3](http://www.conganat.org/10congreso/trabajo.asp?id_trabajo=1777&tipo=3). Acceso: (10-07-2010)

36. Detección del virus del papiloma humano en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino. Internet: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0048-77322007000100009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0048-77322007000100009&script=sci_arttext). Acceso (10-07-10)
37. Virus del Papiloma Humano (HPV). Internet: <http://www.portalesmedicos.com/blogs/gasparin/note/1496/blog.php> Acceso (11-08-10)
38. Información sobre GARDASIL. Internet: <http://www.gardasil-espanol.com/> Acceso (11-08-10)

# ANEXOS

## Anexo 1. Diagnósticos Colposcópicos

Diagnóstico	Acetoblanqueo						Duración del efecto
	Tonalidad	Demarcación	Margen	Superficie	Relación respecto de la ZT y la UEC		
<b>Normal</b>	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
<b>Normal, metaplasia inmadura</b>	Blanco, rosado o niveo, zonas acetoblancas translúcidas, irregulares	Nulo	Indistinto, se mezcla con el resto del epitelio	Lisa, se observan orificios de criptas e islotes de epitelio cilíndrico	Restringido a la ZT, prominente cerca de la UEC		< 1 minuto
<b>Normal, metaplasia madura</b>	Matiz blanco rosado claro. Ningún área acetoblanca confluyente	Nulo	Se mezcla con el resto del epitelio	Lisa, revela orificios de criptas, quistes de Naboth	Restringido a la ZT		(-)
<b>Inflamación</b>	Áreas pálidas, irregulares, con zonas rojas o necróticas intermedias	Nulo	Indistinto, se mezcla con el resto del epitelio	Aspecto irregular, jaspeado	No restringido a la ZT, puede estar ampliamente diseminado		< 2 minutos
<b>NIC de bajo grado</b>	Lesiones moderadamente densas, brillantes, opacas, estrechas	Lesiones bien delimitadas, confluentes	Irregular, plumoso, mellado, digitiforme, angular o geográfico	Plana, lisa o microcondiomatosa, o micropapilar	Principalmente visto en la ZT, linda con la UEC. Las lesiones muy tempranas pueden ser externo a la ZT como lesiones satélites		1-2 minutos

continuación

<b>NIC de alto grado</b>	Lesión mate, densa, blanco grisácea o blanco nacarado opaca	Lesiones bien delimitadas, confluentes, pueden estar presentes demarcaciones y bordes internos	Bordes lisos, regulares, ocasionalmente sobreelevados y dehiscentes	Menos lisa, más irregular o ocasionalmente superficie nodular	Restringido a la ZT, lindando con la UEC	2-4 minutos
<b>Cáncer invasor preclínico</b>	Lesiones blanco yeso, espesas, densas, opacas	Bien delimitado	Sobreelevados y dehiscentes	Irregular, nodular o patrón de picos y depresiones	Puede afectar todo el cuello uterino, lesiones complejas grandes que obliteran el orificio cervical externo	> 3 minutos
<b>Cáncer invasor evidente</b>	Áreas blancas densas, pueden estar obliteradas por hemorragia profusa	Todo el cuello uterino reemplazado con el crecimiento	Todo el cuello uterino reemplazado con el crecimiento	Crecimiento ulceroproliferativo	Todo el cuello uterino reemplazado con el crecimiento que se extiende a los tejidos adyacentes	Blancura generalmente obliterada por el sangrado

Tomado de: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

Diagnóstico	Características vasculares	Captación de yodo	Sangrado al tacto	Úlceras	Secreción
Normal	Patrón vascular normal	Epitelio escamoso de color negro, epitelio cilíndrico ningún cambio de color	Nulo	Nulo	Secreción clara del epitelio cilíndrico
Normal, metaplasia inmadura	Patrón vascular normal	Ninguna o captación parcial	Nulo	Nulo	Secreción clara del epitelio cilíndrico
Normal, metaplasia madura	Patrón vascular normal	Capta el yodo, vira al negro o pardo	Nulo	Nulo	Secreción clara del epitelio cilíndrico
Inflamación	Punteado rojo fino difusamente distribuido en cuello uterino y vagina	Captación parcial de yodo	Puede estar presente	Puede estar presente	Secreción fétida, mucopurulenta, profusa o seropurulenta o blanca inodora, espesa, pegajosa
NIC de bajo grado	Puede verse punteado fino o mosaico dentro de la lesión acetoblanca	Ninguna captación	Nulo	Nulo	Nulo
NIC de alto grado	Puede verse mosaico grueso o punteado grueso dentro de la lesión acetoblanca, vasos atípicos (+)	Ninguna captación de yodo	Puede presentarse en las lesiones graves	Nulo	Nulo
Cáncer invasor preclínico	Mosaicos sobre elevados gruesos, mosaicos quebradizos o punteados gruesos, vasos atípicos siempre presentes (+++++)	Ninguna captación de yodo	Sangrado / exudado superficial común	Puede observarse	Puede estar presente debido a infección secundaria
Cáncer invasor evidente	Vasos atípicos siempre presentes (+++++)	Ninguna captación, pero la hemorragia oblitera los patrones de captación de yodo	Sangrado profuso	Siempre presente	Secreción fétida, sanguinolenta, purulenta debida a infección secundaria

Tomado de: <http://screening.iarc.fr/colpo.php?lang=3>

Anexo 2

**RESULTADOS OBTENIDOS EN LA COLPOSCOPÍA**

Paciente	Solución salina	Ácido acético	Prueba de Schiller	Resultado obtenido en la Colposcopia	Sugiere la presencia del HPV (Si) o la ausencia (No)
1	Normal	(-)	(+)	Normal	No
2				Insatisfactoria	
3	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
4	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Metaplasia escamosa - HPV - Molusco contagioso	Si
5	Normal	(-)	(+)	Ectropion polipoide sintomático - Hiperplasia papilar	No
6	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis crónica - Metaplasia escamosa	No
7	Normal	(-)	(+)	Normal	No
8	Normal	(-)	(+)	Ectropion leve	No
9	Normal	(-)	(+)	Normal	No
10	Anormal	(+)	(-)	Colpitis subatrófica	No
11	Anormal	(+)	(-)	Ectropion moderado – LIEBG	Si
12	Anormal	(+)	(-)	Colpitis subatrófica - Colpitis viral (descartar con histopatológico)	No
13	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis – Endocervicitis	No
14	Anormal	(-)	(+)	Metaplasia escamosa – LIEBG	Si
15	Anormal	(+)	(-)	LIEBG	Si
16	Anormal	(+)	(-)	Ectopia congénita – LIEBG	Si
17	Anormal	(+)	(-)	LIEBG - Condilomatosis vulvar	Si
18	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis	No
19	Anormal	(+)	(-)	Alteraciones inflamatorias	No
20	Anormal	(+)	(-)	Colpitis subatrófica	No
21	Anormal	(+)	(-)	Condiloma cervical - Colpitis subatrófica	No
22	Anormal	(+)	(-)	LIEBG	Si
23	Anormal	(+)	(-)	Colpitis micótica	No
24	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Vulvitis inespecífica	No
25	Anormal	(+)	(-)	Ectropion moderado – Endocervicitis	No
26	Anormal	(+)	(-)	LIEBG - VIN I	Si
27	Normal	(-)	(+)	Normal	No
28	Anormal	(+)	(-)	Colpitis viral - VIN I	Si

29	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Metaplasia escamosa – HPV	Si
30	Anormal	(+)	(-)	Colpitis mixta – VIN	No
31	Anormal	(+)	(-)	LIEAG – VIN	Si
32	Normal	(-)	(+)	Normal	No
33	Anormal	(+)	(-)	Colpitis inespecífica – VIN	No
34	Anormal	(+)	(-)	Vulvitis inespecífica	No
35	Anormal	(+)	(-)	Colpitis por Tricomonas – LIEBG	Si
36	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis	No
37	Anormal	(+)	(-)	LIEAG – VIN	Si
38	Anormal	(+)	(-)	LIEAG – VIN	Si
39	Anormal	(+)	(-)	Metaplasia escamosa – Cervicitis	Si
40	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
41	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis	No
42	Anormal	(+)	(-)	LIEBG	Si
43	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Metaplasia escamosa	No
44	Anormal	(+)	(-)	LIEBG vs Metaplasia escamosa - Colpitis subatrófica	Si
45	Normal	(-)	(+)	Normal	No
46	Normal	(-)	(+)	Miomatosis uterina de gran desarrollo	No
47	Anormal	(+)	(-)	Ectropion severo -Endocervicitis - Vulvitis inespecífica	No
48	Anormal	(+)	(-)	Metaplasia escamosa – Inflamación	No
49	Anormal	(+)	(-)	Infección por HPV	Si
50	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
51	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Poliposis endocervical - Metaplasia escamosa	No
52	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis – LIEBG	Si
53	Normal	(-)	(+)	Normal	No
54	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
55	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
56	Anormal	(+)	(-)	Colpitis por Tricomonas - Estenosis cervical	No
57	Anormal	(+)	(-)	Ectropion sintomático - Papiloma púbico	No
58	No hay historia clínica				
59	Anormal	(+)	(-)	LIEBG	Si
60	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Metaplasia escamosa – Vulvitis	No
61	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Papilomatosis dérmica	No
62	Anormal	(+)	(-)	Ectropion leve - Cervicitis - Colpitis mixta	No

63	Anormal	(+)	(-)	LIEBG	Si
64	Normal	(-)	(+)	Normal	No
65	Anormal	(+)	(-)	LIEBG - Candidiasis genital	Si
66	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis crónica - Papilomatosis vaginal - Molusco contagioso	No
67	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
68	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis	No
69	Anormal	(+)	(-)	Endocervicitis	No
70	Anormal	(+)	(-)	Colpitis subatrófica	No
71	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis crónica - Colpitis viral	Si
72	Anormal	(+)	(-)	Endocervicitis	No
73	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis quística	No
74	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Colpitis difusa	No
75	Anormal	(+)	(-)	Colpitis viral – Endocervicitis	Si
76	Anormal	(+)	(-)	Alteraciones inflamatorias	No
77	Normal	(-)	(+)	Papilomatosis vaginal	Si
78	Anormal	(+)	(-)	Alteraciones inflamatorias - Metaplasia escamosa	No
79	Normal	(-)	(+)	Pólipo endocervical	No
80	Anormal	(+)	(-)	Colpitis difusa	No
81	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis quística	No
82	No hay historia clínica				
83	Anormal	(+)	(-)	Alteraciones inflamatorias	No
84	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Endocervicitis	No
85	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis crónica – Endocervicitis	No
86	Anormal	(+)	(-)	LIEAG	Si
87	Anormal	(+)	(-)	LIEBG	Si
88	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis crónica	No
89	Normal	(-)	(+)	Normal	No
90	Anormal	(+)	(-)	Colpitis atrófica - Cervicitis crónica	No
91	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis – Endocervicitis	No
92	Anormal	(+)	(-)	LIEBG – Cervicitis	Si
93	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis aguda – Endocervicitis	No
94	Anormal	(+)	(-)	LIEBG - Condilomatosis vulvar	Si
95	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis - Colpitis difusa	No
96	Anormal	(+)	(-)	Cervicitis	No

Anexo 3

RESULTADOS DE PCR Y COLPOSCOPÍA PACIENTES MATERNIDAD ISIDRO AYORA				
N.o	EDAD	RESULTADO HPV – PCR	R. COLPOSCOPÍA	RAZON DE RECHAZO
1	38	Positivo (Index: 6.5)	Negativo	
2	36	Negativo (Index:0.33)	Negativo	Colpos. Insatisfactoria
3	48	Positivo (Index: 3.8)	Positivo	
4	36	Negativo (Index: 0.30)	Positivo	
5	46	Negativo (Index: 0.31)	Negativo	
6	28	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	
7	52	Positivo (Index: 12.2)	Negativo	
8	50	Positivo (Index: 2.29)	Negativo	
9	38	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	
10	52	Negativo (Index: 0.3)	Negativo	
11	32	Negativo (Index: 0.31)	Positivo	
12	48	Negativo (Index: 0.30)	Negativo	
13	33	Negativo (Index: 0.35)	Negativo	
14	34	Negativo (Index: 0.31)	Positivo	
15	27	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
16	19	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
17	21	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
18	49	Negativo (Index: 0.30)	Negativo	
19	29	Negativo (Index: 0.35)	Negativo	
20	40	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
21	44	Negativo (Index: 0.34)	Negativo	
22	30	Negativo (Index: 0.31)	Positivo	
23	42	Negativo (Index: 0.33)	Negativo	
24	33	Negativo (Index: 0.30)	Negativo	
25	42	Positivo (Index: 10)	Negativo	
26	21	Negativo (Index: 0.32)	Positivo	
27	44	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	
28	26	Negativo (Index: 0.37)	Positivo	
29	40	Negativo (Index: 0.57)	Positivo	
30	48	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	
31	37	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
32	34	--	Negativo	No hay resultado de PCR
33	32	Negativo (Index: 0.33)	Negativo	
34	34	Negativo (Index: 0.33)	Negativo	
35	57	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
36	38	Negativo (Index: 0.3)	Negativo	
37	45	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	

38	37	Negativo (Index: 0.3)	Positivo	
39	49	Positivo (Index: 13.0)	Positivo	
40	31	Negativo (Index: 0.47)	Positivo	
41	38	Negativo (Index: 0.31)	Negativo	*No hay formulario
42	25	Negativo (Index: 0.32)	Positivo	
43	37	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
44	44	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
45	34	Negativo (Index: 0.44)	Negativo	
46	35	Negativo (Index: 0.33)	Negativo	
47	25	Negativo (Index: 0.33)	Negativo	
48	38	Negativo (Index: 0.31)	Negativo	
49	37	Positivo (Index: 8.38)	Positivo	
50	40	Positivo (Index: 5.2)	Positivo	
51	38	Negativo (Index: 0.39)	Negativo	
52	25	Negativo (Index: 0.44)	Positivo	
53	47	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
54	41	Negativo (Index: 0.53)	Positivo	
55	47	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
56	42	Negativo (Index: 0.41)	Negativo	
57	30	Negativo (Index: 0.29)	Negativo	
58	47	Negativo (Index: 0.30)	--	*No hay historia clínica
59	48	Negativo (Index: 0.32)	Positivo	
60	26	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
61	31	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
62	47	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
63	29	Positivo (Index: 14.1)	Positivo	
64	39	Negativo (Index: 0.25)	Negativo	
65	24	Negativo (Index: 0.31)	Positivo	
66	27	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	PCR HPV positivo en vagina
67	40	Positivo (Index: > a 15)	Positivo	
68	32	Negativo (Index: 0.55)	Negativo	
69	47	Negativo (Index: 0.37)	Negativo	
70	42	Negativo (Index: 0.34)	Negativo	
71	36	Negativo (Index: 0.86)	Positivo	
72	42	Negativo (Index: 0.39)	Negativo	
73	47	Negativo (Index: 0.45)	Negativo	
74	34	Negativo (Index: 0.46)	Negativo	
75	31	Negativo (Index: 0.49)	Positivo	
76	42	Negativo (Index: 0.37)	Negativo	
77	26	Negativo (Index: 0.39)	Positivo	
78	40	Negativo (Index: 0.39)	Negativo	
79	37	Negativo (Index: 0.38)	Negativo	
80	44	Negativo (Index: 0.36)	Negativo	
81	25	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	

82	41	Negativo (Index: 0.38)		* No hay historia clínica
83	41	Negativo (Index: 0.29)	Negativo	
84	36	Negativo (Index: 0.39)	Negativo	
85	45	Positivo (Index: > a 15)	Negativo	
86	25	Positivo (Index: 13.79)	Positivo	
87	42	Negativo (Index: 0.39)	Positivo	
88	45	Negativo (Index: 0.37)	Negativo	
89	47	Negativo (Index: 0.31)	Negativo	
90	46	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
91	33	Negativo (Index: 0.30)	Negativo	
92	31	Negativo (Index: 0.30)	Positivo	
93	34	Negativo (Index: 0.30)	Negativo	
94	28	Negativo (Index: 0.31)	Positivo	
95	36	Negativo (Index: 0.32)	Negativo	
96	37	Negativo (Index: 0.31)	Negativo	

	> FALSOS POSITIVOS (FP)
	> RECHAZOS
	>FALSOS NEGATIVOS (FN)

## **Anexo 4**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **El investigador:**

El cáncer de cuello uterino o cáncer cervical es uno de los más frecuentes en la mujer. La mayoría de veces, el cáncer cervical se forma lentamente, no ocasiona síntomas sino hasta que está en una etapa avanzada. Un virus llamado HPV (Virus del Papiloma Humano) puede hacer que las células normales de su cuello uterino se vuelvan anormales y después de un periodo de muchos años, convertirse en cáncer si no se detectan. En caso de que alguna de sus muestras resulten positivas para HPV, el resultado será entregado a su médico tratante para que usted reciba el tratamiento oportuno y específico.

#### **Invitación:**

Es posible que usted tenga una infección por el Virus del Papiloma Humano (HPV) y que no haya presentado síntomas, pero que pueden causar daños en usted. Para conocer si es así le invitamos a participar en un proyecto de investigación para determinar la presencia de este virus que pudo contraerlo en algún momento de su vida.

#### **Que se le solicita que usted haga:**

Si es que usted voluntariamente decide participar, deberá pasar al Ginecólogo, quien le realizará una toma de su cuello uterino y la colposcopia programada, estas muestras serán sometidas a un proceso de diagnóstico especial que permita identificar el virus que puede estar infectando a su cuello uterino y/o vagina. Su participación en la investigación no implica gastar su tiempo más que el necesario para el examen diagnóstico habitual ni costo alguno para usted.

#### **Riesgos:**

- El examen de su cuello uterino no es doloroso pero algunas veces puede haber un pequeño sangrado, sin embargo no existe riesgo alguno durante este procedimiento.

**Beneficios:**

- Es posible que esta investigación determine la presencia del Virus del Papiloma Humano en su cuello uterino.
- Su participación en este estudio, podrá ofrecerle mejores posibilidades de tener un diagnóstico rápido y oportuno y así evitar problemas para usted a futuro.
- Si el virus está presente, y además tiene lesiones, será el médico quien decida el tratamiento a seguir.

**Costos:**

Todos los exámenes especiales que se le van a realizar NO tienen costo alguno para usted.

**Confidencialidad:**

Su nombre será manejado confidencialmente. Un número de código será usado a partir de ese momento para proteger su identidad. Los datos obtenidos de esta investigación serán mantenidos bajo llave, en la oficina del investigador.

**Voluntario:**

Su participación es absolutamente voluntaria.

**Paciente:**

Yo, \_\_\_\_\_ he leído (escuchado) con atención los exámenes que se realizarán en mi cuerpo (vagina), para conocer si estoy infectada o no por el virus del papiloma humano, capaz de causarme daño. Durante el examen se tomarán unas pequeñas muestras en las cuales se realizarán pruebas especiales para determinar la presencia del virus. Si estuviera presente los investigadores comunicarán a mi médico tratante los resultados y se me indicará un tratamiento si lo amerita.

Yo autorizo libremente que se realicen los procedimientos indicados. También me siento libre de seguir o no las indicaciones o tratamientos que se establezcan. Mi firma (huella) abajo indica que he leído y entendido toda la información arriba explicada.

Firma del Paciente	Fecha
--------------------	-------

CC:	
Firma del testigo CC:	Fecha
Teléfono del paciente	Dirección del paciente

**En caso de dudas comunicarse con los investigadores, Dr. Rodríguez, 099567519.**

HCl:	Médico:
------	---------

Código de Paciente: