

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DE CITOLOGÍA  
CERVICAL, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DE CÉRVIX”**

Estudio analítico retrospectivo realizado en la clínica de colposcopia  
del Instituto de Cancerología –INCAN-, 2010-2013

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Marco Andrés Meléndez Herrera**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, mayo de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

El estudiante:

1. Marco Andrés Meléndez Herrera 201010220 2053860320101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

“SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DE CITOLOGÍA CERVICAL, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DE CÉRVIX”

Estudio analítico retrospectivo realizado en la clínica de colposcopia del Instituto de Cancerología -INCAN-, 2010-2013

Trabajo asesorado por el Dr. Alberto García González y revisador por el Dr. Julio Francisco González Teret, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

### ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintitrés de mayo del dos mil dieciocho

DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS

*César O. García G.*  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950

DECANO

DECANATO

**USAC**  
BICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
COORDINADOR

DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA  
COORDINADOR

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. Marco Andrés Meléndez Herrera 201010220 2053860320101

Presentó el trabajo de graduación titulado:

**"SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DE CITOLOGÍA CERVICAL, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DE CÉRVIX"**

Estudio analítico retrospectivo realizado en la clínica de colposcopia del Instituto de Cancerología -INCAN-, 2010-2013

El cual ha sido revisado por el Dr. Luis Gustavo de la Roca Montenegro y, al establecer que cumplen con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la ciudad de Guatemala, a los veintitrés días de mayo del año dos mil dieciocho.

"ID Y ENSAÑAD A TODOS"

*César O. García G.  
Doctor en Salud Pública  
Colegiado 5,950*

Dr. C. César Oswaldo García García

Coordinador



Guatemala, 23 de mayo del 2018

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinador de la COTRAG  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que yo:

1. Marco Andrés Meléndez Herrera



Presente el trabajo de graduación titulado:


"SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS DE CITOLOGÍA  
CERVICAL, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DE CÉRVIX"

Estudio analítico retrospectivo realizado en la clínica de colposcopia  
del Instituto de Cancerología -INCAN-, 2010-2013


Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la  
metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como  
de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las  
conclusiones y recomendaciones propuestas.

Revisor: Dr. Julio Francisco González Teret  
Reg. de personal No. 20000102

Asesor: Dr. Alberto García González



Dr. Julio Francisco González T.  
Ginecólogo y Obstetra  
Colegiado 8,788



Dr. Alberto García González  
MÉDICO Y CIRUJANO  
COLEGIADO No. 7805

## ACTO QUE DEDICO

**A DIOS:** sobre todas las cosas, por guiarme en el camino, levantarme en los tropiezos, por darme las fuerzas necesarias para continuar.

**A MI ESPOSA:** la laia, el amor de mi vida, por la paciencia y el cariño, por siempre confiar en mí, por su apoyo y comprensión, por ayudarme a alcanzar mis metas profesionales y personales, por ser la razón de mi felicidad, por ser mi compañera de locuras en esta vida y por enseñarme que la familia viene en muchas formas y tamaños.

**A MI MADRE:** por su cariño, por su apoyo en las primeras etapas de mi vida y de la carrera, por el tiempo dedicado y por ser una buena madre.

**A MIS HERMANOS:** por ser los primeros compañeros y amigos con quienes he compartido momentos buenos y malos.

**A MI SOBRINO:** Santi, por enseñarme que no necesitas mil años de experiencia para enseñar el verdadero significado de la vida.

**A MI SEGUNDA FAMILIA:** Samayoa, por enseñarme que la familia no es solo la que nos toca sino la que elegimos.



*De la responsabilidad del trabajo de graduación:*

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar la validez y correlación entre la citomorfología, la impresión colposcópica y la histomorfología de biopsia cervical de pacientes a quienes se les efectuó conización tipo Lletz en el INCAN en los años 2010 a 2013. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio de tipo analítico retrospectivo mediante la revisión sistemática de 434 casos atendidos en la unidad de Colposcopia. La conización cervical se tomó como la prueba gold estándar para fines de comparación de diagnósticos por presentar mayor sensibilidad. **RESULTADOS:** Las pruebas de validez para los estudios de tamizaje de cáncer cervical fueron las siguientes: la citología presentó una sensibilidad del 66.9%, especificidad del 47.8%, VPP del 68.9% y VPN del 45.5%; la biopsia presentó una sensibilidad del 80.4%, especificidad del 62.9%, VPP del 78.9% y un VPN del 64.9%; la colposcopia contó con una sensibilidad del 55.6%, especificidad del 70.4%, VPP del 76.5% y VPN del 47.9%. El índice de correlación Tau b de Kendall con respecto a la interpretación histomorfológica de la conización demostró lo siguiente: para la citología 0.168 muy baja correlación; biopsia 0.380 baja correlación; colposcopia 0.261 baja correlación; para cada prueba  $p < 0.0001$ . **CONCLUSIONES:** Las pruebas de validez para cada examen de tamizaje resultan ser altamente sensibles a la detección de casos y altamente específicos con valores predictivos que demuestran que las pruebas pueden llegar a tener la certeza diagnóstica necesaria. Sin embargo, las pruebas presentan baja correlación.

**Palabras clave:** Colposcopia, correlación, lesión escamosa intraepitelial cervical, validez de las pruebas.





# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>2. MARCO DE REFERENCIA</b> .....	5
2.1. Marco de antecedentes .....	5
2.2. Marco teórico.....	7
2.2.1. Neoplasias pre malignas y malignas .....	7
2.3. Marco conceptual .....	7
2.3.1. Epidemiología.....	8
2.3.2. Anatomía cervical .....	9
2.3.3. Factores de riesgo.....	9
2.3.4. Pruebas de detección temprana .....	11
2.4. Marco geográfico .....	19
2.5. Marco demográfico.....	20
2.6. Marco institucional.....	20
2.7. Marco legal .....	21
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	23
3.1. Objetivo general.....	23
3.2. Objetivos específicos .....	23
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	25
<b>5. POBLACIÓN Y MÉTODOS</b> .....	27
5.1. Enfoque y diseño de investigación .....	27
5.2. Unidad de análisis de información .....	27
5.2.1. Unidad de análisis .....	27
5.2.2. Unidad de información .....	27
5.3. Población y muestra.....	27
5.3.1. Población .....	27
5.3.2. Muestra.....	28
5.4. Selección de los sujetos a estudio.....	28
5.5. Definición y operacionalización de las variables .....	30
5.6. Recolección de datos.....	32
5.6.1. Técnica.....	32
5.6.2. Procesos .....	32
5.6.3. Instrumentos.....	32

5.7.	Procesamiento y análisis de datos .....	33
5.7.1.	Procesamiento de datos.....	33
5.7.2.	Análisis de datos.....	36
5.8.	Alcances y límites de la investigación .....	37
5.8.1.	Obstáculos.....	37
5.8.2.	Alcances.....	37
5.9.	Aspectos éticos de la investigación .....	37
5.9.1.	Principios éticos generales .....	37
5.9.2.	Categoría de riesgo.....	37
<b>6.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>39</b>
<b>7.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>9.</b>	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>49</b>
<b>10.</b>	<b>APORTES .....</b>	<b>51</b>
<b>11.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>53</b>
<b>12.</b>	<b>ANEXOS.....</b>	<b>59</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar entre los cánceres más comunes en mujeres a nivel mundial. Se estima que el 70% de la enfermedad a nivel global predomina en países en vías de desarrollo.<sup>1</sup> En Guatemala, el cáncer de cuello uterino es el padecimiento con mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres. Es importante destacar que esta enfermedad se presenta con más frecuencia entre las guatemaltecas de escasos recursos, representando un alto impacto en las comunidades a nivel tanto social como económicos<sup>1</sup>. A pesar de los esfuerzos por implementar programas para su prevención, la incidencia y prevalencia de la enfermedad sigue manteniéndose elevada. Esto, teniendo en cuenta que el 80% de los cánceres cervicales son prevenibles por medio del tamizaje de rutina con el frote con tinción de Papanicolaou.<sup>2</sup>

Se ha descrito ampliamente que el frote con tinción de Papanicolaou, tiene una sensibilidad del 70% para la detección del cáncer cervical y, por lo tanto, se ha establecido como método de tamizaje o cribaje. Se sabe que la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), es el principal agente causal de esta enfermedad, sin embargo, presenta problemas para la identificación de aquellas mujeres que tienen alto riesgo de enfermedad premaligna. La confirmación del resultado en la citología cervical se hace por medio de la colposcopia y biopsia cervical, para posteriormente realizar la interpretación histopatológica, aumentando así la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica.<sup>2</sup>

Por lo anterior se hace necesario determinar el grado de correlación entre las distintas pruebas o métodos diagnósticos; así como poder determinar la sensibilidad y especificidad que se alcanza por medio de la sistematización de los tres abordajes y ofrecer un tratamiento más adecuado y oportuno. Hay que aclarar que la citología es un método inicial de tamizaje en el cual al encontrar resultados anómalos se refiere a la paciente para colposcopia y toma de biopsia, estableciéndose así el diagnóstico final. Sin embargo, en ocasiones existe disociación entre la citología e histología, por ejemplo, puede encontrarse una citología con resultado de Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG) y una biopsia que indique cervicitis. Por lo tanto, debe realizarse una conización cervical tipo LLETZ que presenta una sensibilidad elevada debido al área de toma de muestra más amplia y cuyo procedimiento se efectúa en la clínica de colposcopia sin necesidad de hospitalización. También existen conizaciones cervicales para tratar a la paciente sin necesidad de histerectomía, en especial en aquellas que su paridad aún no está satisfecha.

La vigilancia de alta calidad con citología cervical ha sido exitosa en reducir de forma marcada la morbilidad y mortalidad por medio de la detección de células escamosas cervicales en los frotis, las cuales comprenden entre el 89% al 90 % de los cánceres cervicales. Gracias al aumento en la detección del cáncer invasor en estadios tempranos, donde el rango de supervivencia de cinco años es aproximadamente del 92%, y a la detección y tratamiento de la lesión preinvasora se reduce la incidencia general de cáncer invasor.<sup>3</sup> Sin embargo, en los países en desarrollo esta vigilancia no ha sido igual de exitosa en la identificación de la lesión preinvasora, ya sea por ausencia de personal capacitado, recursos o accesibilidad o por la falta de un sistema de abordaje estandarizado para la detección.

En Guatemala, según las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012* (GLOBOCAN), la tasa de incidencia ajustada para el año 2012 fue de 22.3/100,000 mujeres, que son un aproximado de 1,400 casos nuevos con cáncer de cérvix y se poseía una proyección de 1,530 casos nuevos para el 2015,<sup>1</sup> por lo que a partir de estos números se puede determinar que la morbilidad se encuentra en ascenso y la implementación de sistemas de abordaje estandarizados, podrían mejorar la detección de casos nuevos, más tempranamente.

Actualmente se entiende que una gran parte de la población sexualmente activa, presenta infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) persistente, encontrándose en gran parte un tipo de VPH de alto riesgo y necesario para el desarrollo del cáncer cervical y su inmediato precursor a neoplasia intraepitelial cervical de grado III. El virus VPH 16 se conoce como el más carcinogénico y se presenta en el 55 al 60%,<sup>3</sup> de todos los cánceres cervicales. En este ámbito se habla sobre el papel fundamental del tamizaje de cáncer cervical en la prevención de la morbilidad y mortalidad. Por lo que la estrategia óptima se centra en identificar a aquellas pacientes que presentan lesiones precursoras y propensas a progresar a un cáncer invasor y evitar el tratamiento innecesario del VPH transitorio asociado a lesiones benignas.<sup>2</sup>

La citología ha sido exitosa en disminuir la incidencia de cáncer y su mortalidad cuando se realiza un control de buena calidad, sin embargo, su tasa de detección baja hace necesario que en ocasiones se deba realizar comparaciones con el resultado de biopsia, de impresión colposcópica y resultado final de conización o biopsia. Es por aquí donde radica la importancia de determinar la calidad del sistema de evaluación que se les está ofreciendo a los pacientes por medio de una evaluación objetiva de los distintos abordajes. Esto con el fin de mejorar tanto la sensibilidad y especificidad como proporcionar el tratamiento adecuado para cada paciente.

Con esta investigación se intenta evaluar la validez y correlación entre la interpretación de la citología cervical, impresión colposcópica e interpretación de la biopsia de cérvix de las pacientes a quienes se les efectuó conización cervical. Respondiendo a las preguntas específicas, ¿cuál es la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de las interpretaciones citomorfológicas y la interpretación histomorfológica de cérvix? y ¿cuál es la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de las impresiones colposcópicas, ante la interpretación histomorfológica de cérvix?, se obtuvo la sensibilidad y especificidad de dichas pruebas a través del programa de EPIDAT 4.3 así como el valor predictivo positivo y negativo de cada uno de estos estudios de tamizaje. Por último, se ingresaron los datos al programa IBM SPSS versión 20 para adquirir el valor de correlación de los estudios mencionados con anterioridad respondiendo así a las siguientes preguntas ¿cuál es la correlación entre la impresión colposcópica y las interpretaciones histomorfológicas en las biopsias y conos cervicales? y ¿cuál es la correlación entre las interpretaciones citomorfológicas del cérvix y las interpretaciones histomorfológicas en las biopsias y conos cervicales?

La presente investigación corresponde a un estudio analítico retrospectivo de los casos atendidos en la unidad de colposcopia del INCAN. En el que se procedió a la revisión y evaluación de expedientes con sus respectivos diagnósticos de citología, biopsia dirigida por colposcopia y de conización que se correlacionaron con las impresiones colposcópicas correspondientes, en conjunto con la revisión de las muestras de citología, biopsia y conización tipo Lletz.





## 2. MARCO DE REFERENCIA

### 2.1. Marco de antecedentes

En Canadá en el año 1991, como parte de un programa para la evaluación de calidad de todos los reportes de patología quirúrgica de biopsias dirigidas por colposcopia, biopsias de conizaciones y especímenes de histerectomía de 772 pacientes consecutivos fueron correlacionadas con los resultados citológicos por un periodo de un año. En este estudio se evaluaron afecciones desde infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH) a carcinoma invasor. Se diseñó con el objeto de evaluar el desempeño del laboratorio citológico como parte del programa de control de calidad que uso frotos de Papanicolaou y biopsias colposcópicas obtenidas de las colposcopías de referencia clínica por medio de lo cual evaluaron el valor predictivo positivo y la sensibilidad.<sup>3</sup> En sus resultados se determinó que 772 pacientes demostraron anormalidad en cualquiera de las dos pruebas tanto de citología como de biopsia, comprendiéndose desde la afección por el VPH a carcinoma invasor. La afección por el VPH se encontró en el 48% de las pacientes y la correlación citohistológica en cualquier grado de severidad se obtuvo en el 86% de los pacientes. Sin embargo, se encontraron discrepancias en el 14% de los casos que se analizaron por causas diversas.<sup>3</sup>

En Estados Unidos de Norte América en el año 2002, se realizó un estudio con 3,229 casos que fueron satisfactorios para estudios correlativos, en los cuales se encontró que el 86.9% de los resultados fueron concordantes. El error mayor de diagnóstico citológico debido a tamizaje citocervical, errores de interpretación o ambos se encontraron en el 0.2% de todos los casos, mientras que el error de diagnóstico menor debido al error de interpretación fue encontrado en el 1%. Se argumentó en este estudio que la correlación de hallazgos de citología cervical con las biopsias ha sido un componente común de la mejoría continua en la calidad de programas para propósitos de acreditación y de control de calidad. Se tomaron especímenes de biopsia cervical diagnosticados por un cirujano patólogo y se compararon con los resultados citológicos según un esquema de cambios observables con datos obtenidos del año transcurrido entre el primero de julio de 1998 al 17 de junio de 1999.<sup>4</sup>

En Inglaterra en el año 2003, se publicó un estudio realizado con una población de 1,189 referencias de colposcopia de 1997 en un centro de tamizaje cervical. De estas se identificó una muestra de 87 mujeres que no se les realizó biopsia en la colposcopia. Se les hizo un seguimiento por un máximo de cuatro años y se calculó el valor predictivo positivo de los frotos simples y después del seguimiento. Luego se realizó un análisis de la cantidad de pacientes que según el frote requirió una colposcopia. De estas pacientes los resultados fueron los

siguientes: 67.8% no se les realizó biopsia durante el seguimiento de los siguientes cuatro años y fueron por tanto consideradas como citología falsa positiva. La revisión de los frotos referidos inicialmente para colposcopia reveló que, en 29 de 59 casos, se refirió al paciente basado en una mala interpretación de células metaplásicas degenerativas o reactivas. Adicionalmente 34 casos de los 59 fueron considerados como sobrevalorados.<sup>5</sup>

En Estados Unidos en el año 2003, se publicó un estudio sobre la fuerza de correlación entre la impresión colposcópica y la histología de la biopsia. En los métodos utilizaron una clínica de referencia urbana, en las cuales a las pacientes se les realizó colposcopia y biopsia dirigida entre julio de 1996 y diciembre 31 de 1999. Para evaluar la significancia de la asociación se utilizó chi cuadrado mientras que la fuerza de concordancia se evaluó por medio de la estadística de kappa. Las colposcopias fueron realizadas en 2,825 mujeres. La concordancia exacta entre ambas se encontró en el 37 pero los resultados concordaron en un primer grado en el 75% de los casos. La asociación entre la impresión colposcópica y la histología fue significativa ( $p < 0.001$ ) sin embargo, la fuerza de correlación fue pobre ( $kappa = 0.20$ ). Se encontró un valor predictivo positivo para cualquier anomalía colposcópica en el 80% y el valor predictivo negativo para anomalía benigna en el 68%. Se concluyó en el estudio que la evaluación de la severidad de la enfermedad cervical fue altamente asociada con la histología subyacente, pero de manera imprecisa.<sup>6</sup>

En Irán en el año 2007, se publicó un estudio prospectivo para la evaluación de la correlación entre el índice colposcópico de Reid y la histología de la biopsia con el objetivo de determinar la fuerza de correlación. En los métodos se utilizó una clínica de referencia de colposcopia de Irán. Se utilizó el sistema de puntuación de Reid y la biopsia dirigida en 344 mujeres entre marzo de 2004 y octubre de 2005 realizada por especialistas supervisados por un ginecólogo oncólogo certificado. Se encontró que la impresión colposcópica y la histología de la biopsia fue altamente significativa ( $p < .001$ ) para el grupo de colposcopias con el uso de Índice de Reid. Encontrándose que el uso de un sistema de puntuación tiene más valor por el uso de evaluación sistemática.<sup>7</sup>

En un estudio descriptivo en Guatemala realizado en el año 2012, se determinó la sensibilidad y la especificidad del estudio de Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical y se estableció la congruencia de dichos métodos en comparación con el diagnóstico histopatológico, el cual se toma como el estándar de oro. En los resultados encontraron una sensibilidad del 84.1% para la citología y la sensibilidad de la

colposcopía en un 88.1%. La concordancia de la citología fue del 78% mientras que la colposcopía presentó una concordancia del 84%.<sup>8</sup>

## **2.2. Marco teórico**

### **2.2.1. Neoplasias pre malignas y malignas**

Hipócrates, el padre de la medicina, fue el primero en hablar de cáncer hace más de 2000 años. Hay cinco teorías o paradigmas escritos por Pascualini dentro de las que se encuentra la teoría más antigua y aun en vigencia sobre los virus como causantes de cáncer. En 1911, Peyton Rous descubrió que era posible la transmisión de un tumor maligno (sarcoma en pollos), este fue el primer descubrimiento de un tumor solido transmisible.<sup>9</sup> Además encontró que un factor de inducción tumoral podía ser transmitido a través de un agente viral, el primero de su tipo. El virus que descubrió es ahora conocido como el virus sarcoma de Rous.

Fue Richart, en 1969, quien insistió con su publicación de que el cáncer cervical invasivo de células escamosas es el resultado final de la atipia displásica intraepitelial progresiva, la cual sucede en el epitelio metaplásico de la zona de transformación.<sup>9, 10</sup>

La teoría propuesta y demostrada por Harald zur Hausen, ganador del premio nobel en el 2008, con la que se describió la manera en que el Virus del Papiloma Humano (VPH) integraba parte de su material genético en el ADN de la célula cervical, mantuvo un impacto en las investigaciones posteriores para el tratamiento del cáncer cervicouterino.<sup>9</sup>

## **2.3. Marco conceptual**

Ninguna forma de cáncer ha tenido la veracidad para documentar mejor los efectos de la detección selectiva y precoz para el diagnóstico<sup>11</sup> y el tratamiento curativo sobre la tasa de mortalidad que el cáncer de cérvix. Se estima que gran parte del descenso de la morbilidad es debida a la eficacia de la triple toma cervicovaginal para la detección de lesiones precancerosas cervicales y la accesibilidad a la colposcopía y la biopsia.<sup>12</sup>

En la patogenia del carcinoma cervical, se ha delineado una serie de estudios de epidemiología, clínica patológica y genética. En estos estudios se ha demostrado desde hace tiempo que las lesiones están altamente asociadas con la infección por el VPH. Estos se clasifican según la base de su secuencia genética y su capacidad para producir cáncer. Se

estima que existe quince tipos de VPH altamente oncogénicos, y se considera que el 16 y 18 son los más importantes para la oncogénesis.

Los factores de riesgo para cáncer cervical se relacionan con las características del huésped y del virus. Estos factores incluyen: múltiples parejas sexuales, edad joven de primera experiencia sexual, alta paridad, infección persistente por VPH, especialmente los de alto riesgo oncogénico 16 y 18, inmunosupresión, uso de anticonceptivos orales y consumo de nicotina.<sup>13</sup>

### **2.3.1. Epidemiología**

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias más frecuentes y una de las causas más comunes de muerte entre las mujeres en edad reproductiva en el mundo.<sup>14</sup> Sin embargo, este hallazgo resulta contradictorio cuando se tiene en cuenta que el cuello uterino es de fácil acceso y existen estrategias aprobadas que permiten realizar el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

En Guatemala se estima que la tasa de incidencia del cáncer cervical es de 43.9 por cada 100,000 habitantes,<sup>1, 15</sup> que cuando se compara con la tasa de incidencia de otros países es muy alta. Según el Plan Nacional de Prevención y Manejo del Cáncer Cervical 2014 – 2020, el cáncer de cérvix se encuentra ocupando el cuarto lugar de los cánceres más comunes a nivel mundial, con un número estimado de 528,000 casos nuevos y una tasa global ajustada por edad de 15.2/100,000 mujeres para el 2012.<sup>1</sup> Además, se estima que la carga total de esta morbilidad se presenta en el 70% de los países en desarrollo. En el 2012 se estimó que en Guatemala la tasa de incidencia ajustada por edad fue de 22.3/100,000 mujeres, estimaciones que no demuestran la incidencia real del país, ya que no se cuenta con un sistema de registro.<sup>1</sup>

En las estadísticas reportadas en los años 2010, 2011 y 2012 se atendieron 2,325 casos nuevos de cáncer cervical invasor. Dentro de los departamentos que reportaron más pacientes esta la ciudad capital, Escuintla, Quetzaltenango y San Marcos.<sup>12</sup>

En Guatemala en la distribución de mortalidad por cáncer, las estadísticas demuestran que esta suma un total de 5,200 mujeres. El 12.3% de estas muertes fue a causa de cáncer cervicouterino para el año 2014 según la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>11</sup>

### **2.3.2. Anatomía cervical**

El cérvix es la porción inferior y exterior del útero abarca la tercera parte del útero, es relativamente estrecho y posee forma cilíndrica con una longitud de aproximadamente 2.5 cm en la no gestante. Este cuenta con una porción que protruye intravaginalmente, que se encuentra cubierta por el ectocérvix, la cual se observa mediante especuloscopia y una parte supravaginal que se encuentra entre el istmo y la vagina. Se comprende como canal cervical aquel que conecta la cavidad uterina con la vagina. Este se encuentra cubierto por endocérvix<sup>1, 16</sup> y se delimita inferiormente por el orificio cervical externo y superiormente por el orificio cervical interno lo cual comprende el istmo uterino.<sup>16, 17</sup>

#### **2.3.2.1. Ectocérvix**

Comprende el epitelio ectocervical poliestratificado o pavimentoso que se encuentra sobre la membrana basal, constituido por varias capas que se encuentran en continuidad con el epitelio de la vagina, para posteriormente formar la unión escamocolumnar con el epitelio columnar o escamocilíndrica.<sup>16, 18</sup>

#### **2.3.2.2. Endocérvix**

Conducto cervical cubierto por epitelio cilíndrico asentado sobre la membrana basal dispuesto mediante la formación de cavidades de glándulas simples.<sup>18</sup>

#### **2.3.2.3. Unión escamocolumnar**

También conocida como zona de transformación la cual no es fija y cambia a lo largo de la vida de la mujer. Conocida de esta manera porque es el lugar más frecuente de producción de fenómenos de cambio del epitelio cilíndrico en epitelio pavimentoso, mejor conocido como metaplasia.<sup>18</sup>

### **2.3.3. Factores de riesgo**

#### **2.3.3.1. Edad**

En epidemiología descrita según su localización por grupo de edad para el año 2011 en Guatemala, en el informe de los casos de cáncer registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle”, se encontró una prevalencia del 16%, 17%, 15% y 13%

en los grupos etarios de 30 – 34 años, 35 – 39 años, 40 – 44 años y 45 – 49 años respectivamente siendo el porcentaje más alto el del grupo de edad de 35 – 39 años.<sup>1</sup> La edad promedio reportada en el último estudio del año 2009 es de 36.94 años con rango de 20 a 66 años.<sup>19</sup>

### **2.3.3.2. Paridad**

En estudios previos se ha observado que el número de gestas implica una tendencia lineal y directamente proporcional en el riesgo del desarrollo de neoplasias cervicales. Se encontró un aumento de este riesgo de hasta 2.6 veces más alto que en aquellas nulíparas; posteriormente se reportan estudios con resultados de 3.8 veces un riesgo mayor para las mujeres con siete partos o más.<sup>20</sup>

### **2.3.3.3. Número de parejas sexuales**

Se encuentra ampliamente estudiado que el número de parejas sexuales tiene una relación directa con el riesgo de lesión intraepitelial. Se ha visto en la actualidad que entre mayor el número de parejas sexuales mayor el riesgo de adquirir el Virus del Papiloma Humano.<sup>21</sup> El riesgo aumenta ocho veces en pacientes que han tenido más de tres compañeros sexuales y 14.5 veces con más de cinco parejas.<sup>12</sup> Esto debido al riesgo elevado de contraer Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS), entre ellas el VPH que se asocia a cáncer cervicouterino en 99.7% de las pacientes que portan los tipos de VPH de más potencial oncogénico.<sup>12</sup>

### **2.3.3.4. Virus del Papiloma Humano**

#### **2.3.3.4.1. Patogenia**

El Virus del Papiloma Humano es fundamentalmente una enfermedad de transmisión sexual. Se transmite probablemente a través de erosiones provocadas por el coito imperceptibles en la piel y/o mucosas.<sup>12</sup>

El cérvix es altamente vulnerable al contagio. Se ha propuesto la probabilidad de que el VPH actúa a través del epitelio metaplásico de la unión escamocolumnar y ataca las células basales inmaduras del epitelio.<sup>5, 12</sup> El mayor riesgo de contagio e infección por el VPH se explican por las características en la histología de la zona de transformación entre las mujeres que inician su vida sexual a una edad temprana. Los subtipos de riesgo 16 y 18 pueden no terminar su ciclo vital e integrarse en el genoma del huésped dando lugar a lesiones



precursoras y al cáncer. Esto último es importante porque el VPH no puede infectar las células superficiales maduras que cubren el ectocérvix, la vagina o la vulva.<sup>10, 14, 17</sup>

El virus del papiloma humano pertenece a un grupo de virus de tipo ADN de doble cadena de la familia papoviridae, los cuales no poseen ningún tipo de envoltura. Estos están compuestos por partículas de la cápside proteica que se conforman en un 95% de proteína L1 y un 5% de L2 para la formación de las capsomeras hecosaedricas, las cuales se utilizan para la fabricación de la vacuna.<sup>14</sup> El genoma está conformado por dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección conocidos como genes E y aquellos que se codifican en las etapas tardías del ciclo de la replicación.<sup>17, 21</sup>

#### **2.3.3.4.2. Tipos de VPH**

En el siglo XX, en su sexta década, Zur Hausen estableció la posible relación entre el VPH y el cáncer cervical del cual se han identificado más de 100 tipos, sin embargo, solo 15 se relacionado directamente con el cáncer cervicouterino.<sup>22</sup>

Se clasifican en cutáneos y mucosos. Los tipos mucosos se asocian con lesiones benignas y son también conocidos como de bajo riesgo. Los de tipo mucoso asociados con lesiones malignas o virus de alto riesgo se encuentran en el VPH tipo 16 y 18, los virus oncogénicos más comunes causantes de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales del mundo.<sup>14</sup>

Se considera el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer del cuello uterino y de las lesiones precursoras del mismo. Este produce una infección asintomática de la piel y la mucosa genital que posteriormente produce los cambios celulares del área que coloniza. Actualmente se ha identificado más de 100 tipos de VPH. De estos se ha determinado que 40 tipos afectan el tracto anogenital femenino y masculino y 15 son considerados de alto riesgo oncogénico.

### **2.3.4. Pruebas de detección temprana**

#### **2.3.4.1. Citología cervical con tinción de Papanicolaou**

Desde su introducción la citología a mediados del siglo XX, se ha convertido en la herramienta de prevención del cáncer de cuello uterino gracias al diagnóstico precoz de las lesiones malignas y premalignas. La citología cervicovaginal que se realiza por medio de los estándares y vigilancia de calidad es exitosa en la detección de lesiones premalignas y

carcinomas y aun así puede presentar variabilidad en la sensibilidad.<sup>23</sup> Está descrito además que la sensibilidad de la citología para la detección de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II (NIC II), se encuentra alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad con un promedio del 78.64%<sup>24</sup> y se encuentra en alrededor del 40% menos que las pruebas clínicamente aceptadas en la detección del VPH.<sup>25</sup>

Además, se sabe que esta baja sensibilidad es causada por la variabilidad del material obtenido en la toma de la muestra, la calidad del frote y la preservación de la muestra, así como de las distintas capacidades de detección e interpretación de las características microscópicas por parte de los profesionales. Debido a esta variabilidad se ha estimado que dos terceras partes de los “errores” en el diagnóstico de la citología son consecuencia del profesional que toma la muestra y una tercera parte debido al profesional que hace la interpretación microscópica.<sup>23, 25</sup>

La baja sensibilidad de una única citología se compensa por medio de la implementación de un aumento en la frecuencia de la prueba de citología, lo que se hace muy posible gracias al bajo costo de la misma. Por otro lado, la especificidad de la citología es mayor que la de la determinación del VPH, ya que el diagnóstico de la citología se basa en la morfología de la lesión y no en la infección asintomática que puede no comprender alteraciones morfológicas.<sup>23</sup> Además, el porcentaje la especificidad puede verse muy afectada por la presencia de diagnósticos no definidos como la atipia de células de significado indeterminado. Sin embargo, se reporta en un estudio de evaluación citológica cérvico vaginal donde la especificidad fue del 50%, estudio de 107 casos a los que se les realizó el frote con el fin de ser correlacionados con la biopsia y la interpretación colposcópica.<sup>26, 23, 25</sup>

Está descrito que, en 1943, Papanicolaou fue el primero en clasificar los resultados de los frotos de manera descriptiva en cinco tipos:<sup>17</sup>

1. Ausencia de células anormales o atípicas.
2. Citología atípica sin evidencia de malignidad.
3. Citología sugestiva, pero no concluyente de malignidad.
4. Citología fuertemente sugestiva de malignidad.
5. Citología concluyente de malignidad.

Esta es una prueba realizada de una muestra de raspado del cuello uterino evaluado bajo el microscopio. Se realiza como parte del examen ginecológico. El procedimiento consiste en tomar una muestra de células del exocérvix y el endocérvix con una espátula para

posteriormente colocarlas sobre un portaobjetos (frote), luego fijado y enviado al laboratorio para su análisis. En este análisis se detectan los cambios en las células ocasionadas por el VPH.<sup>27</sup> Los resultados se clasifican en:

- **Resultados normales:** cuando no se observan células con morfología atípica, se considera normal. Si los cambios observados son benignos, que son generalmente secundarios a inflamación, se considera normal.
- **Resultados anormales:** se consideran cuando se observan células atípicas escamosas de importancia indeterminada (ASCUS, AGUS), lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (L-SIL) o NIC I que se consideran como cambios celulares leves y que comúnmente presentan una remisión espontánea. Las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) o NIC II o III, que se consideran como cambios moderados y severos que requieren de pruebas complementarias y tratamiento. Y, por último, el carcinoma in situ e invasor.<sup>16</sup>

### **Cuadro 3.1.**

#### **Clasificación del Sistema Bethesda 2001**

**Tipo de espécimen:** convencional o en base líquida

**Calidad de muestra:**

Satisfactoria para evaluación (presencia o ausencia de componentes de zona T u otros indicadores de calidad)

Insatisfactoria para evaluación (describir la razón)

Espécimen rechazado/no procesado

Espécimen procesado y examinado, pero insatisfactoria

**Categorización general** (opcional)

Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

Anormalidad de células epiteliales: véase interpretación / resultado

Otros: véase interpretación / resultado

**Revisión automatizada** (si es efectuada, especificar)

**Exámenes auxiliares** (si se efectuaron, especificar)

**Interpretación / resultado**

Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

- Microorganismos
  - Trichomonas vaginalis
  - Elementos micóticos compatibles con Candida sp

- Cambio de la flora sugestiva de vaginosis bacteriana
- Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces
- Otros hallazgos no neoplásicos (opcional, no inclusivo)
- Cambios celulares reactivos
- Estatus de células glandulares poshisterectomía
- Atrofia
- **Otros**
  - Células endometriales en mujeres de 40 años o mayores

### **Anormalidades de células epiteliales**

#### **Células escamosas**

- Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US)
- No puede excluirse lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)
- Carcinoma de células escamosas

#### **Células Glandulares**

##### **AGC-NOS**

Células endocervicales (NOS o especificar en comentarios)

Células endometriales (NOS o especificar en comentarios)

Células glandulares (NOS o especificar en comentarios)

##### **AGC-ACS**

Células endocervicales, favorece neoplasia

Células glandulares, favorece neoplasia

Adenocarcinoma endocervical en situ

Adenocarcinoma (especificar tipo o NOS)

##### **Otras neoplasias malignas (especificar)**

##### **Notas educativas y sugerencias (opcional)**

Fuente: Lacruz C, Fariña J. 2003 <sup>28</sup>

Para la evaluación de las anomalías en el epitelio es necesario tomar los datos de la gravedad y el tipo oncogénico y no oncogénico de la lesión. A partir de esta información pueden evaluarse las conductas a tomar en cuenta y la evolución clínica en concordancia a los subtipos específicos de VPH. En la clasificación de lesiones de bajo y alto grado se toma en cuenta el tipo de VPH no oncogénico <sup>6,12</sup> y los de tipo oncogénicos respectivamente. Los

primeros tienden a involucionar mientras que los segundos presentan una evolución maligna.<sup>17</sup>

#### **2.3.4.2. Inspección visual con ácido acético**

Método utilizado para detección visual de cambios tempranos en las células acinares que comprenden la zona de transformación y que son los objetivos de colonización del VPH. Estas células al exponerse al ácido acético adquieren temporalmente una coloración blanca conocida como cambio acetoblanco o zona de transformación.<sup>16</sup> Se obtienen los siguientes resultados:

- Negativo: no se evidencia la presencia de cambio acetoblanco, ni lesiones acetoblanco pálidas, pólipos, cervicitis, inflamación o quistes de Naboth.
- Positiva: se evidencian áreas acetoblanco densas (de coloración blanca opaca o blanca ostra), bien definidas, precisas, con o sin márgenes, elevadas que se encuentran en relación con la unión escamocolumnar.<sup>16</sup>
- Sospecha de cáncer: lesiones protuberantes, lesiones ulcerosas o en coliflor, clínicamente visible; exudación o sangrado al tacto.

#### **2.3.4.3. Prueba de detección de ADN del VPH**

Las pruebas que permiten identificar la infección por VPH por medio de la detección de ADN para alguno de los 13 de los 15 tipos virales que se consideran hasta el momento de alto riesgo. Consiste en la realización de ensayos de PCR y pruebas de captura de híbridos.<sup>27</sup>

#### **2.3.4.4. Colposcopia**

La colposcopia, utilizado como un método para mejorar la detección de lesiones premalignas y malignas y aumentar la predicción del frote de citología cervical, es considerada una técnica de países desarrollados por su alto costo. Es la única capaz de detectar y evaluar el cérvix con patología premaligna avanzada.<sup>29</sup> La especificidad de una colposcopia con toma de biopsia dirigida comprende el 90 al 98% y sensibilidad de 20 a 84%.<sup>29</sup> Se estima que la probabilidad de un tratamiento innecesario es del 27% en pacientes con resultados de atipias de células indeterminadas, 8% para lesiones de bajo grado, 10% para portadoras de VPH con citología positiva y 16% para infección aislada por VPH.<sup>30, 29</sup>

- **Colposcopio**

El colposcopio está conformado por un microscopio de campo estereoscópico de tipo binocular, con baja resolución, que consiste de una fuente de iluminación potente usado para la inspección visual del cérvix bajo aumento como forma auxiliar de diagnóstico de neoplasia cervical.<sup>11</sup> Cuando es realizado por un colposcopista experimentado una buena técnica puede alcanzar un promedio de sensibilidad del 74.56% y una especificidad del 94.44%.<sup>24</sup> Esta prueba diagnóstica es realizada por colposcopistas con más de diez años de experiencia en la práctica de la misma. Esta se realiza con la inspección de la reacción del tejido ante los reactivos o sustancias tales como el ácido acético y/o lugol que determinará los sitios de toma de biopsia, algunos utilizan un solo reactivo, mientras que otros utilizan ambos.

- **Indicaciones de la colposcopia**

Se entiende por indicación para colposcopia cualquier prueba de tamizaje positivas. Dentro de estas indicaciones se encuentran: cuello en inspección visual de aspecto sospechoso, citología con evidencia de carcinoma invasor, presencia de NIC II o NIC III en la citología, anomalías de bajo grado o NIC I persistente durante más de 12 a 18 meses en la citología, calidad insatisfactoria persistente de la citología, infección por VPH, acetopositividad en inspección visual con ácido acético, resultado positivo en la inspección visual con Lugol y disociación citohistológica.<sup>16, 18, 31</sup>

- **Sistema de valoración colposcópica de Coppers**

Sistema de valoración por examen colposcópico que evalúa los siguientes puntos según su grado:

- **Insignificante no sospechoso o poco significativo:** epitelio blanco semitransparente, vasos finos no atípicos, distancia intercapilar pequeña: metaplasia o lesiones de bajo grado, el epitelio acetoblanco es generalmente brillante o semitransparente. Los bordes no son definidos, con vasos de pequeño calibre (punteado o mosaico fino) o sin ellos, con patrones mal definidos y distancias intercapilares cortas. No existen vasos atípicos.<sup>29</sup>
- **Significativo o sospechoso:** epitelio aceto positivo opaco y grueso, con o sin vasos dilatados no atípicos, distancia intercapilar aumentada: NIC II o III. El epitelio acetoblanco opaco, denso o gris, presenta bordes definidos.



Hay vasos de calibre dilatado, irregulares o enrollados (punteado grueso o mosaico). Los vasos atípicos y a veces el contorno superficial irregular indican cáncer inminente o invasor.<sup>29</sup>

- **Altamente significativo, muy sospechoso:** epitelio acetopositivo grueso, irregular y opaco, vasos dilatados atípicos, distancia intercapilar variable: lesiones de alto grado o invasión temprana.<sup>29</sup>

#### 2.3.4.5. Biopsia cervical

Cuando se presenta discordancia entre la colposcopia y la citología se indica la biopsia, la cual presenta una conclusión final de la patología cervical.

En el uso de metodologías combinadas para la detección de cáncer cervicouterino para mejorar el grado de confianza, es necesario hacer las comparaciones pertinentes de los diagnósticos con el estándar de oro que es la biopsia la cual proporciona el diagnóstico histológico.<sup>32</sup>

Si bien el diagnóstico de NIC se puede sospechar por medio de la citología o mediante la colposcopia, el diagnóstico final está determinado por el examen histopatológico de la biopsia. Para la realización de esta última existen muchas técnicas, pero la más utilizada es la toma de muestra en sacabocado o muestra de escisión.<sup>15</sup>

La biopsia ectocervical es realizada por colposcopia directa, tomando la muestra de la lesión sospechosa del ectocérvix con un instrumento cortante, como la pinza para biopsia de Tischler.<sup>23</sup> Esta consiste en la obtención de una muestra de tejido de aproximadamente 2.5 mm con la cual se realiza un diagnóstico histológico por microscopio.<sup>25</sup> La biopsia guiada por colposcopia comprende limitaciones derivadas de la localización del NIC ya que este puede estar localizado o también, en raras ocasiones estar presente únicamente en el canal cervical el cual no puede ser explorado por medio del colposcopio.<sup>23, 25</sup> Este procedimiento realizado de forma correcta y con los mayores estándares de calidad, apunta a una sensibilidad y especificidad del 81 y 94% respectivamente.<sup>24</sup> Sin embargo varía ampliamente según el criterio del colposcopista y el tipo de biopsia que se tome, ya que el área de estudio específico es un determinante especial de la interpretación histológica que el patólogo realizará.

En los casos en los que no es posible acceder al endocérvix, es necesario realizar una biopsia ampliada o conización cervical para una toma biopsia óptima.<sup>25</sup> Se clasifica en dos tipos:

- **Terapéuticas:** cuando se presenta sospecha de lesiones de alto grado que tienen elevada probabilidad de presentar un cambio maligno o bien la prueba diagnóstica presenta un dato positivo para cáncer in situ.
- **Diagnostica:** esta se realiza cuando se presenta una disociación citohistológica en la que los resultados son completamente discordantes o presentan diagnósticos contrarios. Por lo tanto, se realiza el procedimiento para confirmar uno o el otro.

Existen diferentes tipos de toma de biopsia, entre las que se encuentra el procedimiento de escisión electro quirúrgica, el curetaje endocervical que consiste en el raspado del revestimiento del canal cervical, la biopsia en cono que extrae la porción del cérvix en forma de cono con procedimiento de escisión y la biopsia en cono con cuchillo frío por medio de bisturí para la extracción de la pieza quirúrgica. Es posible concluir a partir de esta información que a mayor área tomada de biopsia para el estudio histológico mayor será su sensibilidad.

En este punto las muestras son analizadas para valorar la presencia del tipo de lesión presente (bajo o alto grado), la diferenciación, maduración y estratificación de las células y anomalías en sus núcleos. Para la clasificación se observa la proporción del espesor del epitelio en donde se presentan las células maduras y bien diferenciadas en los cuales, los grados más avanzados suelen poseer una proporción más amplia en el espesor epitelial con indiferenciación y una capa celular delgada de células maduras y diferenciadas. Se clasifican de la siguiente manera:

### **Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LEIBG)**

- **NIC I:** en las características se encuentra una adecuada maduración, con anomalías nucleares leves y pocas figuras mitóticas. La capa de células indiferenciadas es la más profunda en su tercio inferior. Además, pueden verse cambios citopatológicos secundarios a infección por VPH. En otras palabras, se caracteriza por la presencia de células escamosas aisladas o en grupos poco relacionados con células superficiales, maduras, núcleos con el triple de tamaño de la célula intermedia, características hipercromáticas y cromatina irregular, además puede observarse irregularidad de la membrana nuclear, los nucléolos son pequeños o no están presentes.<sup>15, 17, 30</sup>

## **Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG)**

Comprende el NIC II, III y carcinoma:

- **NIC II:** su principal característica son los cambios celulares de displasia en la mitad o dos tercios inferiores del epitelio y anomalías nucleares más marcadas. Se observan figuras de mitosis en toda la mitad inferior.
- **NIC III:** se observa una ausencia total de la diferenciación y la estratificación o es evidente solo en el primer cuarto de la superficie del epitelio con abundancia en mitosis.<sup>15</sup> En algunas bibliografías el NIC III es considerado como equivalente de carcinoma in situ.
- **Cáncer micro invasor:** se utiliza este término para describir datos de invasión temprana de las células en proceso de carcinogénesis del tejido cervical, describiéndose como una lesión invasora del estroma con una profundidad  $\leq 5$  mm, sin especificación del tipo celular.<sup>33, 48</sup>
- **Cáncer invasor:** hace referencia a la penetración de células carcinogénicas más allá de la profundidad de la capa basal, en donde el cáncer se encuentra sustituyendo la mayor parte del estroma.<sup>15, 44</sup>
- **Adenocarcinoma:** tipo de cáncer que tiene origen de las células glandulares.
- **Carcinoma epidermoide:** comprende un tipo de cáncer que presenta su origen de las células epiteliales.

### **2.4. Marco geográfico**

El cáncer de cérvix es una de las neoplasias más frecuentes y una de las causas más comunes de muerte entre las mujeres en edad reproductiva en el mundo. Sin embargo, este hallazgo resulta ser paradójico cuando se toma en cuenta que el cuello uterino es de fácil acceso y existen estrategias probadas que permiten realizar el diagnóstico y el tratamiento adecuado.

Con información obtenida del Sistema de Información Gerencial en Salud (SIGSA) del MSPAS, en el 2012 se reportaron 254 casos nuevos de cáncer cervicouterino y en el 2013 315 en la red de salud pública. Por otra parte, en el registro hospitalario de cáncer del INCAN registró 904 casos nuevos en el 2012.<sup>1</sup>

En un comunicado de prensa la organización “Una Voz Contra el Cáncer en Guatemala”, indicó que esta enfermedad es la causa más común de pobreza debido a los efectos negativos

que reducen la capacidad de ingresos económicos para las familias. En Guatemala en el 2011 se reportaron 283 mujeres fallecidas por cáncer de cérvix. El total de casos de muertes por cáncer fue más alto en mujeres que en hombres.<sup>1, 2, 6</sup>

El INCAN finalmente, reporta que en Guatemala el cáncer cervical afecta a 39 de cada 100 mil mujeres y por lo menos 16 mueren debido al mismo cáncer.

## **2.5. Marco demográfico**

El aumento en la incidencia de cáncer se manifiesta como una amenaza en el desarrollo humano y económico en países de recursos bajos y medios. De esta enfermedad se reporta el 56% de los nuevos casos a nivel mundial y 64% a nivel de países en desarrollo.

En las tasas de mortalidad por cáncer de cérvix en Guatemala, en el periodo comprendido entre el 2008 y 2013, se encuentra que el año 2012 presentó la tasa más alta siendo esta de 15 por cada 100,000 mujeres y el año 2008 una tasa menor de 11 por cada 100,000 mujeres. En el 2013 se identifican las tasas más altas en los departamentos de Zacapa y Retalhuleu. Se encuentra las tasas más bajas en los departamentos de Totonicapán y Alta Verapaz.<sup>11, 34</sup>

Dentro de las características más importantes entre las mujeres fallecidas en el año 2013 por cáncer cervicouterino, se encuentra que el mayor porcentaje, del 56.3% no presentaba escolaridad y se clasificaban entre las mujeres de ocupaciones elementales.<sup>11, 35</sup>

En la evolución de la mortalidad por cáncer estandarizada por edades se encuentra que en el rango de edades entre 25 a 69 años, la mayor incidencia de cáncer cervicouterino en mujeres guatemaltecas según la clasificación del 2014 de la OMS. El cáncer cervicouterino ocupa el primer lugar en incidencia con un total de 1,393 mujeres de un total de 4,863 mujeres para todos los tipos de cáncer estudiados por la OMS en el 2014.<sup>34</sup>

## **2.6. Marco institucional**

Según el artículo de “La Hora” de junio de 2008 en una entrevista realizada al Dr. Walter Guerra director del INCAN, comenta que el Instituto Nacional de Cancerología realiza cuatro mil pruebas anuales de tamizaje de cáncer, de las cuales se estima que el 60% de estas corresponde al tamizaje y análisis de cáncer cervical. En Guatemala el cáncer cervical forma parte de los problemas centrales de salud pública.

## **2.7. Marco legal**

Acuerdo Ministerial 517-2013 artículo 1: “Se establece la obligación a los médicos en general y especialistas de notificar trimestralmente cada año, de los casos de cáncer en el país que hayan diagnosticado durante ese periodo, al Sistema de Información Gerencial – SIGSA- y el Centro Nacional de Epidemiología –CNE- del MSPAS”.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

Determinar la validez y correlación entre la interpretación de la citología cervical, la impresión colposcópica y la interpretación de la biopsia de cérvix de las pacientes a quienes se les efectuó conización cervical tipo Lletz en el INCAN en los años 2010 a 2013.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- 3.2.1.** Medir la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de las interpretaciones citomorfológicas y colposcópicas según las diferentes interpretaciones histomorfológicas.
- 3.2.2.** Determinar la correlación entre la impresión colposcópica y el diagnóstico histológico en las biopsias cervicales y de conización.
- 3.2.3.** Determinar la correlación entre la interpretación citomorfológica cervical y la interpretación histomorfológica de las conizaciones cervicales y biopsias.





## 4. HIPÓTESIS

### 4.1. Hipótesis de investigación

- $H_0$ : Existe una buena correlación de los estudios de detección de cáncer cervical con la conización cervical.
- $H_a$ : No existe una buena correlación de los estudios de detección de cáncer cervical con la conización cervical.

### 4.2. Hipótesis estadística

- $H_0$ : p valor  $\geq 0.05$ .
- $H_a$ : p valor  $< 0.05$ .

### 4.3. Nivel de aceptación

- $\alpha = 0.05$



## **5. POBLACIÓN Y MÉTODOS**

### **5.1. Enfoque y diseño de investigación**

Estudio analítico retrospectivo de los casos atendidos en la clínica de Colposcopía del INCAN. En el que se procedió a la revisión y evaluación de expedientes con sus respectivos diagnósticos de citología (interpretación citomorfológica), biopsia dirigida por colposcopía (interpretación histomorfológica de biopsia) y de conización, para correlacionarlas con el estándar de la interpretación histomorfológica de la conización.

### **5.2. Unidad de análisis de información**

#### **5.2.1. Unidad de análisis**

Expedientes clínicos de la unidad de colposcopía del INCAN.

#### **5.2.2. Unidad de información**

Diagnósticos de informes de patología y diagnósticos de informes de colposcopía, contenidos en los expedientes clínicos.

### **5.3. Población y muestra**

#### **5.3.1. Población**

- Población diana: pacientes de los casos atendidos con registro y expediente en la clínica de colposcopía del INCAN, a las que se les haya efectuado citología, biopsia tomada por colposcopía y conización cervical, en los años 2010 al 2013.
- La población de estudio: se incluyó toda paciente que presente resultado positivo en su prueba de tamizaje que haya sido referida a la clínica de colposcopía y que además tengan disociación en los resultados de las pruebas diagnósticas habiéndose sometido a los cuatro procedimientos.
- Población: 479 casos.

### 5.3.2. Muestra

Para medir la potencia de probabilidad de significancia estadística se ingresaron los siguientes datos: la prueba diagnóstica con mayor sensibilidad, en este caso, la biopsia con un 81%, una sensibilidad del 99.99% para la conización que será la prueba estándar para la comparación, la prevalencia de la enfermedad más actualizada que se encontró en la bibliografía (12.3%) y la población diana del estudio de 479 expedientes al programa Epidat versión 4.1, el cual demostró una potencia del 94.7% de probabilidad de ser estadísticamente significativa. Ver anexo 8.3.

#### 5.3.2.1. Marco muestral

Unidad primaria de muestreo: INCAN

Unidad secundaria de muestreo: pacientes atendidas en la unidad de colposcopia

#### 5.3.2.2. Tipo y técnica de muestreo

Se tomó como población los expedientes de las pacientes que presenten los criterios de inclusión.

### 5.4. Selección de los sujetos a estudio

Se analizó al grupo de casos que presentaron las características de inclusión. Se obtuvieron cuatro valores que sirvieron para las pruebas de validez: casos con resultado positivo (**verdaderos positivos [VP]**), casos con resultado negativo (**falsos negativos [FN]**), aquellos que no tienen resultado negativo (**verdaderos negativos [VN]**) y los que no tienen resultado positivo (**falsos positivos [FP]**).<sup>36, 37, 44</sup> Los criterios de selección de las pacientes que fueron tomadas en cuenta en el estudio fueron dispuestos en tablas de 2x2 de la siguiente manera:

**Tabla 5.1**

#### **Ejemplo de tabla de datos de pruebas diagnosticas**

	Referencia positiva	Referencia negativa	
Prueba positiva	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total, de positivos
Prueba negativa	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total, de negativos
	Total, de enfermos	Total, sanos	Total, de pacientes

Fuente: Documento de Validez de pruebas diagnósticas (III) Sensibilidad Especificidad, Molina y Ochoa 2016 Evid Pediatric<sup>37</sup>

Para la correlación se utilizaron de igual forma tablas con variables pares para el cálculo del coeficiente de correlación de tau b de Kendall, en las que se agruparon diagnósticos por variables.

**Tabla 5.2**

**Ejemplo de tabla de contingencia de correlación**

Prueba diagnóstica	Prueba diagnóstica		
	Grupo diagnóstico	Grupo diagnóstico	Grupo diagnóstico
Grupo diagnóstico	# Dx concordantes	# Dx no concordantes	# Dx no concordantes
Grupo diagnóstico	# Dx no concordantes	# Dx concordantes	# Dx no concordantes
Grupo diagnóstico	# Dx no concordantes	# Dx no concordantes	# Dx concordantes

**5.4.1. Criterios de inclusión**

Caracterización de las pacientes atendidas en la unidad de colposcopia del INCAN que se incluyeron en el estudio.

- Pacientes atendidas en la clínica de colposcopia a las que se les realizó la prueba de citología inicial para detección de cáncer cervicouterino, biopsia guiada por colposcopia como método confirmatorio de la citología y conización tipo Lletz como segundo método confirmatorio de lesiones compatibles con precáncer y cáncer cervical.

**5.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnósticos de quistes de naboth y/o pólipos cervicales.

### 5.5. Definición y operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación/unidad de medida
<b>Edad</b>	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado. <sup>38</sup>	Dato de la edad en años referido por la paciente	N Numérica razón	Discreta	Años
<b>Paridad</b>	Se refiere al número de lactantes a término, prematuros, abortos menores a 20 semanas e hijos vivos en la actualidad. <sup>39</sup>	Dato del número total de hijos nacidos vivos o muerto a término proporcionado por la paciente.	N Numérica razón	Discreta	Numero
<b>Número de parejas sexuales</b>	Numero de compañeros con los que se mantuvo relaciones sexuales. <sup>12, 21</sup>	Dato número proporcionado por la paciente.	N Numérica razón	Discreta	Numero
<b>Diagnóstico Clínico</b>	Conclusión a la que se llega tras la evaluación física de la paciente al momento de la consulta, que requiere ser confirmada con estudios complementarios. <sup>40</sup>	Dato descrito en la papeleta de la conclusión de la evaluación física.	C Categórica policotómica	N Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIC I</li> <li>• NIC II</li> <li>• NIC III</li> <li>• Ca Cervix</li> <li>• Ca endocervix</li> <li>• Ca invasor</li> </ul>
<b>Indicación de Conización</b>	Criterio utilizado para justificar la intervención quirúrgica del cérvix. <sup>15</sup>	Dato descrito en la papeleta que justifica la realización de la conización.	C Categórica policotómica	N Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disociación Citohistológica</li> <li>• Persistencia de LEI</li> <li>• Paridad + ca epidermoide in situ</li> <li>• Enfermedad endocervical</li> <li>• Paridad + NIC II</li> <li>• Sospecha de microinvasión</li> <li>• Sospecha de invasión</li> <li>• LEIAG</li> <li>• Adenocarcinoma</li> <li>• Cervicitis persistente</li> <li>• Ca de cérvix</li> </ul>

<b>Interpretación Citológica</b>	Resultado de la prueba realizada bajo el microscopio de la muestra de raspado del cérvix de células tomadas. <sup>15, 16</sup>	Resultado de interpretación descrito en el expediente.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin lesión</li> <li>• ASCUS</li> <li>• LEIBG</li> <li>• LEIAG</li> <li>• Carcinoma epitelial invasivo</li> <li>• Mixto</li> </ul>
<b>Interpretación histomorfología de biopsia</b>	Resultado del análisis patológico al microscopio presentado por el patólogo y descrito en el historial. <sup>15, 16</sup>	Resultado descrito y expuesto en el expediente clínico.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervicitis</li> <li>• LEIBG</li> <li>• LEIAG</li> <li>• Carcinoma epidermoide</li> <li>• Adenocarcinoma cervical</li> <li>• Carcinoma mixto</li> </ul>
<b>Impresión colposcópica</b>	Resultado de interpretación de los hallazgos descritos en el expediente del diagnóstico por colposcopia. <sup>40</sup>	Resultado descrito de la impresión colposcópica en el expediente clínico.	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo</li> <li>• Poco significativo</li> <li>• Significativo</li> <li>• Muy significativo</li> </ul>
<b>Interpretación histomorfología de conización</b>	Resultado del análisis patológico de la pieza de extracción cervical para su análisis patológico por microscopio. <sup>15, 16</sup>	Resultado descrito en el expediente de la interpretación patológica	Categoría policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervicitis</li> <li>• LEIBG</li> <li>• LEIAG</li> <li>• Carcinoma epidermoide</li> <li>• Adenocarcinoma cervical</li> <li>• Carcinoma mixto</li> </ul>
<b>Tipo de conización</b>	Razón por la cual se realiza la intervención quirúrgica. <sup>40</sup>	Descripción del tipo de intervención que se realizó.	Categoría dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapéutica</li> <li>• Diagnóstica</li> </ul>

## **5.6. Recolección de datos**

### **5.6.1. Técnica**

Se realizó el estudio en todos los casos con registro y expediente en la clínica de Colposcopia del INCAN, que se hayan sometido a citología cervical, biopsia guiada por colposcopia y conización cervical tipo Lletz, en los años 2010 al 2013. Se obtuvo información de datos generales de cada paciente con ayuda de un formulario para filtrar la información de interés.

### **5.6.2. Procesos**

- I: revisión detallada de los expedientes clínicos y llenado del formulario de recolección de datos.
- II: determinación del número total de pacientes a las que se les realizó las tres pruebas diagnósticas.
- III: clasificación en la base de datos con las características relevantes para las variables a tomar en cuenta.
- IV: obtención de los resultados de las variables de cada paciente para su clasificación en las tablas de contingencia y su conteo y determinación de la correlación.
- V: ingreso de los datos obtenidos en las herramientas electrónicas para la obtención de resultados de correlación y pruebas de validez.

### **5.6.3. Instrumentos**

Se diseñó una ficha de recolección de datos para tomar los datos de forma ordenada. La sección 1 consiste de los datos generales más relevantes en relación a los factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la enfermedad y la sección 2 comprende los diagnósticos de las pruebas de detección, donde se recolectará aquellos que se estudiarán. Ver Anexo 12.1.



## 5.7. Procesamiento y análisis de datos

### 5.7.1. Procesamiento de datos

Con la información recolectada se realizó una base de datos en Excel describiendo las características de cada variable. Con esto se determinó la correlación y la validez de las pruebas diagnósticas. Ver anexo 8.2

Posteriormente con los datos obtenidos del análisis de los expedientes se procedió a medir la validez de las pruebas de detección por medio de las siguientes medidas: la sensibilidad y la especificidad que ayudará a determinar la cantidad de casos detectados como positivos y la proporción de casos que se clasifican como negativos, el valor predictivo positivo que corresponde a la cantidad de casos que padecen en realidad la enfermedad y el negativo que valorará los casos que realmente se encuentran sanos o que no presenten las características de la enfermedad.<sup>26</sup> Para esto se utilizó la herramienta electrónica Epidat versión 4.3 en la que se calculó los porcentajes de cada elemento. Además, esta herramienta electrónica proporciona un intervalo de confianza del 95% para la sensibilidad y la especificidad.

$$\text{Sensibilidad} = VP / (VP + FN)$$

$$\text{Especificidad} = VN / (FP + VN)$$

En donde VP = Verdaderos positivos, FP = Falsos positivos, VN = Verdaderos negativos y FN = Falsos negativos.

La forma en que se clasificó los diferentes diagnósticos dentro de las tablas consistió en el agrupamiento por variables. (ver tabla 5.3)

**Tabla 5.3**

**Agrupamiento de diagnósticos por categorías para pruebas de validez**

<b>Código validez</b>	<b>Categoría</b>		<b>Diagnósticos</b>
<b>1</b>	≤ LEIBG	Cervicitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cervicitis leve, moderada, severa, aguda y crónica, impresión colposcópica negativa e insatisfactoria.</li> <li>• ASCUS</li> <li>• AGUS</li> <li>• ASC H</li> </ul>
		LEIBG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIC I</li> <li>• Impresión colposcópica poco significativa</li> </ul>
<b>2</b>	≥ LEIAG	LEIAG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NIC II</li> <li>• NIC III (in situ)</li> <li>• Impresión colposcópica significativa</li> </ul>
		Cáncer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer microinvasor, invasor, epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma mixto</li> <li>• Impresión colposcópica muy significativa</li> </ul>

Las tablas de contingencia para este fin fueron las siguientes:

**Tabla 5.4**  
**Histomorfología conización/citología**

<b>Citología</b>	<b>Histomorfología conización</b>		
	≥ LEIAG	≤ LEIBG	
≥ LEIAG	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total de positivos
≤ LEIBG	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total de negativos
	Total, de enfermos	Total, sanos	Total de pacientes

≥LEIAG Mayor o igual a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, <LEIAG Menor a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado.

Fuente: Adaptado de Documento de Validez de pruebas diagnósticas (III) Sensibilidad Especificidad, Molina y Ochoa 2016 Evid Pediatric<sup>37</sup>

**Tabla 5.5**  
**Histomorfología conización/impresión colposcópica**

<b>Impresión Colposcópica</b>	<b>Histomorfología conización</b>		
	$\geq$ LEIAG	$\leq$ LEIBG	
$\geq$ LEIAG	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total de positivos
$\leq$ LEIBG	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total de negativos
	Total, de enfermos	Total, sanos	Total de pacientes

$\geq$ LEIAG Mayor o igual a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado,  $\leq$ LEIBG Menor a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado. En colposcopia  $\leq$ LEIBG comprende impresión colposcópica poco significativa y significativa;  $\geq$ LEIAG comprende impresión colposcópica muy significativa.  
Fuente: Adaptado de Documento de Validez de pruebas diagnósticas (III) Sensibilidad Especificidad, Molina y Ochoa 2016 Evid Pediatric<sup>37</sup>

**Tabla 5.6**  
**Histomorfología conización/biopsia dirigida por colposcopia**

<b>Biopsia dirigida por Colposcopia</b>	<b>Histomorfología conización</b>		
	$\geq$ LEIAG	$\leq$ LEIBG	
$\geq$ LEIAG	Verdaderos positivos	Falsos positivos	Total de positivos
$\leq$ LEIBG	Falsos negativos	Verdaderos negativos	Total de negativos
	Total, de enfermos	Total, sanos	Total de pacientes

$\geq$ LEIAG Mayor o igual a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado,  $\leq$ LEIAG Menor a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado.  
Fuente: Adaptado de Documento de Validez de pruebas diagnósticas (III) Sensibilidad Especificidad, Molina y Ochoa 2016 Evid Pediatric<sup>37</sup>

Los resultados de las variables se compararon para determinar por medio del coeficiente Tau B de Kendall.<sup>23</sup> Este índice está basado en las características de tipo ordinal de las observaciones que se obtienen en los resultados de las pruebas. Esto hace que la variable sea independiente de la distribución que presenta, siempre y cuando cuenten con dos características importantes: ser independiente y ser continua. Estas se ingresaron a la herramienta electrónica IBM® SPSS® Statistics 25 licencia temporal (activada: febrero 15, 2018; expiró: 1 marzo, 2018) en el que se calculó su valor.

Para este apartado se clasificó por diagnósticos según grado de severidad. Se resumió la información en una base de datos en Excel para la sumatoria de los datos y análisis. Una vez realizada la base de datos, se codificó por números para su posterior ingreso al software de cálculo. Ver tablas 5.7, 5.8 y 5.9.

## Tablas de contingencia de correlación

**Tabla 5.7**  
**Correlación colposcopia/conización**

Conización					
Colposcopia		Cervicitis	LEIBG	LEIAG	Cáncer
	Negativo	1			
	Poco significativa		2		
	Significativa			3	
	Muy significativa				4

LEIBG: Lesión Escamosa de Bajo Grado, LEIAG: Lesión Escamosa de Alto Grado

**Tabla 5.8**  
**Correlación citología/conización**

Conización					
Citología		Cervicitis	LEIBG	LEIAG	Cáncer
	Cervicitis	1			
	LEIBG		2		
	LEIAG			3	
	Cáncer				4

LEIBG: Lesión Escamosa de Bajo Grado, LEIAG: Lesión Escamosa de Alto Grado

**Tabla 5.9**  
**Correlación biopsia/conización**

Conización					
Biopsia		Cervicitis	LEIBG	LEIAG	Cáncer
	Cervicitis	1			
	LEIBG		2		
	LEIAG			3	
	Cáncer				4

LEIBG: Lesión Escamosa de Bajo Grado, LEIAG: Lesión Escamosa de Alto Grado

### 5.7.2. Análisis de datos

El análisis de las variables se expresó en porcentajes que describen los valores de la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo obtenidos por medio de la herramienta electrónicas Epidat versión 4.3. Esta proporciona un intervalo de confianza del 95% para la sensibilidad y la especificidad. Las variables se ingresaron también en la herramienta electrónica IBM® SPSS® Statistics 25 licencia temporal (activada: febrero 15, 2018; expiró: 1 marzo, 2018) con la que se calculó el coeficiente de correlación Tau b de Kendall.

## **5.8. Alcances y límites de la investigación**

### **5.8.1. Obstáculos**

Debido a que el trabajo de investigación se basó en la revisión de expedientes médicos, los obstáculos más importantes para este caso serán la dificultad para comprender los diagnósticos escritos a mano o la falta de algún dato general. De ser así se dará por descartada la papeleta que no cuente con todos los datos legibles.

### **5.8.2. Alcances**

El estudio abarcó a las pacientes con número de registro y que se les haya realizado la citología, colposcopia, biopsia y conización tipo Lletz en la unidad de colposcopia del INCAN.

## **5.9. Aspectos éticos de la investigación**

### **5.9.1. Principios éticos generales**

La presente investigación no tiene conflictos con las pautas descritas en los principios éticos de la investigación, siendo estas el respeto por las personas, la beneficencia y la justicia, ya que la revisión de expedientes representa una técnica observacional en la que no se interviene directamente con los pacientes.

### **5.9.2. Categoría de riesgo**

La investigación corresponde a la categoría I por ser de tipo analítico y retrospectivo con revisión de papeletas.



## 6. RESULTADOS

Tabla 6.1

**Características generales de las pacientes estudiadas para cáncer cervical de las pacientes atendidas en la Unidad de colposcopia del INCAN en los años 2010 al 2014**

n = 434

Características generales	Rango	f	%
Edad	<20	11	2.5
	21-30	88	20.3
	31-40	139	32
	41-50	79	18.2
	51-60	61	14.1
	61-70	39	9
	>71	17	3.9
No. parejas sexuales	0-2	314	72.3
	3-5	29	6.7
	6-8	2	0.5
	n/r*	89	20.5
Gestas	0-2	117	27
	3-5	184	42.4
	6-8	81	18.7
	9-11	39	9
	12-14	11	2.5
	≤ 15	2	0.4
Paridad	0-2	145	33.4
	3-5	185	42.6
	6-8	68	15.7
	9-11	28	6.5
	12-14	8	1.8
Abortos	0	286	65.9
	1	106	24.4
	2	30	6.9
	3	8	1.8
	4	3	0.7
	7	1	0.2

\*n/r No Refiere

**Tabla 6.2**  
**Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la citología, biopsia y Colposcopia comparada con la prueba estándar, la conización, de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2014**

	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %**	VPN %***
	IC 95%*	IC 95%*	IC 95%*	IC 95%*
Citología	66.90	47.80	68.90	45.50
	61.1-72.2	40.2-55.5	63.1%-74.2	38.1-53.1
Biopsia	80.40	62.90	78.90	64.90
	75.3-84.6	55.2-70.0	73.8-83.3	57.1-72.0
Colposcopia	55.60	70.40	76.50	47.90
	49.7-61.4	62.9-77.0	70.2-81.8	41.5-54.2

IC: Intervalo de Confianza\*

VPP: Valor Predictivo Positivo\*\*

VPN: Valor Predictivo Negativo\*\*\*

**Tabla 6.3**  
**Índices de correlación entre la citología, biopsia, colposcopia y conización**

	Índice de correlación Tau b de Kendall
Entre citología y conización	0.168*
Entre biopsia y conización	0.380*
Entre colposcopia y conización	0.261*

\*Coeficiente de correlación significativo ( $p < 0.0001$ )



## 7. DISCUSIÓN

Entre el año 2010 y el 2013 se atendieron a 479 pacientes con sospecha clínica de cáncer cervical. En este tiempo las pacientes fueron sometidas a los métodos diagnósticos de tamizaje cervical, siendo estos la citología, biopsia, colposcopia y conización cervical. Esta última se realizó como método confirmatorio por presentar una alta sensibilidad debido a la mayor área de toma de muestra. Para fines de este estudio está se utilizó como prueba gold estándar. El presente estudio recolectó la información de las pacientes antes mencionadas de las cuales se excluyeron 45 por no presentaron alguna de las cuatro evaluaciones o bien las muestras de los estudios fueron muy escasas para hacer diagnóstico.

Los datos generales de las 434 pacientes tales como edad, número de parejas sexuales, gestas, paridad y abortos, se tomaron en cuenta en el estudio como parte de la caracterización epidemiológica (ver tabla 6.1). La edad media de las pacientes fue de 36 años. El rango de edad con mayor número de pacientes se encontró en las pacientes de 31 a 40 años (32%), seguido por el rango de 21 a 30 años (20.3%). Esto es consistente con el rango de edad de mayor prevalencia del informe de casos registrados en el Instituto de Cancerología y Hospital “Dr. Bernardo del Valle” en el año 2011.<sup>1</sup> En cuanto al número de parejas sexuales la mayoría de las pacientes refirieron entre 0 y 2 parejas sexuales (72.3%) mientras que 89 pacientes (20.5%) no dieron referencia alguna.

Además, en la población estudiada el número de gestas previas predominó en el rango de 3 a 5 gestas (42.4%), seguido del rango de 0 a 1 gesta (27%) y en tercer lugar con el rango de 6 a 8 gestas (18.7%). Cabe recalcar que a pesar de que se ha reportado el número de gestas como un factor de riesgo que eleva hasta 3.8 veces la probabilidad de padecer de enfermedad premaligna cervical en mujeres con 7 gestas o más, la población estudiada se mantuvo por debajo del número de gestas con riesgo en otros estudios.<sup>20</sup> En cuanto el número de partos registrados predominó el rango de 3 a 5 (42.6%), seguido del rango de 0 a 2 (33.4%). Por último, se recolectó la información del número de abortos que presentaron, predominando las pacientes que no presentaron un aborto (65.9%).

En cuanto a los resultados de la citología, estos se clasificaron en dos categorías, < LEIAG y ≥ LEIAG (ver anexo 12.4, tabla 1). Los hallazgos menores a lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (< LEIAG) coincidieron con el diagnóstico de la prueba estándar en 76 (45.5%) pacientes mientras que los hallazgos ≥ LEIAG coincidieron aún más, un total de 184 (68.9%) pacientes. Se realizaron tablas descriptivas para identificar los diagnósticos que coincidieron con

la histomorfología de la conización, la prueba estándar (ver anexo 12.4, tabla 4). La citología normal, con atrofia o con cervicitis coincidió en 29 (41.4%) de los casos. Sin embargo, el AGUS por sus siglas en ingles atipia glandular de significado indeterminado, ASCUS por sus siglas en ingles atipia escamosa de significado indeterminado, ASC H por sus siglas en ingles atipia escamosa de alta sospecha y LEIBG lesión escamosa intraepitelial de bajo grado únicamente en 10 (10.3%) de los casos estudiados. La coincidencia para LEIAG y cáncer invasivo fue de 108 (63.9%) y 19 (19.4%) de los casos respectivamente. Esta comparación se realizó con el fin de demostrar la indicación para realizar la conización por disociación citohistológica.

Por otro lado, se puede notar que se reportaron 83 (31.1%) casos como falsos positivos y 91 (54.5%) como falsos negativos, con lo que se hace aún más evidente la necesidad de continuar con el proceso de estas pacientes para evitar que una proporción de casos positivos se subestimen y eludir procedimientos innecesarios en estas pacientes sobreestimadas (ver anexo 12.4, tabla 1).

Es importante mencionar que el examen citológico, histológico y visualización colposcópica del cérvix son generalmente prácticos, pero no libre de errores. La falta de correlación o discrepancia entre resultados de los diferentes estudios de tamizaje pueden ser causados por errores de interpretación, errores en la toma de muestra, muestra insuficiente, aplicación de frote erróneo, sitios de muestra para biopsia sin contenido neoplásico o incluso regresión espontánea de la anormalidad cervical.<sup>4</sup> Esto se observa en la citología cuando se calcula la proporción de falsos positivos y falsos negativos representando 52.2% y 33.1% respectivamente.

Específicamente hablando de la citología, 260 (59.9%) de los casos coincidieron con el resultado de la prueba estándar y 174 (40%) no coincidieron con el diagnóstico de la conización (ver anexo 12.4, tabla 1). La sensibilidad de la citología fue de 66%, con una especificidad del 47.8%, un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 68.9% y un Valor predictivo Negativo (VPN) del 45.5% (ver tabla 6.2). Estos resultados son menores a estudios anteriores.<sup>8, 24</sup> En un estudio de evaluación de Papanicolaou y colposcopia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical del año 2012, se reporta una sensibilidad del 84.1%, sin embargo la bibliografía internacional reporta una sensibilidad del 41 al 75% por lo que se encuentra dentro de los estándares.<sup>8</sup> La causa más frecuente de la falta de correlación en este estudio fue el error de muestreo al momento del procedimiento de Papanicolaou, (ver anexo 12.4, tabla 4) donde 39 (55.7%) de las muestras de citología con resultado normal comparadas con la biopsia presentaron una lesión escamosa intraepitelial de alto grado y 58 (59.8%) de los casos presentaron lesión escamosa intraepitelial de bajo grado en la citología pero en la biopsia presentaron una LEIAG.

Estos datos comparados con la tabla 5 (anexo 12.4) se confirman cuando se observan los diagnósticos de citología comparados con los de la prueba estándar (la conización) en la que 30 (42.9%) de los casos con citología normal resultaron en una LEIAG. En estos casos se practicó la conización debido a que la citología y la biopsia presentaron disociación. Se considera que la mayor parte de las discrepancias de diagnóstico es debido a que un gran número de citologías no son evaluadas por la unidad de patología del INCAN o bien el papanicolaou se hace en un centro ginecológico diferente al del INCAN.

Los resultados de los diagnósticos colposcopicos, que comprende la impresión colposcópica poco significativa, significativa, negativas e insatisfactorias, se correlacionaron con los datos de la prueba estándar. Con respecto a la categoría de < LEIAG en colposcopia un total de 112 (47.9%) de casos coincidieron con la prueba estándar (ver anexo 12.4, tabla 2). Los resultados de la tabla descriptiva de la impresión colposcópica comparada con la conización (ver anexo 12.4, tabla 7) mostraron una impresión colposcópica negativa e insatisfactoria en 45 (44.6%) pacientes que coincidieron con resultado de conización normal, cervicitis y/o endocervicitis. El resultado poco significativo presento buena correlación en 13 (9.6%) de los casos con interpretación de LEIBG y condiloma. La categoría de  $\geq$  LEIAG que comprende a la impresión colposcópica muy significativa, coincidió en 153 (55.6%) de los casos (ver anexo 12.4, tabla 2). La impresión significativa y muy significativa coincidieron en 87 (73.1%) y 19 (24.1%) de las pacientes con LEIAG y cáncer invasor respectivamente (ver anexo 12.4, tabla 7).

Así mismo la impresión colposcópica mostró 47 (23.5%) casos como falsos positivos y 122 (52.1%) casos falsos negativos, con sus respectivas proporciones de 29.9% y 44.4%. Para estos casos se compararon los resultados de la colposcopia con los datos de la biopsia. Cuando se compara estos resultados con el estudio del año 2008, de correlación colposcópica como indicador de la calidad de la colposcopia, donde 44.77% de las pacientes estudiadas presento diagnóstico falso positivo, se demuestra nuevamente que todo diagnóstico colposcópico debe ser confirmado con diagnóstico histopatológico.<sup>44</sup> De igual forma se demuestra en ese estudio que la probabilidad de distinguir lesiones normales de las anormales según la correlación colposcópica es del 71.7% clasificada como baja para ese estudio.<sup>44</sup>

Para fines de descripción y comparación con la biopsia dirigida por colposcopia se realizó la tabla 6 (anexo 12.4), con el fin de demostrar la indicación de la conización. El resultado negativo e insatisfactorio coincidió con 42 (41.6%) de las pacientes que en la biopsia presentaron una interpretación histomorfológica de cervicitis, endocervicitis y/o normal. La impresión poco significativa coincidió en 19 (14.1%) de los casos en los que el resultado de la biopsia fue de

condiloma y LEIBG. Por último, la impresión colposcópica significativa y muy significativa coincidieron en 74 (62.2%) y 51 (64.6%) de LEIAG y cáncer micro invasor respectivamente para el diagnóstico de la biopsia.

En la colposcopia se encontró una buena asociación cuando se compararon los diagnósticos con el resultado final de conización en 265 (61.05%) pacientes. No coincidieron 169 (38.9%) de las pacientes estudiadas según la comparación con la interpretación final de conización (ver anexo 12.4, tabla 2). Las pruebas de validez para la colposcopia dieron como resultado final una sensibilidad del 55.6%, una especificidad del 70.4%, un VPP del 76.5% y un VPN del 47.9%. Estos resultados son comparables con estudios anteriores (ver tabla 6.2).<sup>3, 11, 24</sup> Datos que son inferiores con respecto al estudio realizado en la misma institución titulado "Evaluación Clínica de la Doble Tinción P16 y Ki67 en Citología de Frote Cervical e Histología con tinción p16" donde la evaluación de la impresión colposcópica respecto a la histología con tinción P16 mostro una sensibilidad del 71.9% y una especificidad del 86.8%, podría ser a causa de las diferentes tinciones utilizadas en las muestras revisadas para este estudio y la tinción especial P16 utilizada para el estudio citado.<sup>24</sup>

En las tablas descriptivas se evidencia que, en la comparación de los diagnósticos presentados por la colposcopia, la impresión colposcópica significativa coincidió con la LEIAG en 87 (73.1%) de las pacientes estudiadas y 45 (44.6) con impresión negativa coincidieron con cervicitis en el diagnostico final de la conización. Es necesario aclarar, de igual forma que en la citología, que el examen de la colposcopia en sus diferentes impresiones varía según el criterio de cada ginecólogo y que además se presentaron porcentajes elevados de disociación entre la impresión colposcópica y el resultado de la biopsia y citología por lo que se envió a las pacientes para realizar conizaciones diagnósticas, encargadas de proporcionar el diagnostico final. Estas variaciones diagnosticas se pueden observar cuando se comparan las tablas 7 y 8 (ver anexo 12.4). En estas puede verse que las pacientes que presentaron negativo en la impresión colposcópica obtuvieron una disociación colpohistológica en 42 casos (41.6%) y 45 (44.6%) con LEIAG en 32 (31.7%) y 38 (37.6%) respectivamente (ver anexo 12.4, tablas 7 y 8).

Por otro lado, se describió la coincidencia entre la interpretación histomorfológica de la biopsia cuando se compara con la prueba estándar (ver anexo 12.4, tabla 3). Para  $\geq$  LEIAG 221 (78.9) de las pacientes coincidieron con el diagnóstico de la conización y 100 (64.9%) coincidieron para  $<$  LEIBG. En las pruebas de validez la biopsia presento una sensibilidad del 80.4%, especificidad del 62.9%, VPP del 78.9% y un VPN del 64.9%. La proporción de falsos positivos fue del 37.1% y la de falsos negativos del 19.6% (ver tabla 6.2). Estos datos se pueden comparar con estudios

anteriores.<sup>24</sup> Estos resultados son similares con respecto al estudio realizado en la misma institución titulado “Evaluación Clínica de la Doble Tinción P16 y Ki67 en Citología de Frote Cervical e Histología con tinción p16” mostrando una sensibilidad similar del 78.4% pero una especificidad mayor a la del estudio actual del 95.2%, estos resultados remarcan la necesidad de utilizar tinciones que mejoren la calidad de los diagnósticos, estandarización de pruebas dentro de la institución y de mejorar las técnicas de muestreo.<sup>24</sup>

Además, se realizó una comparación descriptiva de los diagnósticos presentados por la biopsia con los datos de la conización (ver anexo 12.4, tabla 8). En 66 (61.7%) de las pacientes hubo concordancia en el diagnóstico normal, cervicitis y/o endocervicitis. La lesión de alto grado concordó en 165 (70.5%) de los casos. Se puede observar que se presenta una discordancia importante entre los resultados normales de la biopsia y el diagnóstico de lesión de alto grado en la conización en la que 32 (29.9%) de los casos que presentan interpretación histomorfológica normal, cervicitis y/o endocervicitis demostraron presentar una interpretación histomorfológica de conización de LEIAG. Estos casos representan el margen de error que se puede presentar en las diferentes interpretaciones, sin embargo, es importante recordar que debido a este margen de error es necesario someter a las pacientes a un proceso de descarte para decidir si son sometidas o no a la conización. Se ha demostrado que la tasa de sobretratamiento y exposición a procedimientos inadecuados se presenta cuando se utiliza un solo método diagnóstico.<sup>45</sup> De las tres pruebas de tamizaje esta fue la prueba que demostró un menor número de falsos positivos y falsos negativos con 59 (21.1%) y 54 (35.1%) respectivamente.

Así mismo se presentaron los resultados de índices de correlación entre variables ordinales (mediante la prueba Tau b de Kendall) en las pruebas de citología, histología e impresión colposcópica (tabla 6.3). Según los valores p de significancia estadística bilateral, se rechazó la hipótesis nula ya que se demostró que hay asociación entre las variables que se describieron para cada prueba diagnóstica ( $p < .0001$ ). Queda evidenciado con los índices de correlación de 0.168, 0.380 y 0.260 para la citología, biopsia e impresión colposcópica respectivamente, una correlación baja con respecto al resultado final de conización. Todos los coeficientes de correlación presentados fueron significativos ( $p < .0001$ ).

La causa principal de las bajas correlaciones que se presentaron en estos casos se debe al desuso que se le da a la citología realizada por personal dentro de las instalaciones del INCAN, ya que en un gran porcentaje de las pacientes que se incluyó contaba con citología realizada en un centro diferente de diagnóstico. Es importante que se implemente un sistema estandarizado de pruebas y protocolos que exijan el uso estricto de las pruebas diagnósticas realizadas dentro

de la institución ya que se ha demostrado que hay variaciones de correlación (desde muy baja correlación a baja correlación) entre instituciones, laboratorios y criterios,<sup>48</sup> por lo que se podría pensar que esto mejoraría la concordancia diagnóstica. Sin embargo, en este estudio no se incluye un dato exacto del número de muestras con diagnóstico externo, ya que sale de los objetivos de este.

Como dato adicional se expone la proporción de pacientes a las que se les realizó conización con indicación terapéutica y/o diagnóstica en las que 198 (64.5%) requirieron de una conización diagnóstica con fines de confirmación. Además, se puede observar una tasa alta de procedimiento confirmatorio para lesiones de bajo grado, los cuales pueden evitarse con un mejor control de calidad en el abordaje inicial de las pacientes. Mientras que la proporción de procedimientos terapéuticos se mantuvo más limitada con solo 77 (60.6%) de los casos con lesiones de alto grado y 50 (39.4%) con diagnóstico de lesiones de bajo grado (ver anexo 12.4, tabla 9).

Dentro de las fortalezas de este estudio se puede mencionar el fácil acceso a la información para la recolección de datos. Las pruebas de tamizaje presentaron buenos resultados en cuanto a la detección de la enfermedad, esto indica que la capacidad del personal y de la infraestructura de la institución para la realización de los procedimientos indicados está dentro de los estándares necesarios y aceptados. Se han realizado diversas evaluaciones a los programas de detección oportuna de cáncer de cérvix a fin de medir su eficacia en impacto, costos y calidad del tamizaje, por lo que hay muchos recursos que se pueden consultar.

No obstante, dentro de las debilidades, cabe mencionar que estas evaluaciones no consideran el análisis de los procesos desde la propia perspectiva de los involucrados ya que se encuentran muchos casos con diagnósticos extrainstitucionales. Además, no fue posible determinar con exactitud el número de muestras analizadas sin los protocolos del INCAN por lo que esto pudo resultar en un sesgo de la valoración diagnóstica real tomadas según la normativa de la institución, y ser motivo de la baja concordancia entre pruebas de tamizaje.

## 8. CONCLUSIONES

- 8.1. Las pruebas de detección de cáncer cervical presentan una alta sensibilidad y especificidad cuando se compararon con el diagnóstico final de la prueba estándar. Dentro de estas la biopsia es la prueba con mayor sensibilidad con respecto al resultado final de la conización.
- 8.2. La correlación entre la impresión colposcópica y la histomorfología de la conización y la biopsia demuestran ser baja.
- 8.3. La correlación entre la interpretación citomorfológica y la histomorfología de la conización y la biopsia resulta ser muy baja.





## **9. RECOMENDACIONES**

### **9.1. A las autoridades de la unidad de colposcopia del INCAN:**

Que se implemente un sistema de abordaje estandarizado en el que las pruebas de tamizaje se realicen exclusivamente dentro de la institución, ya que esta cuenta con sistema de control de calidad, evitando diagnósticos de entidades externas y minimizando errores de interpretación, sobreestimación y/o subestimación diagnóstica. Esto evitará procedimientos innecesarios, sobretratamiento y la falta de detección de casos con la enfermedad.



## 10. APORTES

- 10.1. A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala se aportan bases estadísticas para la continuación de investigaciones futuras con respecto a pruebas de validez y su calidad.
- 10.2. Al Instituto Nacional de Cancerología -INCAN- se proporcionan marcadores estadísticos de las pruebas de validez y correlación para diagnóstico de lesiones cervicales que servirán como método de control de calidad para las áreas diagnósticas.
- 10.3. A la población femenina de Guatemala donde se da a conocer los avances y seguridad sobre los métodos diagnóstico de cáncer cervical.



## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Plan nacional de Prevención, control y manejo de cáncer cervicouterino 2014-2024. Guatemala: MSPAS, OMS, OPS; 2014.
- 2) Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol* [en línea] 2009 May [citado 10 Mayo 2017]; 200 (5): 472-480. Disponible en: [www.AJOG.org](http://www.AJOG.org)
- 3) Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoqlou TE, Downing P, Marks FR. Cytological correlates in a colposcopic clinic a 1-year prospective study. *Diagn Cytopathol*. 1991 Ene; 7 (5): 477-481.
- 4) Cioc AM, Julius CJ, Proca DM, Tranovich VL, Keyhani-Rofagha S. Cervical biopsy/cytology correlation data can be collected prospectively and shared clinically. *Diagn Cytopathol*. 2002 Jan; 26 (1): 49-52.
- 5) Da Forno, Holbrook, Nunns D, Shaw P. Longo-term follow-up of patients following negative colposcopy: a new gold standard and its implications for cervical screening. *Royal Infirmary*. 2003 Jun; 14 (1): 281-286.
- 6) Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol*. 2003 Jun; 89(3): 424-428.
- 7) Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M. A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *J Low Genit Tract Dis*. 2007 Jul; 11 (3): 147-150.
- 8) Rojas MG, Cordova UC, Sanchez LPJ. Evaluación del estudio de Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical de la Unidad Especial Centro de Apoyo Diagnostico San Rafael. *Rev Esp Med Quir*. 2012 Jun; 17 (2): 76-80.

- 9) Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam S, Cain J, et al. American cancer society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American society for clinical pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin*. 2012 May-Jun; 62(3): 147-172.
- 10) Medawar P. La etiología del cáncer Vigencia de cinco paradigmas sucesivos. *Medicina (B. Aires)* [en línea]. 2003 Nov [citado 10 Abr 2017]; 63(6): 757-758. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802003000600015](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802003000600015)
- 11) Sellors J, Sankkaranarayanan R. Centro internacional de investigaciones sobre el cáncer. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Washington, DC: OPS; 2003.
- 12) Martínez A. Actualización en el cáncer de cérvix [en línea]. Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves Servicio de Obstetricia y Ginecología; 2015 [citado 18 Jun 2017]. Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/actividad\\_docente\\_e\\_investigadora/clases\\_residentes/2015/clase2015\\_actualizacion\\_cancer\\_cervix.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2015/clase2015_actualizacion_cancer_cervix.pdf).
- 13) Colombia. Ministerio de Salud. Dirección General de Promoción y Prevención. Norma técnica para la detección temprana del cáncer de cuello uterino y guía de atención de lesiones preneoplásicas de cuello uterino. Colombia: Ministerio de Salud; 2001.
- 14) Sanabria Negrín JG. Virus del papiloma humano, artículo de revisión. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río* [en línea]. 2012 Oct [citado 15 Jun 2017]; 13 (4): 1-23. Disponible en: <http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/562>
- 15) Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Patología estructural y funcional. 8 ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
- 16) Erazo J. Manual de patología cervical. Colombia: Universidad de Cauca; 2007.

- 17) Velario G. valoración de la citología y la colposcopia como pruebas de detección precoz del cáncer de cuello uterino en pacientes del Instituto Nacional Materno Perinatal [tesis Médico y Cirujano]. Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina; 2016.
- 18) Gomez J. Patología benigna y lesiones premalignas de cervix [en línea]. Granada: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Obstetricia y Ginecología; 2015 [citado 18 Jul 2017]. Disponible en: [http://www.hvn.es/servicios\\_asistenciales/ginecologia\\_y\\_obstetricia/ficheros/cr07.patologia\\_benigna\\_cervix.pdf](http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr07.patologia_benigna_cervix.pdf).
- 19) Sanchez A, Grimaldo J, Salazar C. Factores de riesgo para el desarrollo de la displasia leve cervical. Rev Fac Med. 2009 Abr; 52 (2): 69-72.
- 20) Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino. Historia natural del cáncer cervicouterino: Incluso una prueba de detección ocasional contribuye a salvar la vida de las mujeres de más edad [en línea]. N.Y.: ACCP; 2003 [citado 22 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.path.org/publications/files/cxca-factsheet-natural-history-SPAN.pdf>.
- 21) Donaldson RJ, Donaldson LJ. Medicina comunitaria [en línea]. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2006 [citado 23 Oct 2017] Disponible en: [http://books.google.com/books?id=mn\\_z3e7hixEC&pg=PA287&lpg=PA287&dq=medicina+comunitaria&source=bl&ots=HZpyGIWuFs&sig=WExxDIgl8MEMtlhJtdoKKBK7Qv8&hl=zhTW&ei=vZniSs\\_EKsrp8QaXvNH2AQ&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=5&ved=0CBwQ6AEwBA#v=onepage&q=&f=false](http://books.google.com/books?id=mn_z3e7hixEC&pg=PA287&lpg=PA287&dq=medicina+comunitaria&source=bl&ots=HZpyGIWuFs&sig=WExxDIgl8MEMtlhJtdoKKBK7Qv8&hl=zhTW&ei=vZniSs_EKsrp8QaXvNH2AQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=5&ved=0CBwQ6AEwBA#v=onepage&q=&f=false).
- 22) Santos-Ortiz C. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino en el Perú. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia [en línea]. 2007 Abr-Jun [citado 22 Nov 2017]; 53(2): 98-100 Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428184006>.
- 23) Alameda F. Simposio Sociedad Española de Anatomía Patológica Sociedad Española de Citología: detección del virus del papiloma humano en programas de cribado de cáncer cervical. Rev Esp Patol [en línea]. 2014 Dic [citado 25 Jul 2017]; 47(4): 245-

254. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-articulo-simposio-sociedad-espanola-anatomia-patologica-sociedad-S1699885514000658>.
- 24) García González A. Evaluación clínica de la doble tinción P16 YKi67 en citología de frote cervical e histología con tinción p16 [tesis Doctoral]. España: Universidad Miguel Hernández de Elche, Facultad de Medicina; 2015.
- 25) Cabrera J. Evaluación de citología cervicovaginal y la colposcopia, como método de detección de la neoplasia intraepitelial cervical. Rev Per Ginecol Obstet. 2003 Sep.; 49 (3): 155-159
- 26) Badii M, Guillen A, Serrato L. Correlación no paramétrica y su aplicación en la Investigación Científica. Rivista Daena. 2014 Ago; 9 (2): 31-40
- 27) Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Las pruebas de ADN para el Virus Papiloma Humano (VPH). Colombia: MSPS; 2011.
- 28) Lacruz C, Fariña J. Citología ginecológica: de papanicolaou a Bethesda. España: Editorial Complutense; 2003.
- 29) Sanchez M, Olivares A, Contreras N, Diaz M. Certeza diagnostica de la colposcopia, citología e histología de las lesiones intraepiteliales del cérvix. Rev Invest Med Sur Mex. 2013 Jun; 20 (2): 95-99
- 30) Leal I, Villalobos C, Wisrun R, Moreno V, Lincon A, Lechuga R. Sensibilidad y especificidad de pruebas diagnósticas para CaCu: Muestras de mestizas tarahumaras del Hospital General Salvador Zubiran de la ciudad de Chihuahua. Tecnociencia. 2010 Ago; 4 (2): 97-105
- 31) Duque E, Gonzales I, Ramos E, Ruiz C, Cheng J. Factores de riesgo asociados a la presencia de lesiones displásicas de cérvix en mujeres en edad fértil del área rural: Estudio analítico de corte transversal, realizado en mujeres en edad fértil en las al: Candelaria, Monterrico, Los Esclavos, Las Cabezas del departamento de Santa Rosa y Xenimajuyu, Santa Apolonia, Chirijuyu del departamento de Chimaltenango [tesis






- Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2010.
- 32) Colindres M, Escobar H, Sologastoa A, Garcia L. Concordancia entre el diagnóstico colposcópico y el diagnóstico histológico de pacientes con lesiones de cérvix: estudio analítico comparativo realizado en la consulta externa de ginecología de los Hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, General Dr. Juan José Arévalo Bermejo y de Ginecoobstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante 2007. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2008
  - 33) Pfaendler K, Mwanahamuntu M, Hicks ML, Parham GP. Microinvasive carcinoma of the cervix. Glob. libr. women's med [en línea]. 2008 Nov [citado 29 Ago 2017]; doi: 10.3843/GLOWM.10229.
  - 34) Organización Mundial de la Salud. Perfiles oncológicos de los países. Guatemala: OPS; 2014.
  - 35) Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Centro Nacional de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de enfermedades no transmisibles. Guatemala: MSPAS; 2015.
  - 36) Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (II). Valores predictivos. Evid Pediatr. 2016; 12 (3): 53.
  - 37) Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (III). Valores predictivos. Evid Pediatr. 2016; 12 (4): 69.
  - 38) Real Academia Española. Diccionario de la lengua española [en línea]. Madrid: RAE; 2014 [citado 1 abr 2018]. Disponible en: <http://dle.rae.es/?id=EN8xffh>.
  - 39) Cuningham G Leveno K Bloom S Hauth J Rouse Spong C. Williams Obstetricia. 23 ed. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2010.
  - 40) Seidel H, Ball J, Dains J, Williams B. Manual mosby de exploración física. 5 ed. Madrid: Elsevier; 2011.

- 41) Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Evaluación de la validez de las pruebas diagnósticas (I). Sensibilidad. Especificidad. Evid Pediatr. 2016; 12 (2): 34.
- 42) Ortiz R, Uribe CJ, Diaz LA, Dangosnd YR. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Rev Colomb Obstet Ginecol [en línea]. 2004 Abr-Jun [citado 5 Ago 2017]; 55(2): 146-160. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342004000200007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342004000200007)
- 43) Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F. Williams ginecología. 23 ed, Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2009.
- 44) Mendoza GBP, González MLE, Erosa CM, Alonso RP. Correlación colpohistológica como indicador de calidad de la colposcopia. Ginecol Obstet Mex [en línea]. 2008 Oct [citado 18 Ago 2017]; 76 (10): 587-596. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26776>
- 45) Ferris DG, Litaker M. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic Images During the ALTS Trial. J Low Genit Tract Dis [en línea]. 2005 Ene [citado 25 Ago 2017]; 9 (1): 29-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15870>

# 12. ANEXOS

## 12.1. Instrumento de recolección de datos

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
No. Ficha: \_\_\_\_\_

No. reg.: \_\_\_\_\_

**Datos generales**

Edad: \_\_\_\_ paridad: \_\_\_\_ No. de parejas sexuales: \_\_\_\_

Indicación de conización: \_\_\_\_\_

**Resultados de pruebas de detección**

Procedimiento	Diagnostico (P. Validez)	Diagnostico (correlación)
Interpretación Citomorfológica		
Impresión Colposcópica		
Interpretación histomorfológica de Biopsia		
Interpretación histomorfológica de Conización		

- Para cálculo de pruebas de validez.
  - (1)  $\leq$  LEIBG (incluye LEIBG, Cervicitis e impresión colposcópica poco significativa)
  - (2)  $\geq$  LEIAG (incluye LEIAG, Cáncer e impresión colposcópica significativa y muy significativa)
- Para cálculo de coeficiente de correlación tau b de Kendall.
  - (1) Cervicitis (incluye impresión colposcópica, negativa)
  - (2) LEIBG (incluye impresión colposcópica poco significativa)
  - (3) LEIAG (incluye impresión colposcópica significativa)
  - (4) Cáncer (incluye impresión colposcópica muy significativa)



### 12.3. Cálculo del potencial de significancia estadística

#### Datos:

Sensibilidad esperada:	
Prueba 1:	81,000%
Prueba 2:	99,990%
Prevalencia de la enfermedad:	12,300%
Nivel de confianza:	95,0%

#### Resultados:

Tamaño de la muestra	Para	Potencia (%)
479	Sensibilidad	94,7

12.4. Tablas descriptivas utilizadas en el cálculo de las pruebas de validez y correlación.

**Tabla 1**  
**Interpretación citomorfológica comparada con la Interpretación histomorfológica de Conización de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**

interpretación Citología	Interpretación histomorfológica de Conización		Total (%)
	≥LEIAG (%)	<LEIAG (%)	
≥LEIAG	184 (68.9)	83 (31.1)	267 (100)
<LEIAG	91 (54.5)	76 (45.5)	167 (100)
Total	275 (63.4)	159 (36.6)	434 (100)

≥LEIAG Mayor o igual a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, <LEIAG Menor a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado.

**Tabla 2**  
**Impresión colposcópica comparada con la Interpretación**  
**histomorfológica de Conización de pacientes atendidas en el INCAN**  
**del 2010 al 2013**

Impresión Colposcópica	Interpretación histomorfológica de Conización		Total (%)
	≥LEIAG (%)	<LEIAG (%)	
≥ LEIAG	153 (55.6)	47 (23.5)	200 (100)
< LEIAG	122 (52.1)	112 (47.9)	234 (100)
Total	275 (63.4)	159 (36.6)	434 (100)

≥LEIAG: Mayor o igual a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, <LEIAG: Menor a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado. En colposcopia <LEIAG comprende impresión colposcópica poco significativa y significativa; ≥LEIAG comprende impresión muy significativa.

**Tabla 3**  
**Interpretación histomorfológica de biopsia comparada con la**  
**Interpretación histomorfológica de Conización de pacientes**  
**atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**

Interpretación histomorfológica de biopsia	Interpretación histomorfológica de Conización		
	≥LEIAG (%)	<LEIAG (%)	
≥LEIAG	221 (78.9)	59 (21.1)	280 (100)
<LEIAG	54 (35.1)	100 (64.9)	154 (100)
Total	275 (63.4)	159 (36.6)	434 (100)

≥LEIAG Mayor o igual a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, <LEIAG Menor a Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado.

**Tabla 4**

**Interpretación Citomorfológica comparada con la Interpretación histomorfológica de biopsia de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**

interpretación Citomorfológica	Interpretación histomorfológica de biopsia				Total
	Normal, Cervicitis, Endocervicitis (%)	LEIBG, Condiloma (%)	LEIAG (%)	Micro o Cancer Invasivo (%)	
Normal, Cervicitis, Atrofia	11 (15.7)	14 (20.0)	39 (55.7)	6 (8.6)	70 (100)
LEIBG, ASCUS, AGUS, ASC H	20 (20.6)	14 (14.4)	58 (59.8)	5 (5.2)	97 (100)
LEIAG	49 (29.0)	18 (10.7)	86 (50.9)	16 (9.5)	169 (100)
Cáncer Invasivo	27 (27.6)	3 (3.1)	51 (52.0)	17 (17.3)	98 (100)
<b>Total</b>	<b>107 (24.7)</b>	<b>49 (11.3)</b>	<b>234 (53.9)</b>	<b>44 (10.1)</b>	<b>434 (100)</b>

ASCUS: por sus siglas en ingles atipia escamosa de significado indeterminado, AGUS: por sus siglas en ingles atipia glandular de significado indeterminado, ASC H: por sus siglas en ingles atipia escamosa altamente sospechosa, LEIAG Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, LEIBG Lesión Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado

**Tabla 5**

**Interpretación Citomorfológica comparada con la Interpretación histomorfológica de Conización de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**

interpretación Citomorfológica	Interpretación histomorfológica de Conización				Total
	Normal, Cervicitis, Endocervicitis (%)	LEIBG, Condiloma (%)	LEIAG (%)	Cáncer Micro o invasivo (%)	
Normal, Cervicitis, Atrofia	29 (41.4)	8 (11.4)	30 (42.9)	3 (4.3)	70 (100)
LEIBG, ASCUS, AGUS, ASC H	30 (30.9)	10 (10.3)	53 (54.6)	4 (4.1)	97 (100)
LEIAG	40 (23.7)	13 (7.7)	108 (63.9)	8 (4.7)	169 (100)
Cáncer Invasivo	27 (27.6)	1 (1.0)	51 (52)	19 (19.4)	98 (100)
<b>Total</b>	<b>126 (29)</b>	<b>32 (7.4)</b>	<b>242 (55.8)</b>	<b>34 (7.8)</b>	<b>434 (100)</b>

ASCUS: por sus siglas en ingles atipia escamosa de significado indeterminado, AGUS: por sus siglas en ingles atipia glandular de significado indeterminado, ASC H: por sus siglas en ingles atipia escamosa altamente sospechosa, LEIAG Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, LEIBG Lesión Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado.

**Tabla 6**

**Impresión Colposcópica comparada con la Interpretación histomorfológica de biopsia de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**  
**Interpretación histomorfológica de biopsia**

Impresión Colposcópica	Normal, Cervicitis Endocervicitis (%)	LEIBG, Condiloma (%)	LEIAG (%)	Micro o Cáncer Invasivo (%)	Total
Negativa, Insatisfactoria	42 (41.6)	14 (13.9)	32 (31.7)	13 (12.9)	101 (100)
Poco Significativa	31 (23)	19 (14.1)	77 (57)	8 (5.9)	135 (100)
Significativa	18 (15.1)	13 (10.9)	74 (62.2)	14 (11.8)	119 (100)
Muy Significativa	16 (20.3)	3 (3.8)	51 (64.6)	9 (11.4)	79 (100)
<b>Total</b>	<b>107 (24.7)</b>	<b>49 (11.3)</b>	<b>234 (53.9)</b>	<b>44 (10.1)</b>	<b>434 (100)</b>

LEIAG Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, LEIBG Lesión Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado.

**Tabla 7**

**Impresión Colposcópica comparada con la Interpretación histomorfológica de Conización de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**

Impresión Colposcópica	Interpretación histomorfológica de Conización				Total
	Normal, Cervicitis Endocervicitis (%)	LEIBG, Condiloma (%)	LEIAG (%)	Cáncer Micro o invasivo (%)	
Negativa, Insatisfactoria	45 (44.6)	8 (7.9)	38 (37.6)	10 (9.9)	101 (100)
Poco Significativa	49 (36.3)	13 (9.6)	73 (54.1)	0 (0)	135 (100)
Significativa	19 (16)	8 (6.7)	87 (73.1)	5 (4.2)	119 (100)
Muy Significativa	13 (16.5)	3 (3.8)	44 (55.7)	19 (24.1)	79 (100)
<b>Total</b>	<b>126 (29)</b>	<b>32 (7.4)</b>	<b>242 (55.8)</b>	<b>34 (7.8)</b>	<b>434 (100)</b>

LEIAG Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, LEIBG Lesión Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado.



**Tabla 8**  
**Interpretación histomorfológica de biopsia comparada con la Interpretación histomorfológica de Conización de pacientes atendidas en el INCAN del 2010 al 2013**

Interpretación histomorgológica de biopsia	Interpretación histomorfológica de Conización				Total
	Normal, Cervicitis Endocervicitis (%)	LEIBG, Condiloma (%)	LEIAG (%)	Cáncer Micro o invasivo (%)	
Normal, Cervicitis, Endocervicitis	66 (61.7)	4 (3.7)	32 (29.9)	5 (4.7)	107 (100)
LEIBG, Condiloma	12 (24.5)	17 (34.7)	18 (36.7)	2 (4.1)	49 (100)
LEIAG	42 (17.9)	11 (4.7)	165 (70.5)	16 (6.8)	234 (100)
Cáncer Micro o invasivo	6 (13.6)	0 (0)	27 (61.4)	11 (25)	44 (100)
<b>Total</b>	<b>126 (29)</b>	<b>32 (7.4)</b>	<b>242 (55.8)</b>	<b>34 (7.8)</b>	<b>434 (100)</b>

LEIAG Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, LEIBG Lesión Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado

**Tabla 9**  
**Tipo de conización según interpretación histomorfológica de conización**

Tipo de conización	Interpretación histomorfológica de conización		Total (%)
	≥ LEIAG (%)	< LEIAG (%)	
Diagnostica	198 (64.5)	109 (35.5)	307 (100)
Terapéutica	77 (60.6)	50 (39.4)	127 (100)
<b>Total</b>	<b>275 (63.4)</b>	<b>159 (36.6)</b>	<b>434 (100)</b>

LEIAG Lesiones Escamosas Intraepitelial de Alto Grado, LEIBG Lesión Escamosas Intraepitelial de Bajo Grado.