



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE
TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO
Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**“CORRELACIÓN ENTRE EL PAPANICOLAOU Y LA
BIOPSIA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES
INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE CUELLO
UTERINO EN PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO
NAVAL, LIMA PERÍODO 2014-2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO
TECNÓLOGO MÉDICO**

RAQUEL FLORES LOAYZA

ASESOR:

LIC. TM PILAR ALVA BETALLELUZ

Lima, Perú

2018

HOJA DE APROBACIÓN

RAQUEL FLORES LOAYZA

“CORRELACIÓN ENTRE EL PAPANICOLAOU Y LA
BIOPSIA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES
INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE CUELLO
UTERINO EN PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO
NAVAL, LIMA PERÍODO 2014-2017”

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del Título de
Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio
Clínico y Anatomía Patológica por la Universidad Alas Peruanas

LIMA – PERÚ

2018

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi
querida madre, Elsa Cristina, y a mis
hijos Yazmín, Luis Enrique y
Hashira, que son el motor e
inspiración de mi vida.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por iluminarme en el camino de la vida, darme sabiduría, fortaleza y permitirme superar los obstáculos que se presentaron durante mi preparación académica.

A mi madre, Elsa Cristina, por su comprensión y apoyo incondicional durante mi formación.

Al Lic. TM Eduardo Sedano, por sus orientaciones y aporte profesional en la realización de la presente investigación.

A la Dra. Yasmín Raquel Marín Flores, mi hija, por su asesoría constante en el perfeccionamiento de esta investigación, por su crítica y búsqueda de soluciones en pro de este trabajo.

A todo el equipo de salud del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor De Távara por las facilidades brindadas.

EPÍGRAFE

***“El espíritu presiente, las ciencias
ratifican”***

José Martí

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cuello uterino es un problema de salud a nivel mundial. En el Perú, es el cáncer más notificado y es la tercera causa de mayor mortalidad en mujeres. **Objetivo:** determinar el grado de correlación o concordancia entre el método citológico por Papanicolaou y el histológico por biopsia para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino. **Diseño:** Estudio correlacional y observacional. **Institución:** Centro Médico Naval "Cirujano Santiago Mayor de Távora" Lima - período 2014-2017. **Participantes:** 252 informes de pacientes mujeres entre 18-70 años de edad que se sometieron a la técnica citológica de Papanicolaou y al estudio histológico por biopsia. **Intervenciones:** Se determinó las frecuencias absolutas y porcentuales de las variables de estudio, la fuerza de concordancia entre las dos técnicas de diagnóstico, además de la sensibilidad, y la especificidad de la técnica citológica. **Principal medida de resultados:** Criterios citológicos e histológicos para el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa. **Resultados:** Del total de los positivos a lesión intraepitelial sólo 12 casos (16,44%) fueron concordantes con ambas pruebas. En los diferentes tipos de lesión intraepitelial la fuerza de concordancia fue pobre. La técnica de Papanicolaou presentó una sensibilidad de 15,2% para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de bajo grado y de 18,5% para lesiones de alto grado mientras que la especificidad de dicha técnica fue 96,6% para la detección de lesiones de bajo grado y 96,0% para las de alto grado. **Conclusiones:** en nuestro estudio en todos los tipos de lesiones se presentaron grados de concordancia pobres y sensibilidades menores a 18,5%, lo cual puede deberse a la falta de implementación de control de calidad interno o externo en el laboratorio de Anatomía Patológica del Centro Médico Naval o a la falta de uniformidad de criterios a la hora de realizar el diagnóstico respectivo.

Palabras Clave: Papanicolaou, biopsia, lesiones intraepiteliales, cáncer cervical.

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is a global health problem. In Peru, it is the most notified cancer and the third leading cause of increased mortality in women. **Objective:** to determine the degree of correlation or consistency between the cytological method by Papanicolaou test and the histological by biopsies for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Design:** Correlational and observational study. **Institution:** "Cirujano Santiago Mayor de Távora" Naval Medical Center Lima - 2014-2017 period. **Participants:** 252 reports belonging to women aged 18 - 70 years old who underwent Pap smear test and histological study by biopsy. **Interventions:** The absolute and percentage frequencies of the variables of study, the strength of concordance between the two techniques of diagnosis, in addition to the sensitivity and specificity of the cytological technique were determined. **Main outcome measure:** cytological and histological criteria for the diagnosis of squamous intraepithelial lesion. **Results:** of the total positives to intraepithelial lesion only 12 cases (16,44%) were consistent with both tests. In different types of intraepithelial lesion, consistency strength was poor. Papanicolaou test presented a sensitivity of 15,2% for the diagnosis of low-grade intraepithelial lesions and of 18,5% for high-grade lesions while the specificity of such test was 96,6% for detection of low-grade lesions and 96,0% for high-grade lesions. **Conclusions:** in our study, all types of lesions presented poor degrees of consistency and sensibilities lesser than 18,5%, which may be due to the lack of implementation of internal or external quality control in the Pathoanatomy laboratory of the Naval Medical Center or to the lack of uniformity of criteria when making the respective diagnosis.

Keywords: Papanicolaou, biopsy, intraepithelial lesions, cervical cancer.

ÍNDICE

| | Pág. |
|--|-----------|
| CARÁTULA | 1 |
| HOJA DE APROBACIÓN | 2 |
| DEDICATORIA | 3 |
| AGRADECIMIENTO | 4 |
| EPÍGRAFE | 5 |
| RESUMEN | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| INDICE | 8 |
| LISTA DE TABLAS | 10 |
| LISTA DE FIGURAS | 11 |
| INTRODUCCIÓN | 13 |
| CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN | 14 |
| 1.1 Planteamiento del problema | 15 |
| 1.2 Formulación del problema | 16 |
| 1.2.1 Problema general | 16 |
| 1.2.2 Problemas específicos | 16 |
| 1.3 Objetivos | 17 |
| 1.3.1 Objetivo general | 17 |
| 1.3.2 Objetivos específicos | 17 |
| 1.4 Justificación | 18 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 19 |
| 2.1 Bases Teóricas | 20 |
| 2.1.1 Consideraciones anatómicas de cuello uterino | 20 |
| 2.1.2 Lesiones intraepiteliales escamosas | 20 |
| 2.1.3 Etiopatogenia de las lesiones intraepiteliales escamosas | 21 |
| 2.1.4 Factores de riesgo | 22 |
| 2.1.5 Clasificación de las lesiones intraepiteliales | 28 |
| 2.1.6 Métodos de diagnóstico | 33 |
| 2.2 Antecedentes | 39 |
| | 45 |

| | | |
|---|--|-----------|
| CAPÍTULO III: METODOLOGÍA | | |
| 3.1 | Diseño del estudio | 46 |
| 3.2 | Población | 46 |
| 3.2.1 | Criterios de inclusión | 46 |
| 3.2.2 | Criterios de exclusión | 46 |
| 3.3 | Muestra | 47 |
| 3.4 | Operacionalización de variables | 47 |
| 3.5 | Procedimiento y técnica | 50 |
| 3.6 | Aspectos Éticos | 51 |
| 3.7 | Plan de análisis de datos | 51 |
| CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS | | 52 |
| 4.1 | Resultados | 53 |
| 4.2 | Discusión | 68 |
| 4.3 | Conclusiones | 70 |
| 4.4 | Recomendaciones | 71 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | | 72 |
| ANEXOS | | 81 |
| | Ficha de recolección de datos | 82 |
| | Matriz de consistencia | 83 |
| | Autorización del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara | 84 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|---|------|
| Tabla I. Distribución del número de pacientes con Papanicolaou y biopsia, negativas y positivas a lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino, agrupado por años y tipo de lesión. | 56 |
| Tabla II. Distribución por edad de las pacientes con Papanicolaou y biopsia positiva para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino. | 57 |
| Tabla III. Número de casos diagnosticados por estudio de Papanicolaou estratificados por edad y tipo de lesión. | 59 |
| Tabla IV. Número de casos diagnosticados por estudio de Biopsia estratificados por edad y tipo de lesión. | 60 |
| Tabla V. Lesiones atípicas de significado indeterminado diagnosticadas por Papanicolaou y su correspondiente resultado de biopsia. | 66 |
| Tabla VI. Cantidad de lesiones diagnosticadas por Papanicolaou y biopsia por tipo de lesión. | 66 |
| Tabla VII. Concordancia cito – histológica para lesiones de bajo grado en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017. | 67 |
| Tabla VIII. Concordancia cito – histológica para lesiones de alto grado en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017. | 67 |

LISTA DE FIGURAS

| | Pág. |
|---|-----------|
| Figura 1. Frecuencia del número de pacientes que se realizaron estudios de Papanicolaou y biopsia por año. | 53 |
| Figura 2. Número de casos positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou y biopsia distribuidos por años. | 53 |
| Figura 3. Número de casos negativos y positivos por tipo de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou distribuidos por años. | 54 |
| Figura 4. Número de casos negativos y positivos por tipo de lesiones intraepiteliales escamosa de cuello uterino diagnosticados por biopsia distribuidos por años. | 55 |
| Figura 5. Frecuencia del número de pacientes que se realizaron estudios de Papanicolaou y biopsia por grupo de edades. | 57 |
| Figura 6. Frecuencia de casos positivos diagnosticados por Papanicolaou y biopsia para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino distribuidos por grupo de edades. | 58 |
| Figura 7. Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou distribuidos por grupo de edades. | 59 |
| Figura 8. Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por biopsia distribuidos por grupo de edades. | 61 |
| Figura 9. Frecuencia del número de hijos de las pacientes que se realizaron estudios de Papanicolaou y biopsia. | 62 |

Figura 10. Casos positivos de Papanicolaou y biopsia para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino distribuidos por el número de hijos. **63**

Figura 11. Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou distribuidos por número de hijos. **64**

Figura 12. Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por biopsia distribuidos por número de hijos. **65**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es una alteración celular originada en el epitelio cervical que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales conducen a carcinoma *in situ* o cáncer invasor, en el que las células con transformación maligna traspasan la membrana basal.

El riesgo de morir por cáncer de cuello uterino antes de los 75 años, es tres veces más alto en mujeres que viven en países en desarrollo que en las que viven en países desarrollados. En el Perú, es el cáncer más notificado y la tercera causa de mortalidad de mujeres

Se estima que cuando se aplican métodos de diagnóstico precoz se podrían prevenir al menos 40% de casos de cáncer de cuello uterino. Por esta razón, es imperioso encaminar esfuerzos hacia nuevas estrategias de intervención que permitan la identificación de casos en estadios tempranos de la enfermedad, como lesiones pre malignas.

Frente a estas consideraciones, en el presente estudio pretendemos evaluar la técnica de Papanicolaou como un procedimiento de diagnóstico precoz comparándolo al estudio histológico por biopsia que es considerado como el Gold estándar para este tipo de lesiones.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es determinar el grado de correlación o concordancia entre el método citológico por Papanicolaou y el histológico por biopsias para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en pacientes atendidas en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távora, Lima - período 2014-2017.

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

A nivel mundial, el Cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer. Según la Organización de la Salud (OMS), en el año 2012 la incidencia de CCU fue 530,000. La mortalidad por CCU es de 270,000 defunciones por año, y más del 85% se producen en los países en desarrollo. La OMS explica que en los países desarrollados, los programas de detección de las lesiones precancerosas permiten su tratamiento oportuno y previenen hasta el 80% de los casos de CCU; mientras que en los países en desarrollo, el escaso acceso a pruebas de detección eficaces genera que la enfermedad no se detecte hasta las fases más avanzadas, cuando aparecen los síntomas (1).

En el 2014, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), cada año se presentan cerca de 83,100 nuevos casos y 35,600 muertes por CCU en las Américas. En América Latina y el Caribe, el CCU es la segunda causa de incidencia y mortalidad por cáncer en las mujeres (2).

En el Perú, es el cáncer más notificado en las mujeres (24.1%) y en la población general (14.9% de todos los cánceres); y es la tercera causa de mortalidad por cáncer en mujeres (3).

Entre los exámenes de tamizaje para este cáncer se encuentra el test de Papanicolaou (PAP), que tiene como objetivo el diagnóstico de lesiones precancerosas o cancerosas del cuello uterino a bajo costo. Aunque, desde el inicio de su uso, se han descrito diversos errores, como menciona el informe de la *Agency for Healthcare Research and Quality*, que señala que dos tercios de los casos de falsos negativos están relacionados con la toma de muestra y el tercio restante se relaciona con el error de detección o interpretación desafortunada de las anomalías celulares durante la lectura (4). Sin embargo, los programas de citología bien ejecutados pueden prevenir con éxito el CCU, para lo cual requieren múltiples pasos, que son susceptibles de tropezar con desafíos considerables, especialmente en entornos de escasos recursos (5). Esto coincide con lo sostenido por la OMS: “La elevada tasa de mortalidad mundial por CCU (52%) podría reducirse con programas de detección y tratamiento eficaces” (1).

El conocimiento acerca de la biología del CCU ha llevado a la recomendación de establecer prácticas de control de calidad internos en los laboratorios de anatomía patológica, dirigidos especialmente a la correlación o concordancia citohistológica y al estudio de los falsos negativos (6). El diagnóstico de biopsia se considera siempre el estándar de oro en cualquier estudio de concordancia de pruebas de diagnóstico de una enfermedad, sin embargo la interpretación subjetiva de la clasificación histológica es un gran obstáculo (7).

En el Perú, cuando el tamizaje de CCU realizado a través de la citología cervical arroja resultados normales (reportado como citología negativa), no se procede a realizar estudios diagnósticos, como la colposcopia o la biopsia hasta tres años después, según la Resolución Ministerial N°1013-2016 (3). Esta condición favorece la aparición de falsos negativos en la citología cervical, particularmente cuando ésta ha sido realizada con baja calidad. La existencia de falsos negativos implica que las pacientes no sean diagnosticadas y, en consecuencia, tampoco tratadas oportunamente de cualquier alteración cervical que presenten.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

- ✓ ¿Qué grado de correlación o concordancia presentarán el Papanicolaou y la biopsia para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en las pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távora, Lima - periodo 2014-2017?

1.2.2 Problemas específicos

- ✓ ¿Qué características, según la edad y el número de hijos, presentarán las pacientes a quienes se les realizó el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távora, Lima - período 2014-2017?
- ✓ ¿Qué tipo de resultados citológicos e histológicos obtenidos mediante el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino

presentarán las pacientes en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017?

- ✓ ¿Qué sensibilidad y especificidad presentará el Papanicolaou para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en las pacientes atendidas en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

- ✓ Determinar el grado de correlación o concordancia entre el Papanicolaou y la biopsia para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima – periodo 2014-2017.

1.3.2 Objetivos específicos

- ✓ Caracterizar por edad y número de hijos a las pacientes a quienes se les realizó el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.
- ✓ Describir los resultados citológicos e histológicos obtenidos mediante el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino que presentan las pacientes en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.
- ✓ Determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en las pacientes atendidas en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.

1.4 Justificación

En el Perú, se estima que cada 5 horas muere una mujer por CCU. En el año 2016, el Centro de Información de VPH y Cáncer del Instituto Catalán de Oncología realizó un reporte sobre el CCU en el Perú en base a la información disponible en Globocan. Se calculó que en el 2012 hubo 4,636 casos y 1,715 muertes por CCU. En ese mismo año, la incidencia cruda anual por 100,000 habitantes fue de 31,3%, tasa muy elevada al compararse con la de Sudamérica que es 22,2% y la mundial que es 15,1%. Loreto, Ucayali, Madre de Dios y Moquegua son las regiones con mayor morbilidad por CCU. Mientras que las mayores tasas de mortalidad se encuentran en Loreto, Huánuco y Ucayali, con valores que duplican y hasta cuadruplican a los de Lima (3). Por su impacto en la salud de las mujeres peruanas, el CCU constituye un grave problema de Salud Pública.

Debido a que ninguna prueba de tamizaje es 100% sensible o específica, el reporte de la citología cervical como anormal, es remitido a estudios complementarios como colposcopia y biopsia dirigida (ambas son pruebas diagnósticas). Sin embargo cuando el reporte citológico es normal, no se realizan ulteriores estudios. Dependiendo de la calidad con la que se realice la prueba de tamizaje, se diagnosticará oportunamente las lesiones premalignas y/o malignas de cuello uterino.

Por lo expuesto, reviste importancia la determinación de la correlación o concordancia entre el estudio citológico (PAP) y el estudio histológico (biopsia) para conocer la magnitud real del problema de calidad. Los resultados del presente estudio, permitirá implementar un Programa de Control de Calidad que asegure que el proceso de tamizaje sea altamente sensible y cumpla su objetivo en la prevención de las lesiones cervicales premalignas y del CCU y, en consecuencia, iniciar precozmente el tratamiento de la enfermedad, disminuyendo las complicaciones derivadas de la misma, así como, el control de la morbimortalidad de este cáncer.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 BASES TEÓRICAS

2.1.1 Consideraciones anatómicas de cuello uterino

El cérvix normal se compone de diferentes tipos de células epiteliales, el canal cervical medio y el cérvix superior están compuestos por epitelio columnar secretor, originado embriológicamente de la invaginación de los conductos müllerianos. Existe un pequeño potencial neoplásico para este tipo de células (8).

El canal cervical comunica la cavidad uterina con la vagina y está revestido normalmente con epitelio cilíndrico simple glandular y en el orificio externo se fusiona con el epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado, el cual se origina en el seno urogenital. El punto entre ambos epitelios llamado zona de transición o unión escamocolumnar es el sitio donde aparece el mayor número de lesiones neoplásicas del cérvix (9)

2.1.2 Lesiones intraepiteliales escamosas

Las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) del cuello uterino fueron de gran interés desde principios del siglo pasado. Fue Cullen, en 1900, el primero en describir las células neoplásicas limitadas al epitelio del cérvix, y Rubin en 1910 concluyó que el epitelio displásico superficial era el estadio más precoz al cáncer invasor de células escamosas de cuello uterino (10).

Las LIE consideradas precursoras del CCU invasor, son cambios intraepiteliales que comienzan como una neoplasia intraepitelial bien diferenciada y pueden finalizar en cáncer invasor (patología preinvasora del cérvix). Afectan principalmente la unión de los epitelios escamoso y columnar del exocérvix y endocérvix, respectivamente. En algunos casos evolucionan en forma paulatina a carcinoma *in situ* (CIS), con la posibilidad posterior de romper la membrana basal, invadir el estroma adyacente y convertirse en un carcinoma microinvasor. Este tipo de tumor puede continuar su infiltración, denominándose carcinoma invasor (11).

Se caracterizan por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares. Si la displasia está confinada al tercio inferior del epitelio estamos en presencia

de una NIC I también conocida como lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG); si implica los dos tercios inferiores se denomina NIC II y si las anomalías nucleares afectan a más de dos tercios de todo el espesor del epitelio están en presencia de una NIC III (incluye CIS). Estas dos últimas denominadas también lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) (12).

La infección por el virus papiloma humano (VPH), considerado el agente causal del CCU, es un proceso gradual y con imposibilidad de calcular el tiempo de duración, desde el contagio hasta la displasia y que ésta avance y desarrolle a un cáncer invasor; ya que a veces la evolución es muy rápida (pocos meses) y en otras ocasiones pasan varios años sin que nunca progrese a cáncer (13).

2.1.3 Etiopatogenia de las lesiones intraepiteliales escamosas

Hay una fuerte evidencia de una asociación etiológica del VPH con el CCU, que es el cáncer más común en las mujeres de países en desarrollo y es responsable de alrededor de medio millón de nuevos casos cada año. Existen numerosos VPH, la mayoría muestra una predilección por algún sitio particular del cuerpo. Algunos tienen potencial oncogénico. Ciertos tipos de VPH genitales, especialmente 16 y 18, inducen displasia cervical que puede progresar a carcinoma invasor (14).

La relación entre el VPH y las LIE del cuello uterino se estableció en 1976, cuando Meisels y Purola observaron lesiones planas en la mucosa, con características morfológicas (coilocitosis) semejantes a las de condilomas de los genitales externos, y la demostración subsiguiente del VPH mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica. En la siguiente década, con el progreso de las técnicas de recombinación de ADN in vitro y la identificación del genoma del VPH fue posible demostrar el genoma viral en la mayor parte de las LIE.

Actualmente se acepta la presencia del VPH en todas las variantes morfológicas de las LIE, con diferentes patrones de alteración molecular mediante estudios de inmunohistoquímica o genética molecular y se evidencia un fenómeno dinámico de progresión, persistencia y regresión de

éstas, en las cuales el VPH juega un papel preponderante (15, 16).

La asociación etiológica entre el VPH y el CCU introdujo nuevas perspectivas en el campo del diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad, abordando el aspecto virológico (17).

Los programas de tamizaje basados en la prueba citológica definen la cobertura, la edad de comienzo, la frecuencia de la toma de muestras, y la edad en que se debe concluir el mismo, lo que tiene muchas variantes en diferentes partes del mundo. La biopsia puede decir exactamente el grado de invasión y el estadio clínico permitirá establecer el pronóstico de estas pacientes. La sobrevida dependerá, entre otros factores, del grado y el volumen del tumor, su variedad histológica y diferenciación, la edad de las pacientes y el tratamiento utilizado (15).

2.1.4 Factores de riesgo

Se consideran factores de riesgo todos los hábitos, condiciones o situaciones que aumentan la posibilidad de desarrollar una enfermedad.

Múltiples son los factores de riesgo relacionados con la aparición de las LIE y su posible evolución posterior a CCU. La edad del primer coito, de manera marcada antes de los 18 años es uno de los cofactores importantes. La mujer con mayor cantidad de compañeros sexuales tiene más probabilidades de desarrollar la infección como ocurre con todas las infecciones de transmisión sexual. La multiparidad es otro elemento considerado, se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión inmunológica y de los niveles de folatos en la sangre, aumentando el riesgo de aparición de la neoplasia intraepitelial. En las mujeres fumadoras el riesgo de padecer la enfermedad aumenta tres veces al compararlo con las que no lo hacen (12).

Por muchos años se asoció estos factores con el desarrollo de las LIE y la aparición de CCU. Ahora se sabe que todos estos factores convergen en la transmisión de un virus que ha sido posible detectar mediante biología molecular. El VPH se ha asociado con más del 90% de las LIE (mayormente en mujeres jóvenes) y cánceres invasores (en mujeres de mediana edad), indicando una lenta progresión del cáncer (18).

2.1.4.1 Inicio de vida sexual

El inicio precoz de la actividad sexual, antes de los 20 y de manera marcada antes de los 18 años es uno de los factores importantes en la aparición del CCU. Las alteraciones celulares aparecen en un tipo especial de epitelio que reemplaza al epitelio columnar preexistente y el proceso por el cual esto ocurre es conocido por metaplasia escamosa, cuyas etapas más activas son: la prenatal, la adolescencia como período de crecimiento más vulnerable a cualquier agresión y también durante el embarazo. Por lo que si una adolescente se embaraza, adiciona un factor de riesgo más, que favorece la aparición de estas alteraciones, al disminuirse adicionalmente la capacidad inmunológica. Aquí tenemos otro elemento negativo del embarazo en la adolescencia (12).

2.1.4.2 Número de parejas

Mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales tienen más probabilidades de desarrollar la infección como ocurre con todas las infecciones de transmisión sexual incluida la del virus del herpes simple tipo 2, que pudiera actuar como cofactor del VPH produciendo una acción sinérgica que motive los cambios celulares cervicales.

El plasma seminal constituye el 90 % del líquido eyaculable que contiene componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune como los linfocitos T y B, las células asesinas naturales (NK), macrófagos y anticuerpos del sistema de complemento.

En presencia de carcinógenos este efecto inmunológico local puede constituir un cofactor que acelera o contribuye al desarrollo de neoplasias y por eso se le atribuye al plasma seminal una gran importancia en la génesis del cáncer de cuello. Es por esto, que los tres cofactores mencionados (varón de riesgo, ITS y esperma) tienen una relación muy íntima en la aparición de las lesiones cervicales (12).

Las mujeres inactivas sexualmente raramente desarrollan cáncer cervical (15).

2.1.4.3 Multiparidad

La multiparidad es otro elemento considerado pues acrecienta el riesgo de LIE, debido a que está relacionado con factores como: depresión inmunológica que cada gestación genera, que hace a la mujer más vulnerable a infecciones virales adquiridas por contacto sexual, disminución de los niveles de folatos en la sangre, traumatismos cervicales durante el parto transpelviano y los consecutivos cambios hormonales (periodos intergenésicos cortos) con posible acción carcinogénica (19).

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces. Se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH; sin embargo, los estudios al respecto son bastante contradictorios.

Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de CCU.

Las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de padecer LIE, comparadas con aquellas que sólo tuvieron partos por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello uterino en el momento del parto. Sin embargo, no se encuentra suficiente evidencia al respecto por lo que es un punto bastante controvertido (11).

2.1.4.4 Tabaquismo

Hace casi 30 años Winkelstein propuso la teoría de que el humo del cigarrillo al estar asociado a la aparición del cáncer de pulmón y la laringe podría también relacionarse con el cáncer cervical de la misma variedad histológica. El humo del tabaco tiene una acción carcinogénica atribuida a la nicotina y la cotinina, detectadas en el cérvix, la saliva, la orina y el moco cervical lo cual permite la acción oncogénica del VPH y el VHS tipo 2 por acción tóxica y por una inmunodepresión local debido a una disminución de las células de Langerhans (12).

Algunos investigadores se refieren al hábito de fumar como cofactor que puede incrementar el riesgo de cáncer de cérvix, la nicotina en el torrente sanguíneo se transforma en un metabolito altamente oncógeno, capaz de inducir cambios mitóticos en las células cervicales y conducir a la disminución de la inmunidad local (19).

Se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras (11).

2.1.4.5 Estado inmunológico

Las inmunodeficiencias exógenas y endógenas son factores importantes en la aparición del CCU y su evolución.

La respuesta inmune está considerada como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores.

La infección viral es común en pacientes inmunodeprimidos y se evidencia por una linfopenia, con una alteración de la relación linfocitos B / linfocitos T, migración espontánea y quimiotaxis de neutrófilos disminuida. Un ejemplo evidente son las pacientes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana las cuales muestran un incremento en la incidencia de LIE, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmune contra la progresión de la enfermedad (12).

Agentes terapéuticos como la azatioprina, los corticoesteroides y los agentes alquilantes potencian aún más el compromiso del sistema inmune. Al respecto se ha visto que las pacientes con trasplante renal tienen un incremento en el riesgo relativo para desarrollar cáncer de cérvix, cuando se compara con la población general (20).

2.1.4.6 Virus del Papiloma Humano

El VPH pertenece a la familia Papovaviridae, son ADN circular de doble cadena, no poseen envoltura, y tienen un diámetro de 52-55 nm (21). Muestra tropismos particulares por sitios anatómicos diversos como la piel y las mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital. Se subdividen según su potencial oncogénico en grupo de virus de alto riesgo constituido principalmente por los serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45; y grupo de virus de bajo riesgo representado especialmente por los serotipos 6 y 11 (22).

Producen proteínas tempranas (E2 a E7) no estructurales reguladoras y proteínas tardías (L1 y L2) estructurales. La transformación de células a un fenotipo maligno depende de los productos de los genes tempranos (23).

El ADN del VPH está presente en las LIE; si estas contienen el ADN de oncogenes de alto riesgo son más propensas a progresar a las lesiones avanzadas (12).

El VPH produce dos tipos de infecciones: infecciones productivas, cuya replicación viral ocurre principalmente en células escamosas ya diferenciadas (capas superficial e intermedia); y la infección de tipo latente, predominantemente en células inmaduras (células basales o células metaplásicas) del epitelio escamoso (20).

Las pruebas de hibridación molecular determinan la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad y posibilitan diferenciar cada tipo (24). La captura de híbridos es un método altamente específico para el diagnóstico de infección por VPH tanto de alto como de bajo riesgo; ha sido utilizado como método de tamizaje y como método de control en estudios de vacunas contra la infección por este virus (20).

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC-OMS) demostró que, a pesar de existir tipos virales prevalentes, puede haber variaciones en distintas regiones geográficas. La OMS propicia estudios de prevalencia de VPH en distintas regiones del mundo, lo cual, podría contribuir al control de la enfermedad y el desarrollo de vacunas (17).

2.1.4.7 Otros virus

Las LIE se inician por lo general con la infección por el VPH, al que se suman cofactores como las infecciones de transmisión sexual (25). Los agentes infecciosos como herpes simple, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomona vaginalis*, virus de inmunodeficiencia humana y otras situaciones de inmunosupresión favorecen la infección por VPH (26). La infección por el virus del herpes simple genital tipo 2 (HSG-2) puede actuar de manera sinérgica en la acción oncogénica del VPH (27). La infección por *Chlamydia trachomatis* como factor etiológico para CCU está relacionado con su naturaleza asintomática, la persistencia de la infección si no es tratada y la inducción de metaplasia e inflamación crónica, mecanismo por el cual puede proporcionar las células blanco para la adquisición del VPH (28).

En pacientes infectadas con VIH la inmunosupresión influye en el desarrollo de LIE, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de defensa contra la progresión de la enfermedad (29).

2.1.4.8 Factores socioeconómicos y culturales

El aspecto social, económico o educativo se ha visto asociado con la posibilidad de desarrollar LIE y CCU, al pertenecer a un estrato bajo donde no se cuenta con la suficiente información sobre el tema y el no poder acceder fácilmente a los servicios de salud, son barreras que impiden tener los controles anuales de detección temprana y por tanto, prevenir las neoplasias (10).

Benia y Tellecha, en Uruguay, informaron que más del 60% de las mujeres de 20 a 30 años no acuden a los servicios de tamizaje más por temor y trabas administrativas que a tener que vivir en condiciones que las expone más al virus. En varios estudios se ha demostrado que las mujeres de ascendencia hispánica o africana tienen más riesgo de adquirir VPH y experimentar LIE de cuello uterino; sin embargo, este aspecto de raza es más un marcador de riesgo que un evento causal por sí mismo, en la medida que las poblaciones con este antecedente son más pobres y tienen conductas de mayor riesgo que sus contrapartes caucásicas (11).

2.1.5 Clasificación de las lesiones intraepiteliales

La diversidad de imágenes que muestran las alteraciones premalignas del epitelio escamoso del cuello uterino ha provocado la aparición de, por lo menos, tres clasificaciones histológicas:

1. La clasificación de displasias: leve, moderada, severa (Reagan 1953).
2. La clasificación de neoplasia intraepitelial cervical o NIC (Richart 1967).
3. La clasificación del Sistema Bethesda (1988).

La OMS, en su Clasificación Histológica Internacional de Tumores de 1975, incorporó la clasificación de displasias. En su penúltima revisión (1994) aceptó, indistintamente, la nomenclatura de Richart (NIC) y Reagan (displasias); sin embargo, a partir de 2003 se aprobó la clasificación de NIC y la de LIE, según la propuesta del Sistema Bethesda. Aunque la nomenclatura de este último se propuso para el estudio citopatológico, por razones naturales se incorporó a la histopatológica (16).

Sistema Bethesda

El sistema Bethesda se desarrolló en 1988, es la clasificación recomendada por la OMS para los reportes citológicos. Según el sistema Bethesda 2001 modificado, utiliza las categorías:

- ✓ Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad, cuando no existe ninguna anomalía de las células epiteliales.
- ✓ Anomalías en células epiteliales, cuando se identifica alteraciones celulares de lesiones premalignas o malignas en las células escamosas o en células glandulares.

En células escamosas: incluye la categoría de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US, por sus siglas en inglés) y células escamosas atípicas que no excluyen una LIEAG (ASC-H, por sus siglas en inglés); LIEBG, que incluye la infección por VPH y la displasia leve o neoplasia intraepitelial cervical (NIC I); LIEAG, que incluye la displasia moderada o NIC II; la displasia severa y el CIS, o NIC III; y el carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide (30, 31).

En células glandulares: Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AG-US) endocervicales, endometriales o glandulares; adenocarcinoma *in situ* y adenocarcinoma endocervical, endometrial, extrauterino o no específico (32).

a. Células escamosas atípicas (ASC-US/ASC-H)

Esta categoría implica cambios que son sugestivos de displasia pero que cuantitativa o cualitativamente son insuficientes para este diagnóstico.

ASC-US: El núcleo es aproximadamente 2 ½ a 3 veces más grande que el núcleo de una célula intermedia. La relación núcleo/citoplasma está levemente aumentada con hipercromasia e irregularidad leve. Paraqueratosis atípica se incluye en este grupo (cambios sospechosos de displasia de bajo grado o displasia no clasificable) (33). Esta categoría no es reproducible y algunos autores piensan que es una invención norteamericana como parte de una práctica citológica a la defensiva para evitar, en la medida de lo posible, falsos negativos que puedan conllevar acciones legales. No obstante, se ha comprobado que un 10/20% de casos de ASC-US corresponden realmente a una lesión intraepitelial, incluso LIEAG, que no se ha puesto en evidencia en el extendido citológico (32).

ASC-H: Las células en esta categoría se pueden encontrar solitarias o en grupos. Tienen el tamaño de las células metaplásicas con un núcleo entre 1 ½ a 2 ½ veces mayor de lo normal. La relación núcleo/citoplasma es parecida a las células de displasia severa. La cromatina nuclear es irregular e hipercromática. También se observan irregularidades en la membrana nuclear. Estas células son sospechosas pero no definitivas para el diagnóstico de displasia severa (18).

b. Células glandulares atípicas de significado indeterminado (AG-US)

Representa células endometriales o endocervicales que muestran cambios morfológicos de más importancia que los descritos como reactivos, pero que no son concluyentes de malignidad, también es utilizado para denominar células glandulares con cambios morfológicos en los que no es posible determinar su origen endometrial o endocervical en el extendido (10).

Anormalidades del epitelio glandular:

- ✓ Células endocervicales atípicas no especificadas: Células en grupos con desorganización, irregularidad, aumento de tamaño nuclear (3 a 4 veces en comparación con el núcleo de una célula endocervical normal), hipercromasia leve, puede apreciarse nucléolo, raramente mitosis, aumento en la relación núcleo/citoplasma. Los cambios no son suficientes para el diagnóstico de malignidad.
- ✓ Células endometriales atípicas no especificadas: Células organizadas en grupos de 5 a 10 células con aumento de tamaño nuclear, hipercromasia leve, citoplasma escaso y frecuentemente vacuolado, bordes celulares poco definidos. Puede haber un nucléolo pequeño. En el caso del epitelio endometrial no existe una categoría “probablemente neoplásica”, la mayoría de las veces las células endometriales muestran signos de degeneración y es muy difícil hacer esta distinción.
- ✓ Células endocervicales atípicas probablemente neoplásicas: Todas las características anteriores además de irregularidad nuclear, hipercromasia, agrupamiento y desorganización más acentuada.
- ✓ Células glandulares atípicas probablemente neoplásicas: No hay criterio suficiente para decidir si las células glandulares atípicas/ probablemente neoplásicas son de origen endometrial o endocervical (18).

c. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)

Se observan pequeñas atípicas en la maduración y diferenciación celular, que al examen citológico se evidencia por células escamosas superficiales dispuestas en forma aislada con citoplasmas claros, bordes definidos, núcleos hipertróficos con cromatina finamente granular de distribución homogénea. Además hay un aumento en proliferación celular y pérdida de la orientación en la disposición celular en las capas inferiores del epitelio escamoso. Esta clasificación incluye la NIC I y las alteraciones celulares asociadas a la infección por el VPH (10).

d. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)

Las células presentan cambios precancerosos, cambios celulares que abarcan dos tercios o más del espesor del epitelio escamoso, también es probable que exista un CIS.

Según el patrón morfológico se señala dos variantes, una con evolución parcial de maduración y coilocitosis con atipia intensa, reflejada por pleomorfismo e hiper cromasia nucleares intensos (NIC II); y la otra con inmadurez en más de 60% del epitelio, sin coilocitosis y con menor grado de pleomorfismo nuclear (NIC III) (16, 33).

Los cambios afectan células menos maduras, pueden estar solas o en grupos, presentan hiper cromasia, relación núcleo/citoplasma aumentada, la membrana nuclear es irregular con indentaciones prominentes en muchos casos. El citoplasma es inmaduro, delicado o denso metaplástico, en algunos casos hay queratinización prominente. En algunas ocasiones células benignas pueden simular displasia severa (18).

Broders introduce el término *Carcinoma In Situ*, considerándose el estadio más precoz al cáncer invasor de cuello uterino, limitado al epitelio ecto y/o endocervical. En el CIS se presenta pérdida de la maduración, una alta relación Núcleo/Citoplasma, un amplio patrón de cromatina y atípia nuclear, con potencial de progresar a cáncer invasor. Afecta desde las dos terceras partes al grosor total del epitelio. Involucra sólo las células superficiales y no se ha extendido a tejidos más profundos (10, 34).

e. Carcinoma de células escamosas de cuello uterino

Es definido como un tumor maligno invasor que presenta diferenciación escamosa de las células (31).

Se genera a partir de la penetración de las células anormales hacia la profundidad del epitelio del cuello uterino y destrucción del estroma. Puede extenderse por vía linfática y menos frecuente por vasos sanguíneos e invadir diferentes órganos, presenta sintomatología, cuando hay compromiso de estroma produciendo sangrado intermenstrual, en algunos casos comienza

con la presencia de flujo amarillento, en estados más avanzados hay anemia, pérdida de peso y malestar general. Presenta una distribución irregular de células redondas, ovales o alargadas con núcleos irregulares y con cromatina gruesa e hipercromática (10).

Son clasificados, en queratinizados o no queratinizados. Los carcinomas queratinizados pueden ser bien diferenciados o moderadamente diferenciados y están compuestos de grandes células tumorales. Los carcinomas no queratinizados (carcinomas pobremente diferenciados) pueden ser de tipo de células grandes o de células pequeñas (35). Sin embargo según el sistema de Bethesda no es necesario separar estas dos categorías (18).

f. Adenocarcinoma endocervical *in situ*

Se considera que el adenocarcinoma endocervical *in situ* es el equivalente al CIS de células escamosas o NIC III y precursor del adenocarcinoma endocervical invasor (31).

Se observan grupos glandulares con atipia de alto grado, estratificación nuclear, presencia de mitosis. Los grupos celulares tienen apariencia de palizada con núcleos que parecen protruir en la periferia. No hay diátesis tumoral (18).

g. Adenocarcinoma de cuello uterino

Son menos frecuentes y aunque cada tipo es diferente histológicamente no es infrecuente que dos o más formas histológicas de adenocarcinoma se encuentren en el mismo tumor. Típicamente surgen del endocérnix, pueden ser más difíciles de detectar por inspección visual del cérnix. El tipo más frecuentemente encontrado en el cuello uterino es el adenocarcinoma mucinoso de tipo endocervical, cuyas características citológicas son las mismas del adenocarcinoma *in situ* y además presenta grupos tridimensionales compactos con mayor irregularidad nuclear y pleomorfismo y signos de invasión (diátesis tumoral). Pueden infiltrar de manera profunda hacia el estroma del cérnix, algunas veces con extensión parametrial y metástasis a ganglios sin una destrucción importante del exocérnix. (18).

En otras variantes histológicas como el adenocarcinoma endometrial, hay presencia de células en grupos o solitarias, el tamaño celular aumenta conforme aumenta el grado del tumor, con características indiscutibles de malignidad y diátesis tumoral. Se desarrolla cuando se presenta una alteración en el epitelio cilíndrico y puede invadir tejidos próximos o esparcirse a través del cuerpo. Otros subtipos son el adenocarcinoma seroso papilar, villoglandular, en anillo de sello y el adenocarcinoma de células claras del cérvix, diagnosticado en mujeres jóvenes (8, 10).

2.1.6 Métodos de diagnóstico

Científicos del mundo, interesados en disminuir la incidencia del CCU, aceptan que para lograr el diagnóstico precoz es necesario tener presente tres herramientas fundamentales: educación y concientización de la población sobre los riesgos a que se expone; medios diagnósticos que permitan implementar una pesquisa eficiente, efectiva y eficaz; y técnicas terapéuticas conservadoras que no invaliden la capacidad reproductiva, sexual y psicológica de la mujer (19).

El cérvix uterino por su posición anatómica, permite de forma sencilla el examen físico por observación directa y su estudio citológico e histológico, facilita el diagnóstico precoz o temprano de las lesiones premalignas, precursoras de las lesiones invasoras del cuello uterino (35).

La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad de células del cérvix para su estudio permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente, lo que hace que el CCU sea una neoplasia 100% prevenible. La citología cervicovaginal, la colposcopia, la histopatología y las pruebas moleculares para detectar ADN de VPH son métodos utilizados en el diagnóstico de esta patología. Pueden considerarse pruebas complementarias entre sí, ya que forman parte del protocolo de estudio de las pacientes con lesiones cervicales y cada una tiene una indicación especial (36).

2.1.6.1 Estudio citológico

La citología cervical comienza en 1943 con George N. Papanicolaou, quien estudió el comportamiento cíclico hormonal del epitelio vaginal. En 1942 publicó la técnica de tinción que conocemos actualmente como Técnica de Papanicolaou y en 1943 junto al ginecólogo Traut publicó su trabajo, “Diagnóstico de cáncer uterino mediante frotis vaginal” el cual tuvo el reconocimiento internacional. El PAP sigue siendo la más utilizada y apropiada para el tamizaje de LIE de cuello uterino, a nivel mundial, con impacto importante sobre los resultados en la disminución de la incidencia y en las tasas de mortalidad (11, 31).

La citología cervical estudia las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino para detectar anomalías morfológicas y ha sido por años el principal método de búsqueda de CCU, reconocido por programas de control y prevención de cáncer como un test que ha reducido la incidencia y mortalidad por esta enfermedad. Permite diagnosticar las lesiones inespecíficas, específicas infecciosas por Trichomonas, Chlamydia, Herpes Virus, VPH y otras, así como las restaurativas, y las LIE en sus diferentes grados.

Algunos datos indican que programas bien organizados de búsqueda citológica de cáncer y de diversas políticas acordes con la magnitud del problema, acompañado de una buena técnica y una buena interpretación; han disminuido la mortalidad por este cáncer hasta en un 70% (15, 31).

Las mujeres entre los 30 y los 49 años de edad deben someterse a tamizaje de CCU y se podría hacer extensivo a edades más tempranas si hay datos científicos de alto riesgo de LIEAG.

Las mujeres con resultados negativos en la inspección visual con ácido acético (IVAA) o en el estudio citológico deben esperar tres a cinco años antes de realizarse un nuevo tamizaje. Las mujeres que han sido tratadas por LIE deben recibir seguimiento postratamiento al cabo de 12 meses (5).

Ventajas y limitaciones

Es una técnica de tamizaje de bajo costo y de aplicación masiva, se basa en décadas de experiencia en su uso, alta especificidad y las lesiones identificadas pueden ser fácilmente tratables. Entre las limitaciones se encuentran los resultados falsos negativos que incluyen errores en la toma y procesamiento de muestra o en la búsqueda e identificación de las células malignas y en su interpretación; y los resultados falsos positivos, los cuales pueden deberse a la dificultad y el carácter subjetivo e interpretativo de la evaluación citológica (31, 37).

El frotis logra reunir entre 600,000 y 1,2 millones de células epiteliales y menos del 20% se transfiere al portaobjeto, el traspaso es aleatorio y sujeto a error si las células anormales no se distribuyen de forma homogénea por toda la muestra. Davey y cols en 1993 y Naaryshkin en 1997 publicaron estudios donde demuestran que entre el 5 y 15% tenían diagnósticos con falsos negativos, que correspondían a ASC-US y LIE de alto y bajo grado. Weintraub y Morabia en 2000, demostraron que las limitaciones de la técnica se debieron a la presencia de muestras poco significativas, estimándose que dos tercios se deben a errores en la toma de muestra (37).

Una citología atípica no corresponde a un diagnóstico exacto sino a una interpretación subjetiva con una gran variabilidad. La edad influye en su interpretación ya que en mujeres menores de 30 años un porcentaje alto sólo expresa presencia de VPH y en mujeres mayores cifras más significativas de LIEAG. Esta denominación ha generado confusión en su manejo y puede ocultar, también, una incapacidad del laboratorio para efectuar un diagnóstico citológico con mayor precisión.

El estudio ALTS (ASC-US/LSIL TRIAGE STUDY) sugiere tres alternativas para el manejo de una citología atípica: 1) colposcopia inmediata, 2) repetir la citología y referir a colposcopia si el PAP es atípico o mayor, 3) tipificación viral para VPH de alto riesgo y referir a colposcopia si es positiva (38, 39).

La citología presenta muy buena sensibilidad al identificar LIEBG y lo corrobora con el reporte de biopsia, pero muy baja especificidad ya que no

identifica LIEBG con citología cervical negativa. Su utilidad como prueba de tamizaje a toda la población en búsqueda de LIE es ideal por su bajo costo, se puede repetir cuantas veces sea necesario y puede utilizarse para un tratamiento específico temprano, seguimiento y controles posteriores (40).

2.1.6.2 Estudio colposcópico

La colposcopia consiste en la exploración del tracto genital inferior con un instrumento que emite un haz de luz intensa y tiene lentes de aumento que magnifican el campo, lo que permite examinar las características de la capa epitelial y los vasos sanguíneos circundantes. Es preciso que incluya el examen del ectocérvix, orificio cervical externo, la unión escamocolumnar, los fondos de saco y las paredes vaginales (vaginoscopia), la vulva (vulvoscopia), el perineo y región perianal. La colposcopia se utiliza en pacientes con resultados de tamizaje positivos para comprobar la presencia, grado y tipo de LIE, orientar las biopsias de cualquier área que parezca anormal y ayudar a determinar si el tratamiento más apropiado es la crioterapia o la escisión electroquirúrgica con asa (5, 41).

Antes de iniciar el estudio se aplica ácido acético al 3 ó 5% en el cérvix, para discriminar el epitelio normal del anormal. Los epitelios dañados se tornan de color blanco. El cérvix es observado a través de un lente de bajo poder para identificar las zonas anormales, reconocerlas y situarlas topográficamente. Los cambios en el color de epitelio se clasifican en leucoplasias y epitelio aceto blanco, con varios grados de intensidad, dependiendo de la gravedad de la lesión. Posteriormente se observa a un mayor aumento, el filtro verde ayuda a la visualización de la angioarquitectura, ya que los vasos sanguíneos se ven negros y contrastan el fondo rosado del epitelio (36).

El aspecto del cérvix observado por colposcopia depende de las características del epitelio como del estroma. Por parte del epitelio intervienen los siguientes factores:

- ✓ El tipo de epitelio: escamoso, cilíndrico o metaplásico.
- ✓ La superficie: lisa, papilar, irregular o ulcerada.
- ✓ El grosor: normal, atrófico o acantótico.

- ✓ La maduración superficial: hiperqueratosis o paraqueratosis.
- ✓ El grado de diferenciación o densidad nuclear.
- ✓ Por parte del estroma intervienen:
- ✓ El tipo de interfase epitelio-estroma: lisa o papilar.
- ✓ Las características de la vascularización: capilar, aumentada, ectásica o atípica.
- ✓ La infiltración inflamatoria.

Actualmente la clasificación colposcópica que se utiliza es la definida en el Congreso de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical, aprobada en Congreso de Río en el 2011 (42).

Ventajas y limitaciones

La colposcopia es capaz de evaluar el cérvix con patología premaligna avanzada (ventaja topográfica). Se pueden examinar las características celulares y los vasos sanguíneos circundantes.

Se puede utilizar para guiar una biopsia de las áreas anormales. La especificidad de una colposcopia con toma de biopsia dirigida va de 90-98%, con una sensibilidad de 20-84%. La probabilidad de un tratamiento innecesario sería de 27% en pacientes con ASC-US y 8% en pacientes con LIEBG, 10% para las portadoras de infección VPH (5,7).

Es considerada una técnica muy sensible, menos específica y de mayor costo que la citología para la detección de LIE. Asimismo, puede reducir significativamente los porcentajes de falsos negativos de la citología.

Una de las mayores desventajas es su baja especificidad, lo que provoca la presencia de falsos positivos, ya que algunas de las lesiones blancas presentes durante el examen colposcópico, son indicativas de cervicitis crónicas, que pueden ser confundidas con lesiones producidas por VPH o LIE. Otra de sus limitaciones es la edad de las pacientes, ya que en las mujeres posmenopáusicas la unión escamocolumnar tiende a introducirse en el canal endocervical, haciendo difícil su valoración, ocasionando un 6% de falsos negativos y hasta 18% de colposcopias insatisfactorias. La colposcopia no es un método de diagnóstico definitivo, requiere de la histopatología (36).

2.1.6.3 Estudio histológico

Es el estudio de un fragmento tisular completo obtenido mediante biopsia exocervical, endocervical o de la lesión tumoral, el cual consiste en la remoción de muestras pequeñas de tejido anormal para su examen microscópico con fines diagnósticos para LIE y CCU (5, 43).

El diagnóstico histológico constituye el estándar de oro con el que se comparan tanto las técnicas de citología y/o técnicas moleculares de detección del VPH, como los resultados de la colposcopia (44). La biopsia se utiliza para determinar el grado de anormalidad de los cambios de las células del cuello uterino y para descartar un cáncer, ya que permite establecer un diagnóstico mucho más preciso tanto de lesiones de bajo como de alto grado (5, 45).

El estudio histológico puede realizarse por una biopsia en sacabocados, la conización con bisturí y la que se realiza con asa diatérmica (46).

Ventajas y limitaciones

La biopsia permite confirmar histológicamente una lesión, inclusive diagnosticar o desechar un CCU (5). Pero la interpretación subjetiva de la clasificación histológica es un gran obstáculo (7).

La precisión del diagnóstico histológico depende de tres factores fundamentales: la idoneidad en la toma y conservación de las muestras, el correcto procesamiento histológico y la exactitud del diagnóstico (47).

En el análisis morfológico puede ser difícil distinguir entre metaplasia e hiperplasia con NIC I y a su vez entre lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado. El diagnóstico NIC efectuado con la tinción de hematoxilina-eosina, está sujeto a variaciones inter e intraobservador, cuando la lesión displásica es muy escasa en la muestra, artefactos en la sección tangencial presentes o cuando se acompañan de lesiones reactivas o inflamatorias. Por lo tanto, métodos diagnósticos más objetivos que la histología, como la inmunohistoquímica (marcador p16), son necesarios para diagnosticar con precisión las NIC, en muestras histológicas (47, 48).

Clasificación histológica

La terminología usada para la clasificación de las lesiones histológicas, es la Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST), propuesta en 2012 por el Colegio de Patología Americana y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical; y aceptada por la OMS en el 2014:

NIC I: lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa limitada al tercio basal del epitelio.

NIC II: lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta los tercios basal y medio del epitelio.

NIC III: lesión displásica del epitelio escamoso con una alteración madurativa que afecta más allá de los 2/3 basales del epitelio.

AIS (Adenocarcinoma *in situ*): alteración celular en el epitelio glandular con atipia citológica clara.

Carcinoma invasor: lesión micro o macroscópica con infiltración del estroma (estadificación FIGO):

1. Estadios iniciales: enfermedad limitada al cuello o con afectación del 1/3 superior de vagina.
2. Estadios localmente avanzados: la enfermedad sobrepasa el límite del cérvix y se extiende a órganos pélvicos. Se incluyen los tumores limitados a cérvix de volumen superior a 4 cm.
3. Enfermedad diseminada y metastásica: afectación de órganos a distancia del foco tumoral primario (49).

2.2 ANTECEDENTES

2.2.1 Antecedentes Internacionales

Entre los años 2009-2010, en Cuba, se realizó un estudio con el propósito de comparar, mediante la correlación cito histológica, el comportamiento de las LIE del cuello uterino. El estudio se llevó a cabo

en 210 pacientes, la edad más frecuente de aparición de las lesiones estuvo entre los 25 y 44 años con predominio de edad, en mujeres entre los 25 y 34 años. Del total de 210 casos, 163 (77.6%) presentaron correlación diagnóstica tanto citológica como histológica. De ellos, 137 casos fueron reportados por citología como una LIEBG, al comparar el resultado con el diagnóstico histológico, solo 105 casos coincidieron con el diagnóstico citológico representando el 76.6% y discreparon 32 casos (23.4%). De los 73 casos con resultado citológico de LIEAG, cuando se les realizó el estudio histológico con biopsias bajo visión colposcópica coincidieron 58 casos (79.5 %), y no coincidieron en 15 casos (20.5%). Se puede afirmar que en las LIEAG la concordancia diagnóstica es mucho mayor en relación con las de bajo grado corroborándose lo descrito por muchos investigadores, al igual que el predominio de las lesiones de bajo grado por encima de las de alto grado (45).

Durante los años 2010-2011, en Cuba, se realizó un estudio con el propósito de categorizar el resultado citológico e histológico; caracterizar a las pacientes de acuerdo con la edad, sexarquía y presencia del VPH; y evaluar la relación del diagnóstico citohistológico mediante el cálculo de sensibilidad y especificidad. El estudio se llevó a cabo en 246 mujeres con citologías anormales. Los resultados citológicos muestran la mayor frecuencia en el grupo de NIC I con 161 casos (65,5%), seguido de 68 pacientes con NIC II (27,6%) y en 3er. lugar con 17 mujeres (6,9%) el NIC III, del total de 246 pacientes. En el resultado de la histología, predominó el grupo de NIC I del total de 89, con 56,3% (50), seguido por 28 (31,4%) con NIC II y por último en 11 casos (12,3%) la histología confirmó NIC III. En general en los tres grados de lesión predominaron las mujeres entre 25 y 49 años (79) lo que representa el 88,7% del total. De forma alarmante vemos que predomina la sexarquía precoz en este tipo de lesiones. En las 246 citologías se reportaron evidencias de la infección viral en 156 para un 63,4%, de ellas 93 (59,6%) en las del grupo con NIC I, 53 (77,9%) con NIC II y 10 (58,8%) con NIC III. En los resultados histológicos de 77 mujeres de los 89 con lesiones preinvasivas, se observó evidencia del virus para un 86,5 %. En

el total de los estudios la concordancia del diagnóstico cito-histológico fue del 64,1%, con una sensibilidad del 90,2% y una especificidad de 79,3% (35).

En los años 2011-2012, en Cuba, se realizó un estudio con el propósito de establecer la correlación cito-colpo-histológica en las pacientes con citologías alteradas. El estudio se llevó a cabo en 94 pacientes con citologías alteradas que asistieron a la Consulta de Patología de Cuello del Hospital Universitario "Leopoldito Martínez" de San José de las Lajas, provincia Mayabeque, durante los años 2011 - 2012 y a las que se les realizó biopsia. Al relacionar la citología con la Histología en las LIEBG, se constató un 82,2 % de coincidencias y se aceptó una cifra superior al 75 %. En este grado se establecieron por diagnóstico histológico final 7 casos con LIEAG (15,5%) y de un CIS para un 2,2%, que eran falsos negativos por citología. Al revisar las LIEAG, la correlación cito-colposcópica fue del 87,5 %. Al relacionar con la histología, se determinó que de 40 casos, 34 eran LIEAG, que representan el 85,0% y de ellos 7 (17,5%) se diagnosticaron como carcinomas *in situ*. Existió en estos casos una correlación adecuada entre Colposcopia e Histología, al igual que la correlación Citología-Histología. En las 94 biopsias realizadas fueron diagnosticados 9 (9.6%) pacientes con CCU. Según los resultados obtenidos, existe aproximadamente un CCU por cada 10 citologías y si son relacionados a los casos con citologías alteradas se sobrepasa la unidad por cada diez citologías (46).

En el año 2011, en Ecuador, se realizó un estudio con el propósito de determinar la sensibilidad y especificidad cito-histológica en el diagnóstico de LIE cervicouterinas, en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el período 2011. El estudio se llevó a cabo en 5917 casos. De este universo se seleccionaron los estudios con el diagnóstico de "Lesión Intraepitelal Epidermoide (LIE) de Bajo y Alto grado", así como las citologías que indicaron "atipias celulares. De los informes con estas características se seleccionó los que tuvieron un informe adicional de histopatología. La prevalencia de lesiones con algún tipo de lesión pre-

maligna fue de 76 casos entre 5917 estudios realizados. Los estudios histopatológicos fueron descritos en 54 de estos 76 casos. 15 de 20 casos coincidieron con LIEBG y 5 casos fueron de LIEAG subdiagnosticadas. La lesión citohistológica para las LIEAG fue confirmada en 2 de 8 casos, mientras en los restantes 6 casos fue descartado el diagnóstico encontrándose en 5 casos carcinomas epidermoides subdiagnosticados y un caso fue negativo para LIE o malignidad. En forma general la coincidencia de los diagnósticos fue de 51 casos entre 106 estudios. En cuanto a la distribución de los diferentes grados de LIE o malignidad de acuerdo a la edad de las pacientes, el mayor grupo de representación fue entre los 31 a 40 años (50).

En los años 2014 al 2016, en España, se realizó un estudio con el propósito de determinar la concordancia entre citología, colposcopia y biopsia cervical ante una citología alterada. El estudio se llevó a cabo en 416 mujeres, de entre 25 y 65 años, con citología alterada, y remitidas para estudio colposcópico y anatomopatológico al Hospital Reina Sofía de Córdoba. La correlación cito-histológica fue ante citología alterada con lesión de bajo grado, de 162 casos, y la confirmación histológica de bajo grado sucedió en el 63,6% de los casos (103 pacientes). En el 16% de los casos (26 pacientes), la histología reveló una lesión NIC II-III. Mientras que en el 20,4% de los casos (33 pacientes), la histología fue normal. Con respecto a las LIEAG por citología (55 pacientes), se confirmaron histológicamente en el 51,1% (24 pacientes); 31,9% (15 pacientes) informaron una lesión histológica pero de un grado inferior; mientras que un 17% (8 pacientes) se informó, normalidad (49).

En el 2015, en Chile, se realizó un estudio con el propósito de determinar la prevalencia y los factores asociados a los hallazgos citológicos anormales de cuello uterino en las mujeres de pescadores de una ciudad del norte peruano. El estudio se llevó a cabo en 144 encuestadas. De las 144 encuestadas, el 20,1% (29) tuvo una alteración citológica. El 13,8% positivo para LIEBG, el 3,5% a LIEAG y 0,7% para atipia glandular (AG-US) o carcinoma escamoso invasor (51).

2.2.2 Antecedentes Nacionales

En el año 2003, en Perú, se realizó un estudio con el propósito de determinar la prevalencia y los factores de riesgo del cáncer cervical y precursores, en un grupo poblacional, con un especial énfasis en el diagnóstico y manejo de la enfermedad preinvasiva del cáncer cervical. El estudio se llevó a cabo en 2 400 mujeres del Centro de Salud de Piedra Liza (San Juan de Lurigancho). El estudio de las láminas citológicas fue realizado por una citotecnóloga, quien remitió 349 casos determinados como citologías atípicas. Éstas fueron reevaluadas por un patólogo del Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, quien consideró sólo 120 casos como citología atípica sospechosa de malignidad. En los 120 casos, los diagnósticos citológicos fueron ASC-US en 14 pacientes; en 5 de ellas, células escamosas atípicas de significado indeterminado sugerentes de infección por VPH y en 9 no se pudo excluir LIEAG. LIEBG fueron 67, 8 con infección por VPH; en 59, neoplasia intraepitelial escamosa grado I (NIC I), 17 asociadas a infección por VPH. Las LIEAG fueron 34; 14 correspondieron a NIC II, 2 de ellas asociadas a infección por VPH y 20 correspondieron a NIC III (displasia severa y CIS), 5 de ellas asociadas a infección por VPH. Tres casos correspondieron a carcinoma escamoso invasor, en un caso asociado a VPH. De los dos casos de adenocarcinoma cervical, uno era *in situ* y el otro invasor. De las 49 biopsias, 12 correspondieron a LIEBG, 32 a LIEAG. Tres casos de carcinoma escamoso cervical invasor y 2 casos de adenocarcinoma cervical, uno de ellos *in situ*, correlacionaron con el estudio citológico (52).

Durante los años 2008-2013, en Perú, se realizó un estudio con el propósito de determinar la sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida por colposcopia en el diagnóstico de cáncer de cérvix. El estudio se llevó a cabo en 123 pacientes, en 20, se identificó carcinoma epidermoide, que predominó entre los 40 y antes de los 55 años. De las indicaciones de conización, el 17.6%, se debió a disociación citohistológica. Del total de 137 pacientes estudiadas, 27 presentan NIC

I, representando el 19,7% del total de la muestra, 27 NIC II, representando el 19,7% del total de la muestra, 38 NIC III, representando el 27.7%, CIS, que constituye el 4.37 % 23 carcinoma epidermoide, constituyendo el 14.5 % del total de la muestra (53).

En los años 2014 a 2015, en Perú, se realizó un estudio con el propósito de determinar el nivel de correlación entre la citología, colposcopia e histopatología en lesiones cervicales de pacientes sometidas a conización. El estudio se llevó a cabo en 125 casos de pacientes sometidas a conización en el periodo correspondiente al estudio. En 31 casos no se pudo hallar la Historia Clínica. De las 94 restantes, un caso no tenía estudio citológico, cinco no tenían informe colposcópico y a una no se le realizó biopsia. Finalmente quedaron 87 casos aptos para su estudio. El 75% fueron mujeres de 30-59 años. La citología fue negativa en un 26,4%, con correlación diagnóstica leve ($p > 0,05$). La colposcopia y la biopsia colposcópica mostraron correlación aceptable ($k = 0,227$, $p < 0,010$ y $k = 0,311$, $p < 0,000$). Hubo 8% de sobretratamiento. El 37,9% fue curada y el 20,7% no tuvo control oportuno (54).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño del Estudio

El presente estudio es un tipo de investigación correlacional, debido a que se pretende medir la concordancia entre dos métodos diagnósticos.

Además, presenta un diseño observacional. Los estudios observacionales corresponden a diseños de investigación cuyo objetivo es “la observación y el registro” de los acontecimientos sin intervención alguna en el curso natural de estos.

De carácter retrospectivo, porque se registra información sobre datos que ocurrieron en el pasado.

De corte transversal, debido a que las variables se midieron una sola vez y en un solo momento.

3.2 Población

El total de la población del estudio se compone de todas las pacientes a quienes se les realizó el PAP y la biopsia de cuello uterino en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, en Lima durante el periodo 2014-2017

3.2.1 Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes que se realizaron el PAP y la biopsia para el diagnóstico de LIE de cuello uterino realizadas en el servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, durante el periodo 2014-2017.
- ✓ Pacientes con datos generales completos.

3.2.2 Criterios de Exclusión

- ✓ Pacientes con PAP que presenten anomalías celulares epiteliales y que no se realizaron la biopsia de cuello uterino.
- ✓ Pacientes con datos generales incompletos.

3.3 Muestra

No se realizó el cálculo del tamaño de muestra.

Se evaluó a toda la población de pacientes atendidas en el servicio de Anatomía patológica del Centro Médico Naval “Cirujano Santiago Mayor de Távara”, tras haberse aplicado los criterios de inclusión y exclusión sobre los informes de PAP y biopsia de cérvix de dicha población (n=252).

3.4 Operacionalización de Variables

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de variable | Escala de Medición |
|---|------------------------|---|------------------|--------------------------|
| Objetivo general. | | | | |
| Determinar la concordancia entre el Papanicolaou y la biopsia para el diagnóstico de LIE en las pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima – período 2014-2017. | | | | |
| Concordancia diagnóstica entre el Papanicolaou y la biopsia. | Fuerza de concordancia | Número y porcentaje según resultados del índice Kappa | Cuantitativa | Fuerza de concordancia |
| | | | | Pobre < 0,20 |
| | | | | Débil 0,21 - 0,40 |
| | | | | Moderada 0,41 - 0,60 |
| | | | | Buena 0,61 - 0,80 |
| | | | | Muy Buena 0,81 – 1,00 |

Objetivos específicos:**Objetivo 1. Caracterizar por edad y número de hijos a las pacientes a quienes se les realizó estudios citohistológicos en el Centro Médico Naval en el periodo 2014-2017.**

| | | | | |
|-----------------|---|--|--------------|--|
| Edad | Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento de un individuo | Años de vida cumplido al momento del estudio | Cuantitativa | 18 – 24 25– 34 35 – 49 50 – a más |
| Número de hijos | Descendencia o producto de un embarazo. | Número de hijos al momento del estudio | Cuantitativa | Ninguno Uno Dos tres más de 3 |

Objetivo 2. Describir los resultados citológicos e histológicos obtenidos mediante el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino que presentan las pacientes en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.

| | | | | |
|------------------------------|--|--|-------------|--|
| Diagnóstico del Papanicolaou | Rasgos citológicos y que evidencian el diagnóstico | Clasificación según el sistema de Bethesda | Cualitativa | 1.Negativo para Lesión Intraepitelial Escamosa o malignidad 2. Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado 3. Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado 4.Carcinoma invasor |
|------------------------------|--|--|-------------|--|

| | | | | |
|---------------------------|---|--|-------------|---|
| Diagnóstico de la biopsia | Rasgos histológicos que evidencian el diagnóstico | Clasificación según el sistema de la OMS (Richart) | Cualitativa | 1. Negativo (Normal) 2. *Cambios celulares por VPH *NIC I (Displasia leve) 3. *NIC II (Displasia moderada) *NIC III (Displasia Severa)/*CIS 4. Carcinoma invasor |
|---------------------------|---|--|-------------|---|

Objetivo 3. Determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino de las pacientes atendidas en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távora, Lima – período 2014-2017.

| | | | | |
|------------------------------|--|--|--------------|-------------|
| Sensibilidad y Especificidad | Sensibilidad (S): Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo. Especificidad (E): Probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano. | $S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$ $E = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$ VP: verdadero positivo VN: verdadero negativo FN: falso negativo FP: falso positivo | Cuantitativa | De 0 a 100% |
|------------------------------|--|--|--------------|-------------|

3.5 Procedimiento y Técnica

Para la realización de este trabajo de investigación se solicitó la autorización de la Oficina de Docencia e investigación del Centro Médico Naval “Cirujano Santiago Mayor de Távora”, previa Carta de presentación por parte de la Universidad “Alas Peruanas”, con la finalidad de que se brinde las facilidades del caso.

Una vez obtenido el permiso a nivel de la institución, se solicitó el permiso correspondiente al Departamento de estadística encargado del archivo de las historias clínicas para el acceso a los registros de las historias clínicas de las pacientes con resultados de PAP y que se les solicitó biopsia.

Para la ubicación de las historias clínicas de las pacientes que cuentan con resultados de PAP y sus biopsias respectivas se acudió a la base de datos del servicio de Anatomía Patológica.

Los resultados Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (otros hallazgos no neoplásicos) y de las LIE de cuello uterino, fueron extraídos del informe emitido por el servicio de Anatomía Patológica, el cual utilizó la técnica PAP para el estudio citológico y el estudio histológico de las biopsias de las pacientes.

Los datos de Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (otros hallazgos no neoplásicos), ASC-US, AG-US, LIEBG, LIEAG, Carcinoma Epidermoide invasor y Adenocarcinoma de los resultados de PAP así como los datos de Negativo (cambios celulares benignos), VPH, NIC I, NIC II, NIC III, Carcinoma invasor y Adenocarcinoma de los resultados de biopsia fueron extraídas de las historias clínicas.

Para la organización de los datos se utilizó una ficha de recolección de datos (Anexo 1).

3.6 Aspectos Éticos

Este estudio no necesitó la participación directa de las pacientes por lo cual no fue necesario un consentimiento informado.

Previamente a la recolección de los datos se gestionó la autorización por parte de la Dirección del Centro Médico Naval “Cirujano Santiago Mayor de Távora” a fin de poder revisar las historias clínicas. Los datos son confidenciales y solo se utilizaron con fines de investigación. No se registró la identidad de las pacientes (nombres y apellidos) de las historias clínicas revisadas ni de sus familiares, para lo cual se asignó un número ID a cada ficha.

3.7 Plan de análisis de datos

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 23.0. Se determinaron las frecuencias absolutas y porcentuales de las variables de estudio, la fuerza de concordancia entre las dos técnicas de diagnóstico, además de la sensibilidad, y la especificidad de la técnica citológica (PAP) teniendo como referencia el estudio histológico (biopsia) para el diagnóstico de LIE de cuello uterino.

Para analizar la concordancia entre los diagnósticos citológicos e histológicos se utilizaron las tablas de contingencia, empleando el Índice Kappa, que determina la fuerza de concordancia como:

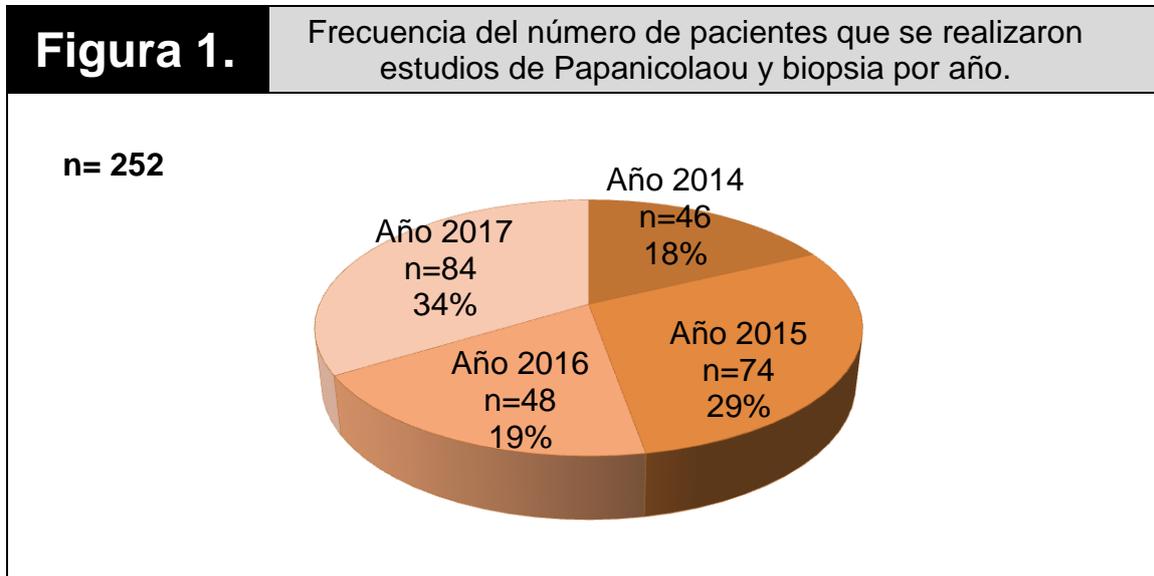
| | |
|-------------|-----------|
| < 0,20 | Pobre |
| 0,21 - 0,40 | Débil |
| 0,41 - 0,60 | Moderada |
| 0,61 - 0,80 | Buena |
| 0,81 - 1 | Muy Buena |

Considerando estadísticamente significativo los valores de $p < 0,05$.

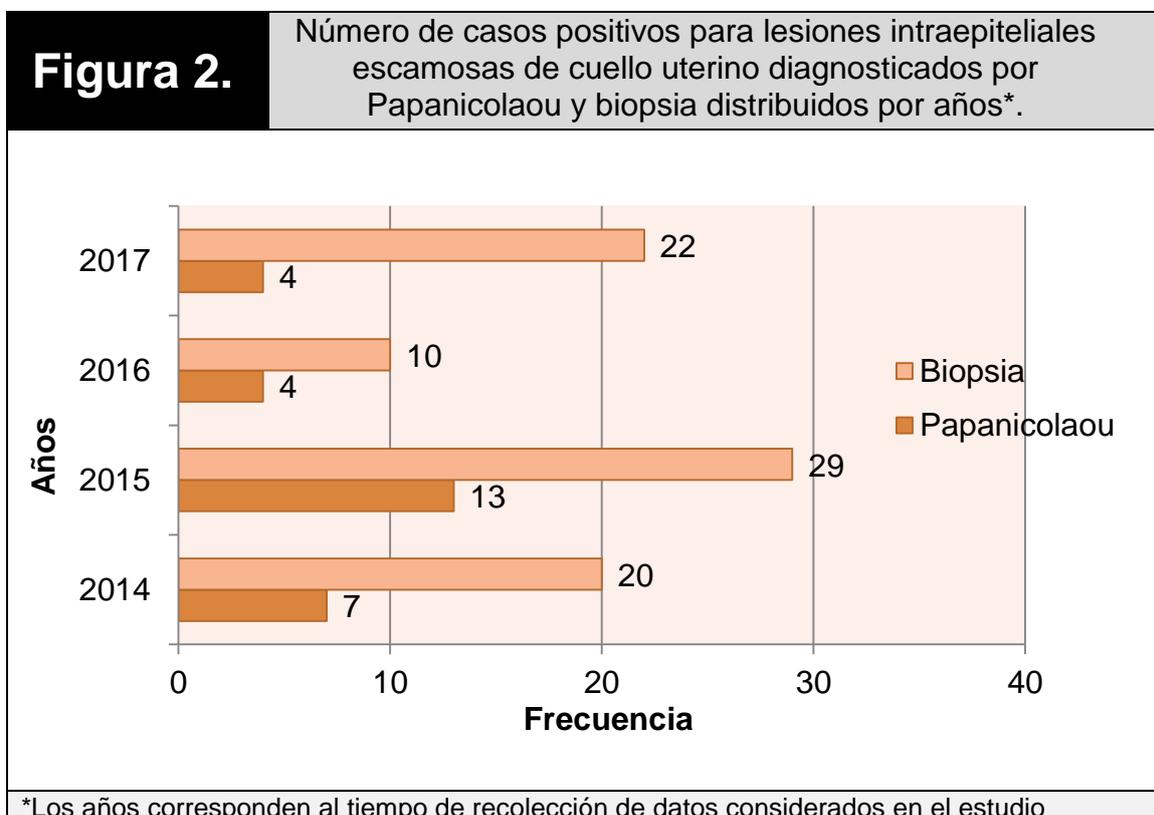
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados

El número de pacientes mujeres que se sometieron al análisis de PAP y biopsia durante los años que abarcó el estudio se muestra en la figura 1.



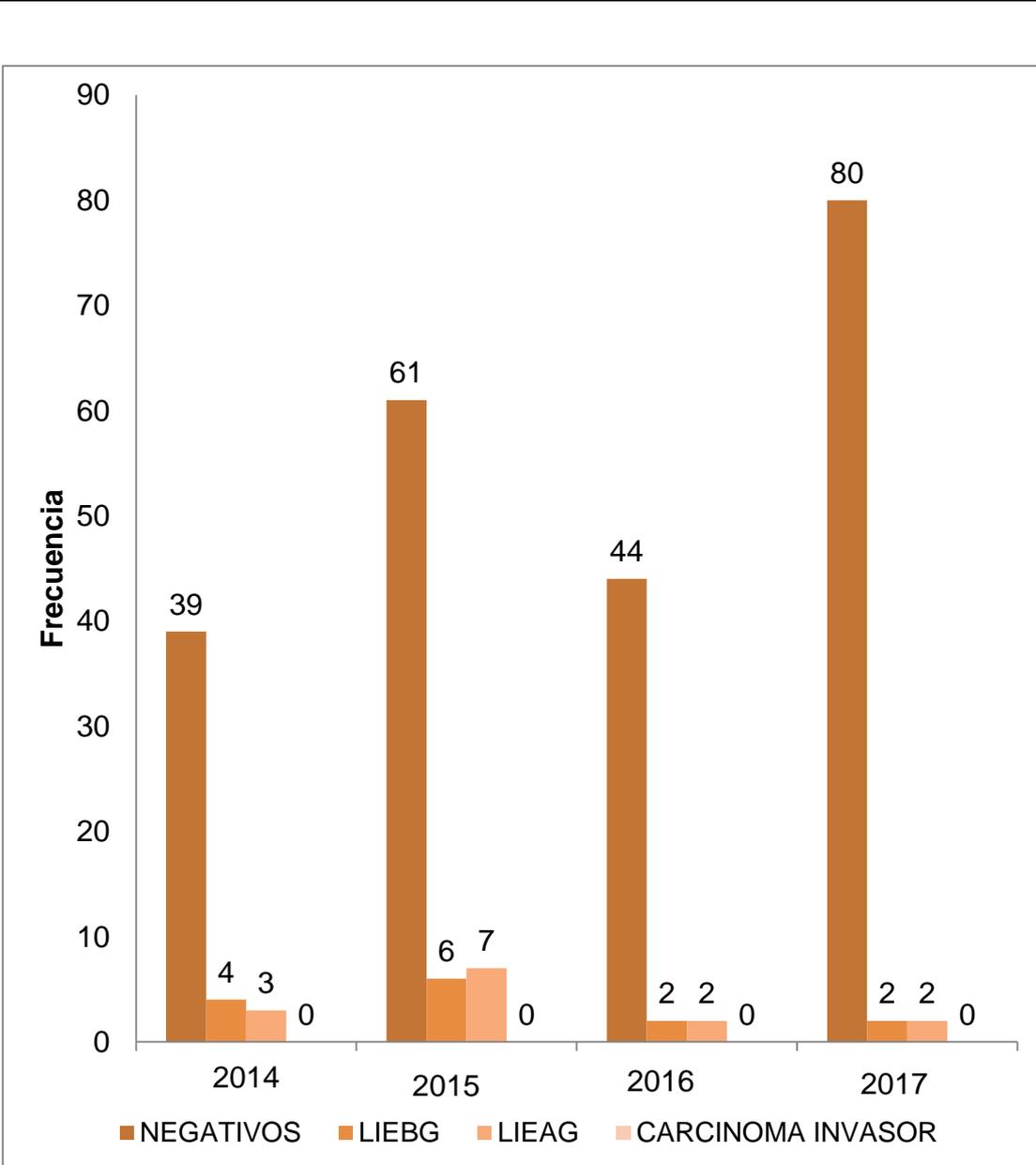
En la siguiente figura se muestra los números de casos positivos de los estudios cito-histológicos para LIE de cuello uterino clasificados por año de recolección de los datos.



A continuación, en las dos figuras siguientes se presenta los casos negativos y positivos a LIE de cuello uterino diagnosticados por PAP y la biopsia, clasificados por años que abarcó el estudio.

Figura 3.

Número de casos negativos y positivos por tipo de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou distribuidos por años.

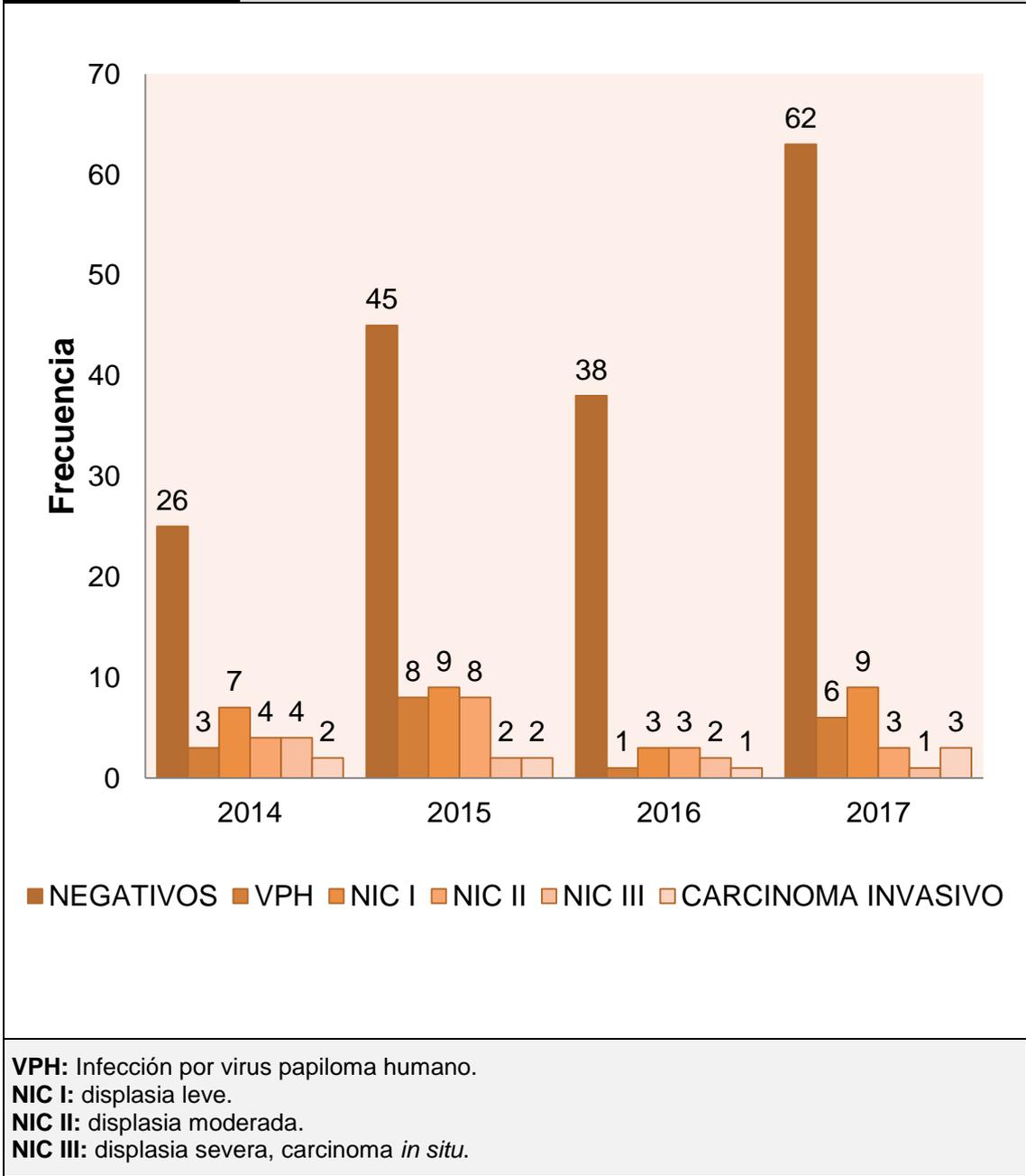


LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado.

LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado.

Figura 4.

Número de casos negativos y positivos por tipo de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por biopsia distribuidos por años.

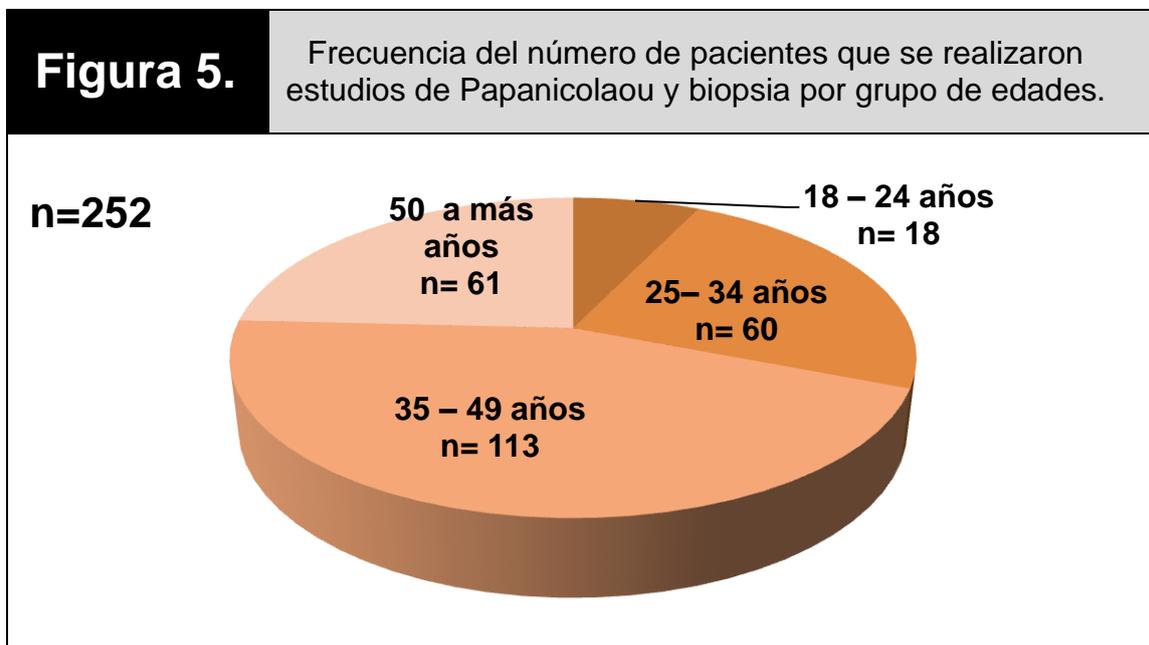


Del total de los 252 casos de las pacientes, en los cuatro años que abarcó el estudio, 28 fueron positivos para el estudio citológico por PAP, mientras que por la biopsia 81 fueron los casos positivos. Hay que resaltar que para el caso del PAP no se registró ningún caso de carcinoma invasor, por el contrario, con el estudio de biopsia 8 fueron positivos.

Tabla I. Distribución del número de pacientes con Papanicolaou y biopsia, negativas y positivas a lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino, agrupado por años y tipo de lesión.

| Papanicolaou | | | | Biopsia | | | | | |
|--|-------|-------|-------------------|----------|-----|-------|--------|---------|-------------------|
| Negativo | LIEBG | LIEAG | CARCINOMA INVASOR | Negativo | VPH | NIC I | NIC II | NIC III | CARCINOMA INVASOR |
| Año 2014 | | | | | | | | | |
| 39 | 4 | 3 | 0 | 26 | 3 | 7 | 4 | 4 | 2 |
| Año 2015 | | | | | | | | | |
| 61 | 6 | 7 | 0 | 45 | 8 | 9 | 8 | 2 | 2 |
| año 2016 | | | | | | | | | |
| 44 | 2 | 2 | 0 | 38 | 1 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| Año 2017 | | | | | | | | | |
| 80 | 2 | 2 | 0 | 62 | 6 | 9 | 3 | 1 | 3 |
| Total | | | | | | | | | |
| 224 | 14 | 14 | 0 | 171 | 18 | 28 | 18 | 9 | 8 |
| <p>LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado. LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado. VPH: Infección por virus papiloma humano NIC I: displasia leve. NIC II: displasia moderada. NIC III: displasia severa, carcinoma <i>in situ</i>.</p> | | | | | | | | | |

El total de los casos estudiados se estratificó de acuerdo a los años de edad en 4 grupos: de 18 a 24 años, de 25 a 34 años, 35 a 49 años y de 50 años a más. En el siguiente gráfico, se observa la frecuencia de cada grupo mencionado.



El promedio de las edades de las pacientes en este estudio fue de 41 años con un rango de edades entre 18 a 70 años. En relación al grupo etario, las mujeres entre 35 y 49 años presentaron el mayor porcentaje de diagnósticos positivos para el PAP (53,6%) y por biopsia (46,9%), resultados que se muestran en la tabla II y figura 6.

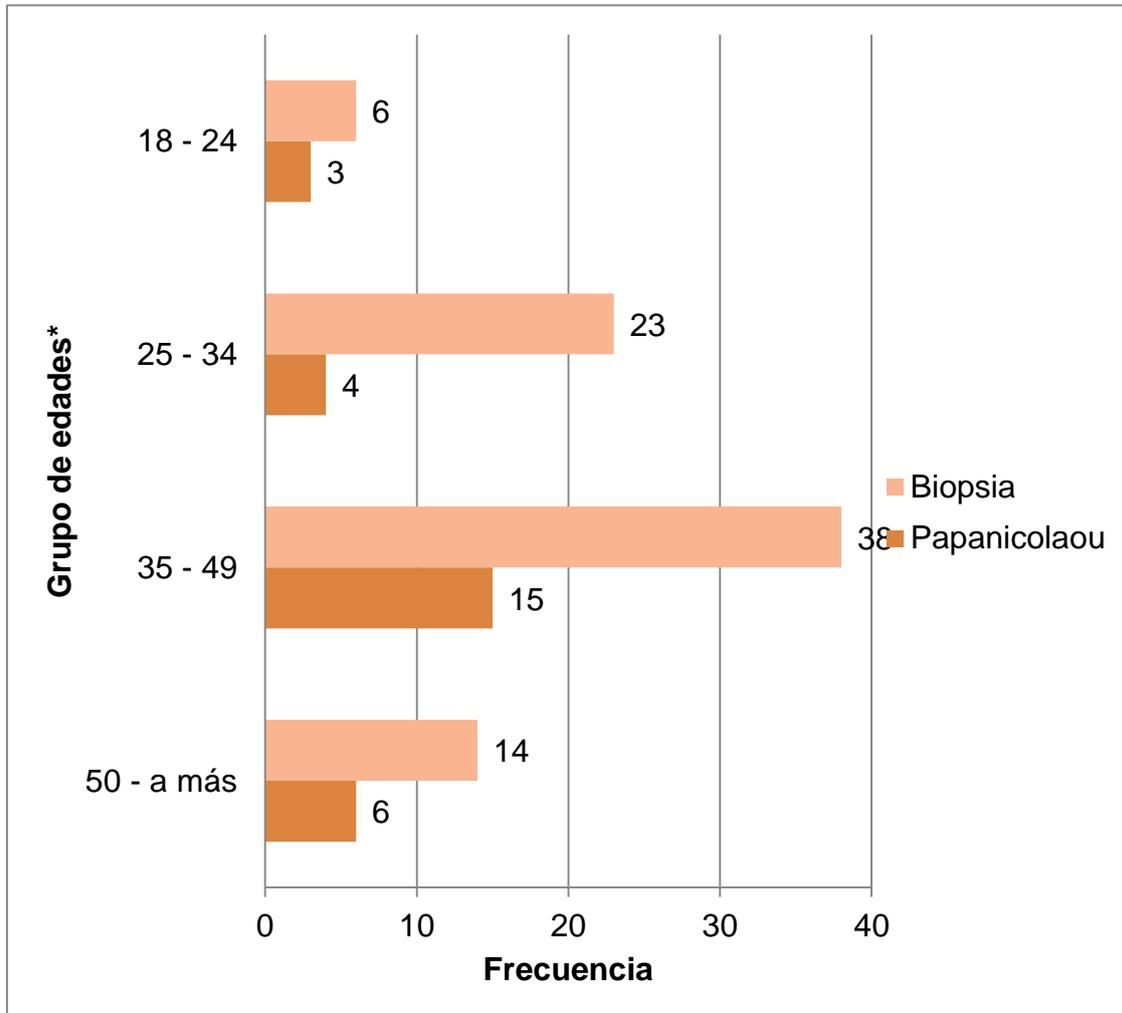
Tabla II. Distribución por edad de las pacientes con Papanicolaou y biopsia positiva para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino

| Grupo de edades* | Papanicolaou | | Biopsia | |
|------------------|--------------|--------------|------------|--------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| 18 - 24 | 3 | 10,7 | 6 | 7,4 |
| 25- 34 | 4 | 14,3 | 23 | 28,4 |
| 35 - 49 | 15 | 53,6 | 38 | 46,9 |
| 50 - a más | 6 | 21,4 | 14 | 17,3 |
| Total | 28 | 100,0 | 81 | 100,0 |

*Edad en años

Figura 6.

Frecuencia de casos positivos diagnosticados por Papanicolaou y biopsia para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino distribuidos por grupo de edades.



*Los grupos de edades se expresan en años.

En las tablas III y IV, y en la figura 7 se muestran los casos negativos y positivos a LIE diagnosticados por PAP y por biopsia, clasificados por grupos de edad y tipos de lesión.

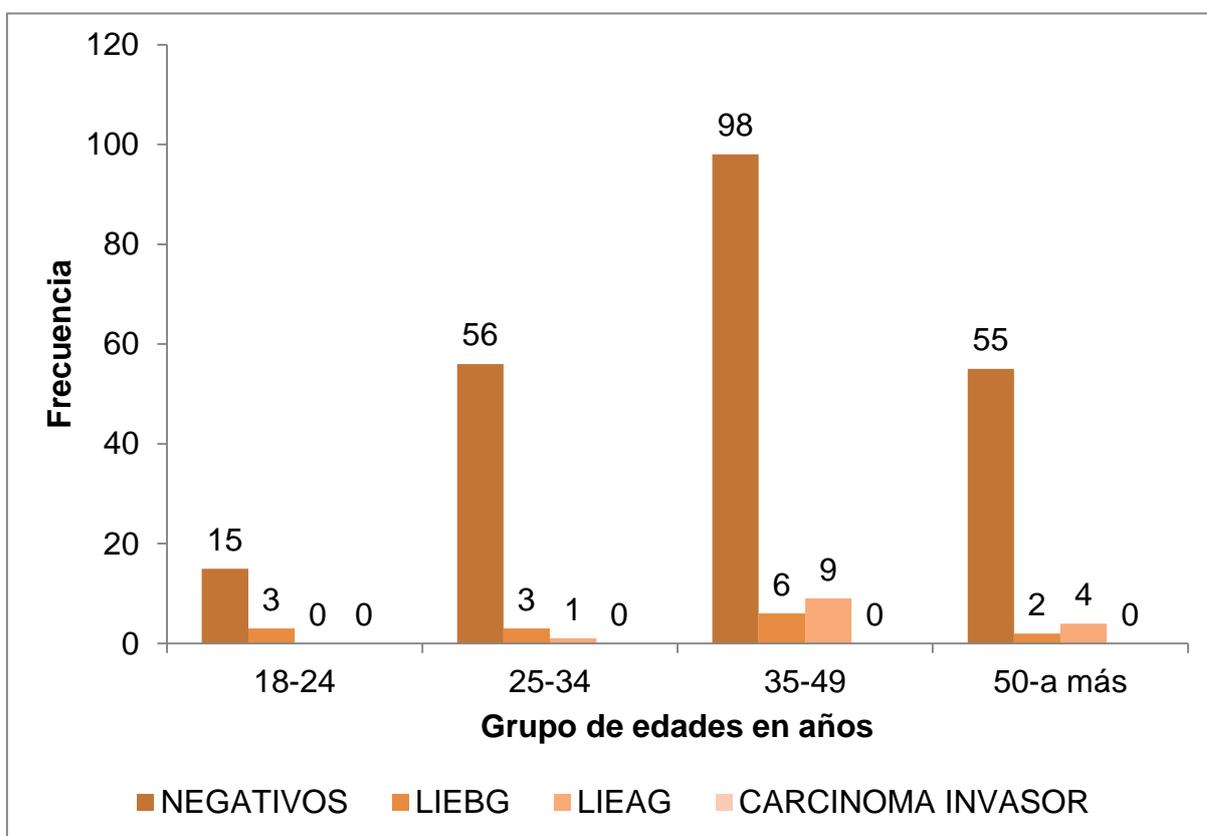
El principal grupo etario afectado según los resultados del PAP es el de 35-49 años de edad con un total de 15 casos, que representa el 53,6% de casos positivos por PAP. Asimismo, en dicho grupo etario se encontraron el mayor número de casos de LIEBG y de LIEAG. Le sigue el grupo de 50 años a más, con 6 casos, que representa el 21,4% del total.

Tabla III. Número de casos positivos diagnosticados por estudio de Papanicolaou estratificados por edad y tipo de lesión

| Diagnóstico citológico | Edad (años) | | | | | Total | % |
|-------------------------------------|-------------|----------|-----------|----------|-----------|------------|---|
| | 18-24 | 25-34 | 35-49 | 50-a más | | | |
| Lesión intraepitelial de bajo grado | 3 | 3 | 6 | 2 | 14 | 50 | |
| Lesión intraepitelial de alto grado | 0 | 1 | 9 | 4 | 14 | 50 | |
| Carcinoma invasor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| Total | 3 | 4 | 15 | 6 | 28 | 100 | |

Figura 7.

Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou distribuidos por grupo de edades.



LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado.
LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado.

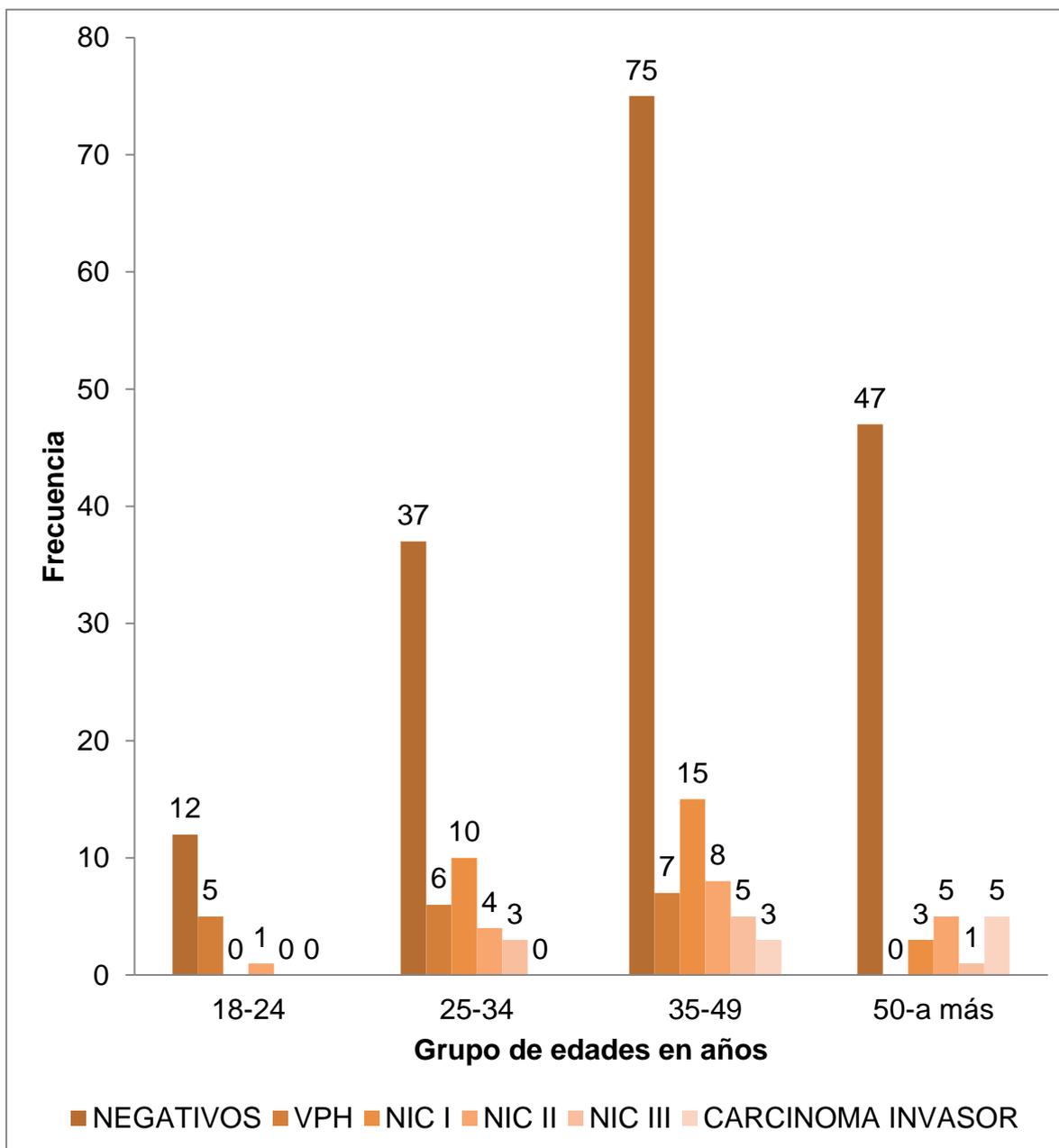
Tabla IV. Número de casos positivos diagnosticados por estudio de Biopsia estratificados por edad y tipo de lesión

| Diagnóstico o histológico | Edad (años) | | | | | Total | % |
|--------------------------------------|-------------|-----------|-----------|-------------|-----------|--------------|---|
| | 18–24 | 25–34 | 35-49 | 50–a más | | | |
| Infección por VPH | 5 | 6 | 7 | 0 | 18 | 22,2 | |
| NIC I | 0 | 10 | 15 | 3 | 28 | 34,6 | |
| NIC II | 1 | 4 | 8 | 5 | 18 | 22,2 | |
| NIC III (displasia severa/CIS) | 0 | 3 | 5 | 1 | 9 | 11,1 | |
| Carcinoma invasor | 0 | 0 | 3 | 5 | 8 | 9,9 | |
| Total | 6 | 23 | 38 | 14 | 81 | 100,0 | |

En el caso de los estudios histológicos (Figura 8), el grupo de edad que presentó mayor positividad a infección por VPH y NIC I (ambas LIEBG), y NIC II y NIC III (ambas LIEAG) correspondió al de 35 a 49 años, con un total de 38 casos (47% de las biopsias positivas), seguido del grupo etario de 25 a 34 años que presentó 23 casos (28,4%), mientras que el grupo de edad de 50 años a más presentó un mayor número de casos positivos para carcinoma invasor.

Figura 8.

Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por biopsia distribuidos por grupo de edades.

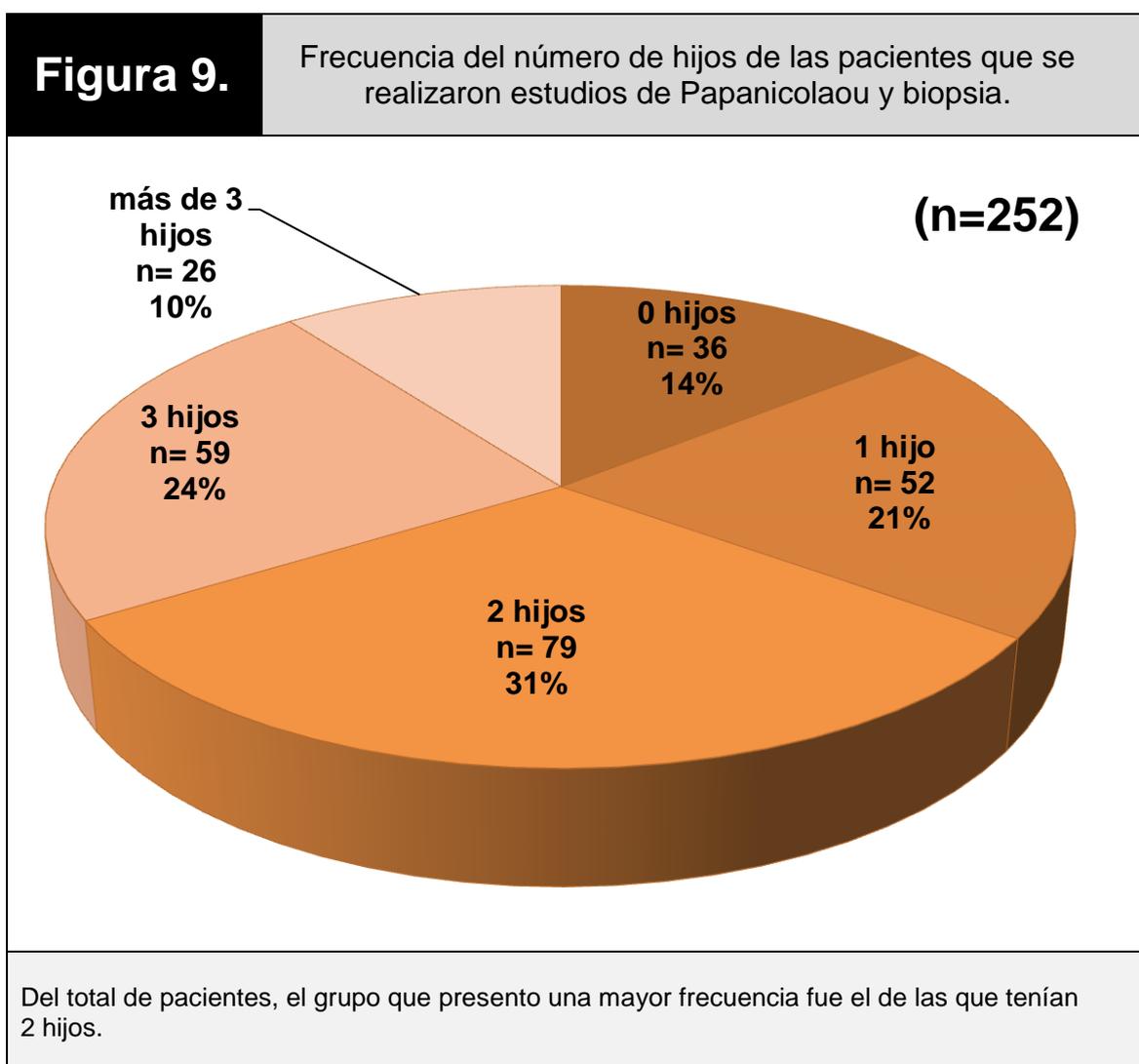


VPH: Infección por virus papiloma humano
NIC I: displasia leve.
NIC II: displasia moderada.
NIC III: displasia severa, carcinoma *in situ*.

El promedio del número de hijos de las pacientes fue de 2, con un rango que osciló entre 0 y 7 hijos.

El 14% de las mujeres que acudieron para la realización de su PAP y su estudio histológico por biopsia, no tenían hijos.

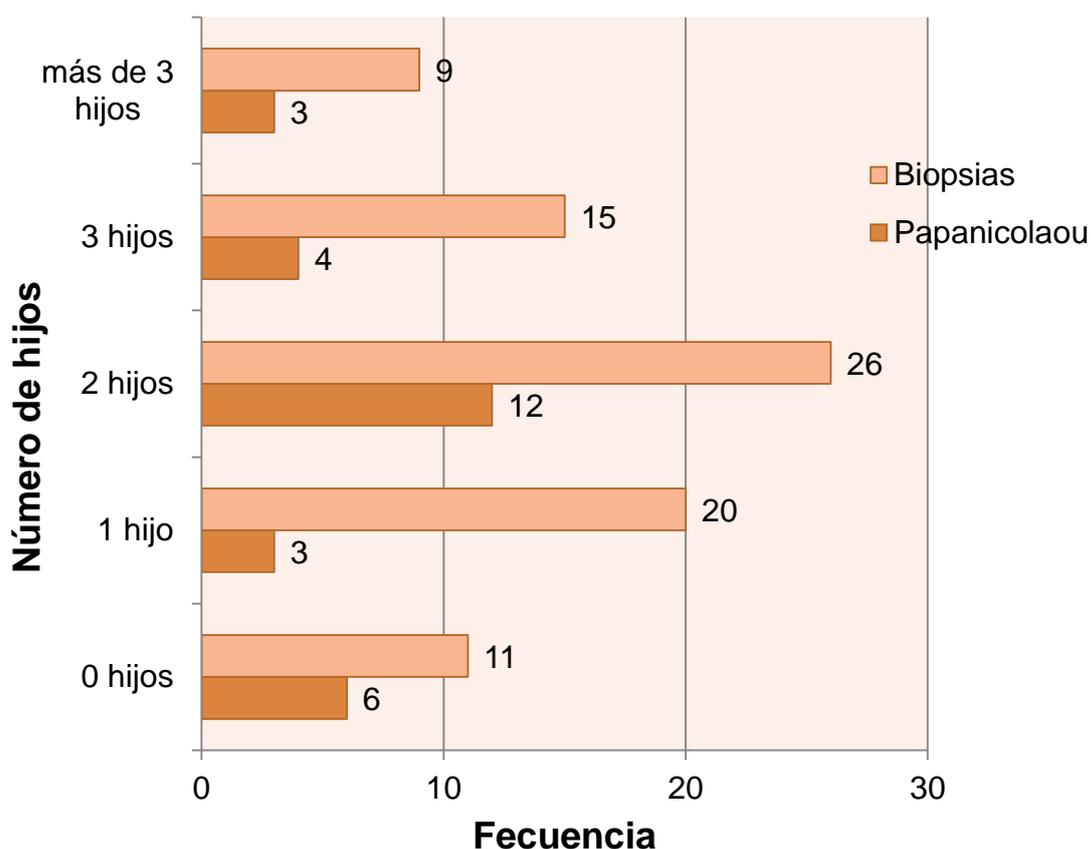
En la siguiente figura, se describe las frecuencias por número de hijos en el total de pacientes incluidas en el estudio.



En la figura 10 se observa el número de casos positivos para el PAP y biopsia en cada uno de los grupos clasificados de acuerdo al número de hijos. Nótese que las mujeres que tuvieron 2 hijos presentan la tasa más alta de casos positivos tanto para PAP como para biopsia.

Figura 10.

Casos positivos de Papanicolaou y biopsia para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino distribuidos por el número de hijos



Para el caso específico del PAP, el grupo de pacientes que presentó mayor casos de LIEAG fue el grupo de mujeres con 2 hijos. Mientras que el grupo de mujeres con un hijo presentó el mayor número de casos de NIC II y NIC III (LIEAG) según los resultados por biopsia.

Asimismo, las pacientes sin hijos fueron quienes presentaron el mayor número de casos de LIEBG según el PAP, mientras que las pacientes con dos hijos presentaron el mayor número de casos de infección por VPH y NIC I (LIEBG) según biopsia

Es importante resaltar que del total de los casos estudiados, el 7,14% (n = 18 casos) presentó infección por VPH diagnosticado por biopsia, de los cuales 1 fue diagnosticado como LIEBG y 1 como LIEAG por PAP.

Figura 11.

Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por Papanicolaou distribuidos por número de hijos.

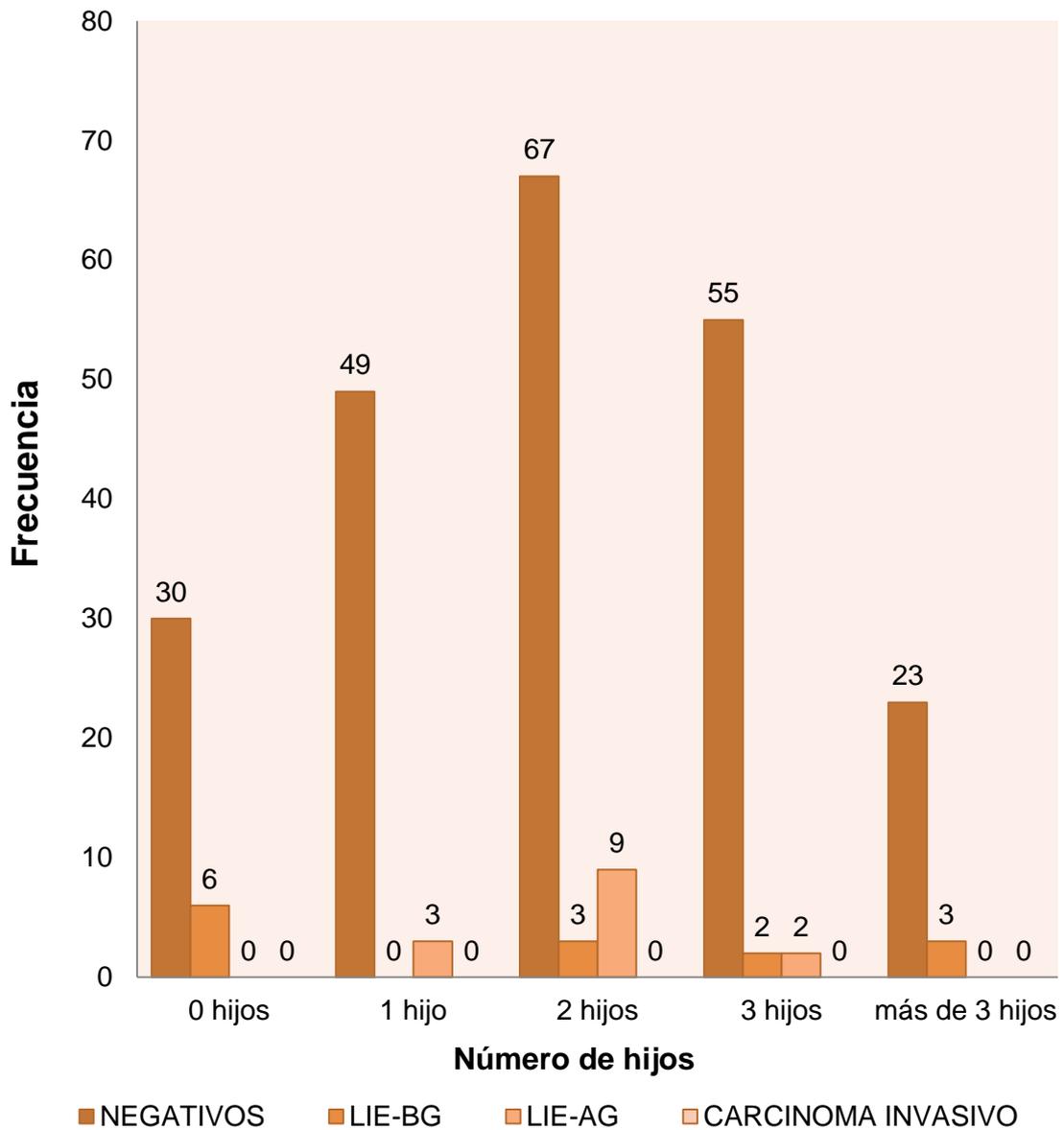
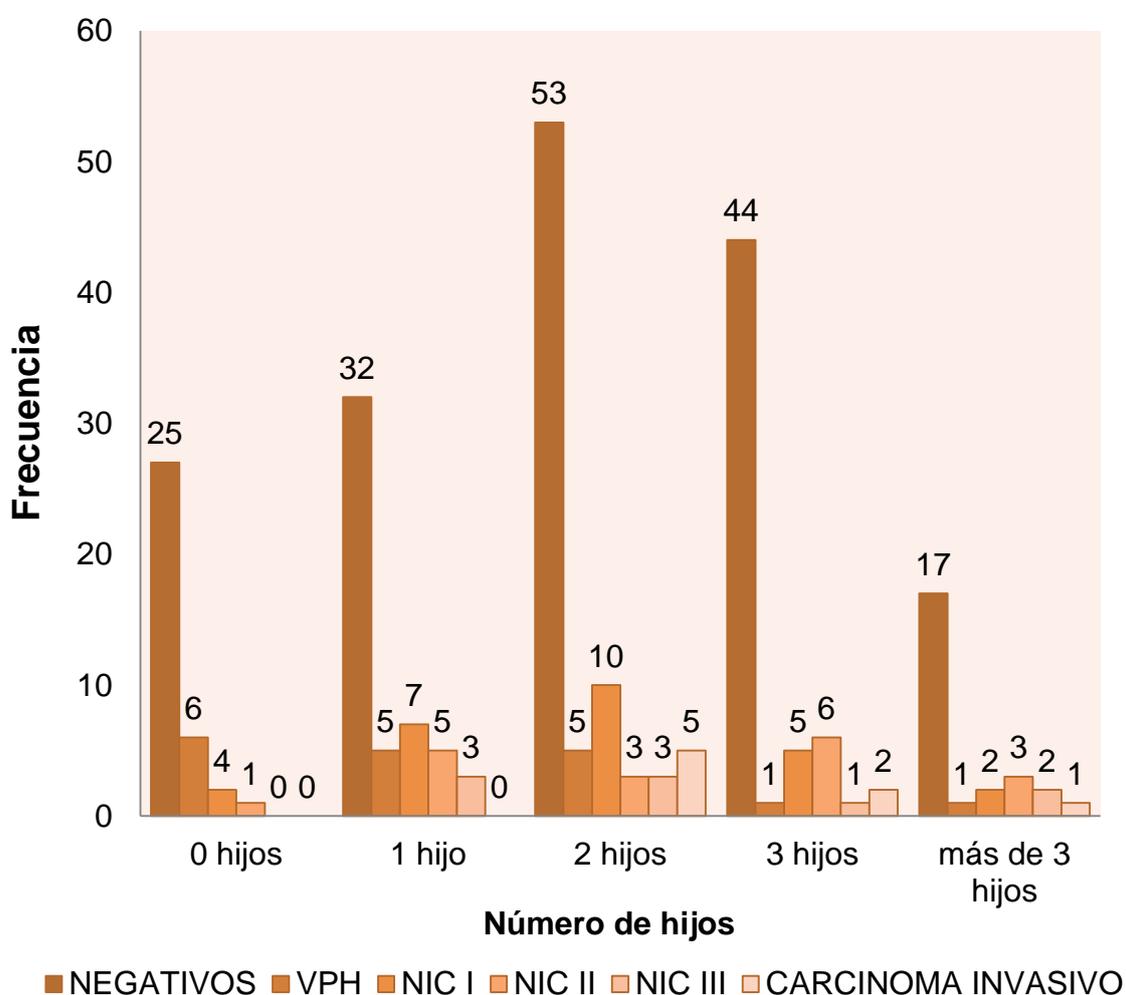


Figura 12.

Frecuencia de casos negativos y positivos para lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticados por biopsia distribuidos por número de hijos.



En la tabla V, se puede observar que, por PAP se diagnosticaron 15 casos de lesiones atípicas de significado indeterminado las cuales 12 correspondieron a ASC-US y 3 a AG-US.

Un dato que se desprende del presente estudio, es que de los 15 casos que fueron diagnosticados por PAP como lesiones atípicas de significado indeterminado (ASC-US y AG-US) uno de ellos fue diagnosticado por biopsia como carcinoma epidermoide, 3 como NIC I, 3 como NIC II, 2 como NIC III y 6 como negativos.

Tabla V. Lesiones atípicas de significado indeterminado diagnosticadas por Papanicolaou y su correspondiente resultado de biopsia

| Papanicolaou | Biopsia | | | | |
|-------------------------|----------|-------|--------|---------|-------------------|
| | Negativo | NIC I | NIC II | NIC III | Carcinoma invasor |
| ASC-US y AG-US * | | | | | |
| 15 | 6 | 3 | 3 | 2 | 1 |

* ASC-US y AG-US: Lesiones atípicas de significado indeterminado

La tabla VI muestra que la cantidad de pacientes diagnosticadas por PAP y biopsia fueron muy dispares, obteniendo 14 pacientes con LIEBG por examen citológico y 46 por el estudio histológico. En el caso de las LIEAG, la disparidad fue similar al grupo anterior obteniéndose 14 pacientes con este tipo de lesión por estudio citológico y 27 por estudio histológico. Llama la atención que por biopsia se obtuvo 8 casos de carcinoma invasor y que no se haya detectado con el método citológico.

Tabla VI. Cantidad de lesiones diagnosticadas por Papanicolaou y biopsia por tipo de lesión

| | LIEBG | LIEAG | Carcinoma invasor | Total |
|---------------------|------------|----------------|-------------------|-------|
| | VPH/ NIC I | NIC II/NIC III | | |
| Papanicolaou | 14 | 14 | 0 | 28 |
| Biopsias | 46 | 27 | 8 | 81 |

Del total de los casos positivos a LIE (73 casos), sólo 12 (16,44%) fueron concordantes con ambas pruebas. Al ser comparados los diagnósticos de LIEBG por citología y biopsia se obtuvo un índice de acuerdo pobre ($K_p=0,162$) $p<0,05$. Para el caso de la sensibilidad y especificidad del PAP para LIEBG presentó una sensibilidad baja de 15,2% y una especificidad de 96,6%.

Tabla VII. Concordancia cito – histológica para lesiones de bajo grado en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távora, Lima - período 2014-2017

| | | Diagnóstico por biopsia* | | Total |
|------------------------------|----------|--------------------------|----------|-------|
| | | Negativo | Positivo | |
| Diagnóstico por Papanicolaou | Negativo | 199 | 39 | 238 |
| | Positivo | 7 | 7 | 14 |
| Total | | 206 | 46 | 252 |

Al evaluarse la correspondencia entre los diagnósticos de lesión de alto grado (NIC II y NIC III) obtenidos por citología y por biopsia se obtuvo un índice de acuerdo pobre ($K_p = 0,184$, $p < 0,05$), mientras que la sensibilidad del PAP para el diagnóstico de LIEAG fue 18,5% y la especificidad 96,0%.

Tabla VIII. Concordancia cito – histológica para lesiones de alto grado en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távora, Lima - período 2014-2017

| | | Diagnóstico por biopsia | | Total |
|------------------------------|----------|-------------------------|----------|-------|
| | | Negativo | Positivo | |
| Diagnóstico por Papanicolaou | Negativo | 216 | 22 | 238 |
| | Positivo | 9 | 5 | 14 |
| Total | | 225 | 27 | 252 |

Para el caso específico del carcinoma invasor no se realizó el cálculo del coeficiente de concordancia ni los valores de sensibilidad y especificidad ya que no se obtuvo ningún diagnóstico positivo por PAP.

4.2 Discusión

Del total de 252 casos en los cuatro años que abarcó el estudio, 28 fueron positivos para la técnica del PAP, mientras que para el estudio histológico por biopsia 81 fueron los casos positivos; se puede observar la gran diferencia entre el número de los casos positivos por ambos métodos de diagnóstico.

Es de vital importancia también mencionar que en el hospital la mayoría de pacientes que son citadas para realizarse estudios confirmatorios por biopsia no acuden a sus citas, produciéndose diagnósticos del cáncer en fases tardías lo que expone a muchas pacientes a sufrimientos innecesarios y a una muerte precoz.

Esto último queda demostrado en los 15 casos que fueron diagnosticados por PAP como lesiones atípicas de significado indeterminado (ASC-US y AG-US) y que por estudio confirmatorio con biopsia uno de los casos fue diagnosticado como carcinoma epidermoide, 3 como NIC I, 3 como NIC II, 2 de los casos como NIC III y 6 como negativos. Esto quiere decir que de los 15 casos diagnosticados por PAP, 9 (60%) fueron positivos para biopsia, demostrándose la importancia del diagnóstico confirmatorio por dicho estudio.

El VPH es un factor necesario para el desarrollo de CCU, existen más de 100 tipos de VPH, de ellos aproximadamente 40 infectan a la mucosa anogenital, éstos se clasifican según su potencial oncogénico en virus de alto riesgo (HR-VPH) y de bajo riesgo (LR-VPH), siendo los HR-VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 66) detectados en más del 95% de los casos de CCU. La citología, es un método sencillo y de bajo costo utilizado para detectar el efecto citopático producido por el virus, pero no determina el tipo viral. En nuestro estudio, del total de casos (n= 252), el 7,14% (n = 18 casos) presentó lesiones por VPH diagnosticados por biopsia, de los cuales 1 fue diagnosticado como LIEBG y 1 como LIEAG por PAP. Todo esto se traduce en que la citología posee un error alto para el diagnóstico de este tipo de lesiones, siendo necesario complementar el

diagnóstico con otras pruebas más avanzadas como métodos moleculares que permitan una valoración certera.

El 14% de las mujeres que acudieron para la realización del PAP y estudio de biopsia no tienen hijos, esto puede estar relacionado con la mejor educación sexual que las mujeres están adquiriendo y a los programas de promoción de salud que se realiza en el Centro Médico Naval.

En nuestro estudio, en las mujeres con dos hijos se presentó la mayor proporción de casos positivos a LIE. En los últimos años, diversos estudios muestran que no está comprobado que el número de hijos se relacione con la aparición de cáncer cervical. Por los resultados obtenidos en nuestro estudio, consideramos que la multiparidad sigue siendo un factor de riesgo no comprobado en la patología de cuello uterino.

Con respecto a los grupos de edad considerados en el presente estudio, los grupos que presentaron el mayor número de casos positivos para lesión intraepitelial fueron las de 35 a 49 años, seguido del grupo correspondiente a la edad entre 25 a 34 años. En Ecuador (50), un estudio realizado en el 2011, determinó la distribución de los diferentes grados de LIE en el grupo de mujeres entre los 31 a 40 años. Datos que coinciden con nuestra investigación.

En relación a la performance del PAP para la detección de LIE, del total de los positivos a lesión intraepitelial sólo 12 casos (16,44%) fueron concordantes con ambas pruebas, esto se traduce en una baja concordancia entre ambas técnicas, de allí que los coeficientes de concordancia Kappa señalan un acuerdo pobre.

Para el diagnóstico del CCU es importante que su detección sea lo más precoz posible ya que una detección tardía pone en mayor riesgo a la paciente, por lo tanto para su detección se prefieren pruebas de alta sensibilidad. En nuestro estudio, en todos los tipos de lesiones se presentaron sensibilidades menores a 18,5%, esto puede deberse a la falta de implementación del control de calidad interno o externo en el laboratorio de Anatomía Patológica del Centro Médico Naval, a la falta de uniformidad

de criterios a la hora de realizar el respectivo diagnóstico.

Según la información de la Organización Panamericana de la Salud, la sensibilidad y la especificidad para la citología cervical son de un 84,4% y 72% respectivamente, sin embargo, la sensibilidad en este estudio fue inferior mientras que se comprobó una especificidad comparable.

Llama la atención que para el caso del PAP no se registró ningún caso de carcinoma invasor, por el contrario con el estudio de biopsia, ocho fueron positivos. Esto puede estar relacionado a la falta de un entrenamiento exhaustivo al personal que realiza dichos procedimientos diagnósticos, dígase en la toma de muestra, en el procesamiento de la misma y/o en su lectura e interpretación.

4.3 Conclusiones

- Del total de los casos positivos a lesión intraepitelial, sólo 12 (16,44%) fueron concordantes con ambas pruebas. La fuerza de concordancia entre la prueba de Papanicolaou y la biopsia fue pobre tanto para la detección de las lesiones de bajo grado como para las de alto grado.
- Las pacientes entre los 35-49 años son las más afectadas con lesiones intraepiteliales, y las mujeres con dos hijos tuvieron la tasa más alta de casos positivos diagnosticados por biopsia y Papanicolaou.
- Se encontró 14 pacientes con lesiones de bajo grado por Papanicolaou y por estudio de biopsia 46, mientras que por Papanicolaou se detectaron 14 pacientes con lesiones de alto grado y 27 por biopsia. De los 8 casos de carcinoma invasor diagnosticados por biopsia ninguno fue detectado por Papanicolaou, además de los 15 casos de lesiones indeterminadas (ASC-US y AG-US) diagnosticadas por Papanicolaou, 6 fueron negativas, 3 casos correspondieron a NIC I, 3 a NIC II y 2 a NIC III según estudio por biopsia. Por último en la totalidad de la población se encontró 18 casos de infección por VPH diagnosticados por biopsia, de los cuales

uno fue diagnosticado como lesión de bajo grado, y uno como lesión de alto grado por Papanicolaou.

- La técnica de Papanicolaou para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales de bajo grado presentó una sensibilidad de 15,2% y para lesiones de alto grado de 18,5%. En el caso de las especificidades, estas resultaron ser de 96,6% y 96% para las lesiones de bajo y alto grado respectivamente.

4.4 Recomendaciones

- Promover la promoción y prevención del CCU con el propósito de realizar una detección precoz y evitar el progreso de las LIEAG, lo que se traduce en una mejor calidad de vida para las pacientes.
- Debido al alto número de casos detectados de infección por VPH en el presente estudio y a la relación de ésta con el CCU, se recomienda realizar programas educativos en relación a prácticas sexuales seguras.
- Implementar programas de capacitación continua para los profesionales de la salud involucrados en las técnicas laboratoriales de diagnóstico de CCU, como la toma de muestra, el óptimo procesamiento y coloración de las mismas y las lecturas de PAP, que garanticen tanto la calidad del procedimiento como la unificación de criterios en la categorización de los diferentes grados de lesión cervical teniendo como base un protocolo único de reporte.
- La implementación urgente del monitoreo de control de calidad interna y/o externa, con el objetivo de mejorar la calidad de las lecturas de las citologías y de los cortes histológicos.
- Realizar un seguimiento y control exhaustivo de las pacientes que fueron diagnosticadas con determinado tipo de lesión por estudio citológico, para realizarse la prueba confirmatoria con el estudio histológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino. Nota descriptiva N° 380. Marzo de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>
2. Organización Panamericana de la Salud. Cáncer de Cervicouterino en las Américas. Nota Informativa Epi-cancer-cervicouterino 2014. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&Itemid=270&gid=21832&lang=es
3. Ministerio de Salud. Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino. Minsa. (resolución ministerial N° 1013-2016/MINSA) 1ra. Ed. 2017. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4146.pdf>
4. Moya J, Rojas V, Torres R, et al. Calidad de los extendidos cervicouterinos dentro de la coloración de Papanicolaou para el cribado de cáncer cervical en Lima, Perú. Rev Esp Patol. 2016[citado 2017 Oct 02]; 49(1):7-18. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1699885515001129.pdf?locale=es_ES
5. Organización Panamericana de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. 2da. ed. Washington, DC:OPS, 2016. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28512/9789275318799_spa.pdf?ua=1
6. Alameda F, Bernet L, Cano R, et al. Control de calidad de la citología ginecológica. Programa de Calidad de la Sociedad Española de Citología. Resultados de la primera ronda. Rev Esp Patol. 2017[citado 2017 Oct 02]; 50(3):154-160. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885516300824>
7. Sánchez MF, Olivares AK, Contreras NA, et al. Certeza diagnóstica de la colposcopia, citología e histología de las lesiones intraepiteliales del cérvix. Rev Invest Med Sur Mex 2013[citado 2017 Oct 02]; 20(2):95-99. Disponible

en: http://www.medicasur.com/pdfrevista/Revista_Investigacion_Medica_2013-2.pdf#page=11

8. Chavaro N, Arroyo G, Felipe L, et al. Cáncer cervicouterino. An Radiol Mex 2009[citado 2017 Oct 02]; 1: 61-79. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091g.pdf>
9. Chávez E. El papel de la colposcopia, citología e histología en el diagnóstico de cáncer de cérvix. Rev Posgr Vía Cát Med Noviembre 2007[citado 2017 Oct 04]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/revista/revista175/2_175.pdf
10. Rivera BE., Quintero JA. Prevalencia de las lesiones intraepiteliales escamosas y factores de riesgo en las usuarias del servicio de citología del laboratorio docente asistencial (Tesis de Maestría). Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Antioquia, Medellín. 2006. Disponible en: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/394/1/PrevalenciaLesionesIntraepitelialesEscamosas.pdf>
11. Ortiz R, Uribe CJ, Díaz LA, et al. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. Rev Col Obstet Ginecol 2004[citado 2017 Oct 04]; Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-74342004000200007
12. Sarduy MR. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cervicouterino. Rev Cub Obstet Ginecol Mayo-ago. 2008[citado 2017 Oct 04]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200004
13. Rodríguez O, Pichardo R, Escamilla G, et al. Estudio de la patología citológica del cérvix. Perinatol Reprod Hum 2009[citado 2017 Oct 04]; 23: 12-17. Disponible en: <http://www.inper.mx/descargas/pdf/Estudiosdela patologia.pdf>

14. White D, Fenner F. Medical Virology. 4th edition. Academic Press. San Diego: 1994. 294-296.
15. Sanabria JG, Fernández ZC, Cruz I, et al. El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica. Rev Cienc Med oct.-dic. 2011[citado 2017 Oct 04]; 15(4):295-319. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400026
16. De la Torre FE. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. Rev Latinoam Patol 2008[citado 2017 Oct 05]; 46(4):332-42. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2008/rlp084g.pdf>
17. Sijvarger CC, González JV, Prieto A. Epidemiología de la infección cervical por virus Papiloma humano en Ushuaia, Argentina. Rev Arg Microb 2006[citado 2017 Oct 05]; 38: 19-24. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-7541200600010005&script=sci_arttext&tlng=en
18. Rosa M, Mohammadi A. Revisión sobre citología de cuello uterino con énfasis en la clasificación de Bethesda 2001. En: IX Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y II Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet 2007. Conferencia N° 794. Disponible en: http://www.conganat.org/9congreso/trabajo.asp?id_trabajo=794&tipo=1
19. Torriente S, Valdés O, Villarreal A, et al. Caracterización de un grupo de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical diagnosticadas por biopsia con asa diatérmica. Rev Cub Obstet Ginecol ene-mar 2011[citado 2017 Oct 05]; 30(1): 42-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000100006
20. De la Fuente D, Guzmán S, Barboza O, et al. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Rev Med Univ 2010[citado 2017 Oct 05]; 12(49):231-238. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/8290/1/Biologia%20del%20Virus%20del%20Papiloma%20Humano.pdf>

21. Sanabria JG. Virus del Papiloma humano. Rev Cienc Med Pinar del Río oct.-dic. 2009[citado 2017 Oct 05]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-3194200900400019
22. Nazzal O, Reiner M, Abarzúa A, et al. Patología preinvasora del cérvix. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2003 [citado 2017 Oct 05]; 68(3): 189-196. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262003000300001>
23. Squiquera L. Virus de papiloma humano: Revisión e indicaciones terapéuticas. Rev. argent. dermatol. [online]. 2006, vol.87, n.1, pp. 28-41. ISSN 1851-300X. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2006000100003
24. Sarduy M. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2009 Mar [citado 2017 Oct 06]; 35(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2009000100007
25. Franco O, Valladares J, Pérez G. Neoplasia intraepitelial cervical en un área de salud. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2011 [citado 2017 Oct 06]; 37(2): 193-203. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2011000200009&script=sci_arttext&tlng=en
26. Araujo E, Barroso S, Cendón A. Infección por virus de papiloma humano en mujeres: hallazgos paraclínicos. Rev Obstet Ginecol Venez 2010[citado 2017 Oct 07]; 70(2): 82-89. Disponible en: http://www.academia.edu/24813715/Infecci%C3%B3n_por_virus_de_papiloma_humano_en_mujeres_hallazgos_paracl%C3%ADnicos
27. Rodríguez D, Pérez J, Sarduy M. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2014 Jun [citado 2017 Oct 07]; 40(2): 218-232. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2014000200009&script=sci_arttext&tlng=en

28. Frontela M, Rodríguez Y, Ríos M, et al. Infección por Chlamydia trachomatis como cofactor en la etiología del cáncer cervical. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2014 Mar [citado 2017 Oct 07]; 40(1): 68-78. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2014000100008&script=sci_arttext&tlng=en
29. Sarduy Nápoles Miguel. Características clínicas y sociodemográficas en un grupo de mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de alto grado. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2008[citado 2017 Oct 07]; 34(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200008
30. Casanova FJ, Rodríguez S IC, Alemán PE, et al. Concordancia citocolpohistológica en pacientes con lesión intraepitelial escamosa cervicouterina de bajo grado. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2010 Sep [citado 2017 Oct 07]; 36(3): 399-408. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2010000300010&script=sci_arttext&tlng=pt
31. Varela S. Citología Cervical. Rev Med Hondur 2005[citado 2017 Oct 07]; 73: 131-136. Disponible en: <http://65.182.2.244/RMH/pdf/2005/pdf/Vol73-3-2005-7.pdf>
32. Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). Rev Esp Pat 2003[citado 2017 Oct 07]; 5-10. Disponible en: <http://www.patologia.es/volumen36/vol36-num1/36-1n02.htm>
33. Llanes A, Torres IA, Barrientos C, et al. El cáncer cervico uterino, enemigo número uno de la salud de la mujer. Rev electron Med, Sal Socied. May-Ago 2011[citado 2017 Oct 07]; Disponible en: http://cienciasdelasaluduv.com/site/images/stories/1_3/3_Rev-TeoCVU-EnemigoMujer.pdf
34. Cordero J. Nomenclatura y diagnóstico de las lesiones intraepiteliales cervicales. Medimay [revista en Internet]. 2006 [citado 2017 Oct 07]; 12(1): Disponible en: <http://www.medimay.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/220/384>

35. Lau D, Millán MM, Fajardo Y, et al. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. Rev Cub Obstet Ginecol [Internet]. 2012 [citado 2017 Oct 07]; 38(3): 366-377. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300009
36. Dzul K, Puerto M, González M. Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. Rev Biomed 2004 [citado 2017 Oct 07]; 15: 233-241. Disponible en: http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2004/bio_044_e.pdf
37. Ricci P, Perucca E, Koljanin J, et al. Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2004 [citado 2017 Oct 08]; 69(3): 256-262. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262004000300014&script=sci_arttext
38. Nazzari O, Suárez E, Larraguibel R, et al. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. Rev chil Obstet ginecol [Internet]. 2006 [citado 2017 Oct 08]; 71(5): 341-348. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262006000500009&script=sci_arttext&tlng=pt
39. Robles. Tamizaje del cáncer de cuello de útero: presentación del número monográfico. Robles SC, editora. Bol oficina Sanit Panam 1996 [citado 2017 Oct 08]; 121(6). Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/15417/v121n6p473.pdf?sequence=1>
40. Alaniz A, Ortuño M, Cruz M, et al. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y su correlación citocolpohistológica. Rev Fac Med Méx [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2017 Oct 08]; 54(6): 13-17. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422011000600004&lang=es
41. Lorie LE. Diagnóstico clínico de lesiones premalignas de cuello de útero con inspección visual al ácido acético al 5 %. Rev Inf Cient [Internet]. 2016 [citado 2017 Oct 08]; 95(2): 317-330 [aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/112>

42. Cordero J, Maestri IF, Gil R. Métodos actuales de diagnóstico del cáncer de cuello uterino. Medimay [revista en Internet]. 2015 [citado 2017 Oct 08]; 21(1): 130-140. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/715/1166>
43. Oncoguía SEGO. Cáncer de cuello uterino 2008. Guía de Práctica Clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicación Octubre 2008. Disponible en: <http://www.sego.es/Content/pdf/CervixOncoguia2008.pdf>
44. Asociación Española de Patología cervical y Colposcopia. Prevención del cáncer de cuello de útero 2014. AEPCC Guías. 1era. Edición. Nov 2015. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf
45. Tartabull G, Scull C, Duarte A, et al. Correlación citohistológica de las lesiones intraepiteliales del cérvix. Mediciego 2013; 19 (Supl.1). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/mediciego/mdc-2013/mdcs1311.pdf>
46. Cordero J. Correlación cito-colpo-histológica en la consulta de patología de cuello. Medimay [revista en Internet]. 2014 [citado 2017 Oct 08]; 20(2): [aprox. 13p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/378/628>
47. Torné A, Alameda F, Andía D, et al. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Rev Esp Patol. 2014[citado 2017 Oct 08]; 47: 1-43. Disponible en: https://www.seap.es/c/document_library/get_file?uuid=2ee683d0-e7cd-46cb-8853-375482cf41a8&groupId=10157
48. Murillo M, Ugalde JE, Palta AM, et al. Sobre-expresión de la proteína p16 en biopsias con diagnóstico de NIC I, positivas para genoma de papiloma virus humano. Instituto del cáncer. Solca cuenca-ecuador. 2009-2010. Rev Fac Med Univ Cuenca. Dic 2015[citado 2017 Oct 08]; 33(3): 5-12. Disponible en: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/25134/1/Magdali%20del%20Rocio%20Murillo%20y%20Areceli%20Palta.pdf>

49. Abolafia B, Monserrat JA, Cuevas J, et al. Diagnóstico precoz del cáncer de cérvix: correlación entre citología, colposcopia y biopsia. *Rev Esp Patol.* 2017[citado 2017 Oct 08]. Disponible en: file:///C:/Users/Casa/Downloads/S1699885517300624_S200_es.pdf
50. Morales JF, Ávila D, Gaybor Mariana, et al. Validación de la citohistología en el Diagnóstico de Lesiones Intraepiteliales. *Rev Med HJCA* 2013[citado 2017 Oct 08]; 5 (1): 30-36. Disponible en: <http://revistamedicahjca.med.ec/ojs/index.php/RevHJCA/article/view/163/145>
51. Ruiz A, Bazán S, Mejía R. Hallazgos citológicos y factores de riesgo en citología cervical anormal en mujeres de pescadores del norte peruano, 2015. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2017 Feb [citado 2017 Oct 08]; 82(1): 26-34. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262017000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=en
52. Valer V, Jara D, Asmat G, et al. Correlación clínico patológica del cáncer cervical y precursores en una población de Lima Periférica. *An Fac Med Lima* 2005[citado 2017 Oct 08]; 66(2). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832005000200003
53. Guibovich A. Sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida por colposcopia en el diagnóstico de cáncer de cérvix en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2008 al 2013. *Horiz Med* 2014[citado 2017 Oct 08]; 14 (3): 44-48. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v14n3/a09v14_n3.pdf
54. Hidalgo Z, Eusebio C. Correlación entre citología, colposcopia e histopatología en pacientes con lesiones cervicales sometidas a conización. Hospital Nacional Dos de Mayo. 2014-2015 [tesis]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina. EAP. de Medicina Humana. 2016. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/5658>

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos

| | |
|--|--------------------------------|
| N° de Historia Clínica | Ficha N°..... |
| Edad..... | N° de hijos..... |
| 1. Resultado de la citología | |
| a) NEGATIVO PARA LESIÓN INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD (otros hallazgos no neoplásicos) | ()No ()Si ()No ()Si |
| b) ASC-US | ()No ()Si |
| c) AG-US | ()No ()Si |
| d) LIE de bajo grado (LIEBG) | ()No ()Si |
| e) LIE de alto grado (LIEAG) | ()No ()Si |
| f) Carcinoma epidermoide invasor | ()No ()Si |
| g) Adenocarcinoma | |
| 2. Resultado Histológico (biopsia) | |
| a) Normal (cambios celulares benignos) | ()No ()Si |
| b) VPH | ()No ()Si |
| c) NIC I | ()No ()Si |
| d) NIC II | ()No ()Si |
| e) NIC III | ()No ()Si |
| f) Carcinoma invasor | ()No ()Si |
| g) Adenocarcinoma | ()No ()Si |

Anexo 2. Matriz de consistencia

TÍTULO: “Correlación entre el Papanicolaou y la biopsia en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017”

AUTOR: Bach. Raquel Flores Loayza

| PROBLEMA | OBJETIVOS | VARIABLES | DIMENSIÓN Y ESCALAS | INSTRUMENTO DE MEDICIÓN | METODOLOGÍA |
|---|---|---|--|---|---|
| <p>General: ¿Qué grado de correlación o concordancia presentarán el Papanicolaou y la biopsia para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en las pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima – período 2014-2017?</p> | <p>General: Determinar el grado de correlación o concordancia entre el Papanicolaou y la biopsia para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en pacientes del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima – período 2014-2017</p> | <p>Diagnóstico citológico (Papanicolaou)</p> | <p>Negativo/Positivo a lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino. lesiones de bajo y alto grado, carcinoma invasor</p> | <p>Técnica de tinción microscópica del Papanicolaou</p> | <p>Tipo de estudio correlacional, con un diseño observacional</p> <p>Donde se compararán los resultados emitidos por el estudio histológico (biopsia) versus los resultados emitidos por la técnica citológica del Papanicolaou.</p> |
| <p>Específicos: ¿Qué características, según la edad y el número de hijos, presentarán las pacientes a quienes se les realizó el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017?</p> <p>¿Qué tipo de resultados citológicos e histológicos obtenidos mediante el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino presentarán las pacientes en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017?</p> <p>¿Qué sensibilidad y especificidad presentará el Papanicolaou para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en las pacientes atendidas en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017?</p> | <p>Específicos: Caracterizar por edad y número de hijos a las pacientes a quienes se les realizó el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.</p> <p>Describir los resultados citológicos e histológicos obtenidos mediante el Papanicolaou y la biopsia de cuello uterino que presentan las pacientes en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.</p> <p>Determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino en las pacientes atendidas en el Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara, Lima - período 2014-2017.</p> | <p>Diagnóstico histológico (biopsia)</p> <p>Concordancia diagnóstica entre las pruebas citológicas e histológicas</p> | <p>Negativo/Positivo a lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino. VPH, NIC I, NIC II, NIC III y carcinoma invasor</p> <p>Fuerza de concordancia</p> <p>Pobre < 0,20</p> <p>Débil 0,21 - 0,40</p> <p>Moderada 0,41 - 0,60</p> <p>Buena 0,61 - 0,80</p> <p>Muy Buena 0,81 - 1</p> | <p>Técnica de corte histológico y tinción con Hematoxilina -Eosina</p> <p>Índice Kappa de Cohen</p> | <p>Los datos serán analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 23.0. Se determinarán las frecuencias absolutas y porcentuales de las variables de estudio, además la fuerza de concordancia entre las dos técnicas de diagnóstico, la sensibilidad y especificidad, de la técnica citológica teniendo como referencia la prueba histológica.</p> |

Anexo 3. Autorización del Centro Médico Naval Cirujano Santiago Mayor de Távara



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL"

Bellavista, 11 ENE 2018

V.200-

E 316

Señor
Doctor
Juan Gualberto TRELLES Yenque.
Director de la Escuela Académica Profesional de Tecnología Médica
Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud
De la Universidad Alas Peruanas
Av. San Felipe N°1109
Jesús María.-

Tengo el agrado de dirigirme a Ud., para saludarlo cordialmente y en relación a su Oficio N°1817-2017-EPTM-FMHyCS-UAP de fecha 29 de noviembre del 2017, hacer de su conocimiento que esta Dirección ha autorizado a la señorita Raquel FLORES Loayza, para que realice su proyecto de tesis Titulado "CORRELACIÓN ENTRE EL PAPANICOLAUO Y LA BIOPSIA EN LA DETECCIÓN DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE CUELLO UTERINO EN PACIENTES DEL CENTRO MÉDICO NAVAL CIRUJANO MAYOR SANTIAGO TAVARA, LIMA - PERIODO 2016-2017", luego de ser evaluados y aprobados por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de este nosocomio, el cual tiene como fecha de inicio a partir del 20 de enero al 20 de mayo del 2018.

Asimismo, la señorita se deberá presentar en la Oficina de Docencia e Investigación para registrar sus datos correspondientes.

Hago propicia la ocasión para expresarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,



Contralmirante SN. (MC)
Wilfredo ORDAYA Luey

Director del Centro Médico Naval
"Cirujano Mayor Santiago Távara"

*Rancho
15/01/18
E. J.*