

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-LEON
FACULTAD DE CIENCIA MÉDICAS
HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



Tema:

**Valoración del legrado endocervical en el seguimiento de
pacientes postconización cervical por lesiones de alto grado.**

**TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Autor:

Dra. Lennyn Llamell Polanco Picado.
Resd. IV año Ginecología y Obstetricia

Tutor:

Dra. Ana María Villanueva Fletes.
Ginecologa-Obstetra
Sub-especialista en Gineco-Oncología
Prof. Titular del Dpto. Gineco-Obstetricia, UNAN-León

Asesor:

Dr. Arnoldo Toruño Toruño.
Master en Salud Pública

Prof. Titular del Dpto. Medicina Preventiva, UNAN-León
León, Marzo de 2009.

Dedicatoria

A DIOS nuestro padre celestial
por hacerme perseverar.

A mi MAMA
por darme apoyo incondicional aún en la distancia.

Agradecimientos

A todas las mujeres luchadoras y optimistas,
que pensando en el bien común aceptaron ser parte de estudio,
teniendo la firme convicción de que con su aporte ayudarían
a otras pacientes a superar una etapa tan difícil en sus vidas.

Este estudio es por ustedes y para ustedes...

INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	6
Objetivos.....	7
Marco teórico.....	8
Diseño metodológico.....	39
Consideraciones éticas.....	42
Resultados.....	45
Análisis.....	56
Conclusiones.....	62

Recomendaciones.....	63
Referencias.....	64
Anexos.....	68

INTRODUCCION

La incidencia de cáncer de cuello uterino ha experimentado un descenso en los últimos años en aquellos países en los que se llevó a cabo un programa de detección masiva mediante citología. No obstante sigue representando el 15% del total de cánceres que afectan a la mujer. Se estima que en América Latina y el Caribe contribuye al 83.9% del total de cánceres en la población en general y causa el 81.2% de las muertes por cáncer (1).

La etiopatogenia de esta enfermedad ha podido ser investigada en forma detallada gracias a los avances de la biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el rol de virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y han tenido importantes implicaciones en los métodos de cribaje, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. De la población en general se sabe que el 2-3% de las mujeres que son sometidas a técnicas de detección sistemática tendrán lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y el diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de alto grado no es común y solo se le encuentra en un 0.45 %(2).

Múltiples opciones de tratamiento se postulan dependiendo de cada caso en particular, aquellas que llegan a la realización de un conobiopsia presentan una incidencia de 40-

57% de lesión residual si los márgenes son positivos. El legrado endocervical positivo realizado después de la conización cervical es un importante predictor de lesión cervical residual invasora en pacientes cuyo cono revela lesión intraepitelial cervical de alto grado y disminuye la incidencia de histerectomía simple inapropiada. Si el legrado endocervical se realiza en el seguimiento de la paciente, ha demostrado en los estudios existentes tener una excelente correlación con los hallazgos de la pieza quirúrgica si se realiza la histerectomía, con un excelente valor predictivo positivo sobre todo si los márgenes del cono están tomados (2).

ANTECEDENTES

Hasta el día de hoy las publicaciones sobre el legrado endocervical para seguimiento de pacientes después del cono biopsia han sido mínimas debido a que la mayoría de estudios se centran en la realización del legrado inmediatamente después del cono. Muchos estudios han demostrado su validez en el diagnóstico de lesiones cuando existe una prueba de Papanicolaou anormal.

En 1987, Grainger y col. demostraron que existe una correlación entre la cantidad y el grado de displasia entre el legrado endocervical (LEC) y el subsecuente hallazgo en la pieza de la histerectomía (3).

En 1989, Hausseinzadech y col. encontraron que el LEC tiene un significativo valor predictivo, sobre todo cuando los márgenes del cono están tomados por una displasia de alto grado (4).

En 1993, Lapaquette y col. identificaron que la citología era necesaria solamente como herramienta inicial en el seguimiento de las pacientes con márgenes positivos y que al encontrarse anomalías en ellas es necesario realizar colposcopia, biopsia o LEC (5).

En 1994, Toki y col. en su evaluación sobre la significancia clínica del LEC sugiere que este mejora el diagnóstico histológico correcto de las lesiones premalignas y malignas del cervix y es un procedimiento esencial, especialmente en lesiones endocervicales (6).

En 1995, Kobak y col. concluyeron que pacientes con un LEC negativo posterior al cono son candidatas a seguimiento conservador independiente del estatus de los márgenes del cono. También afirman con este estudio que si el LEC, realizado al tiempo de la conización cervical, demuestra displasia y el margen endocervical del cono también se haya tomado con displasia, entonces estas pacientes tienen riesgo significativamente alto de cáncer invasor comparado con aquellas cuyo LEC es negativo, además el riesgo fue más notable en pacientes con edades postmenopausicas. (7).

En 1996 se publicó el estudio realizado por Dreyfus y col. con el que afirman que la sensibilidad del LEC para establecer lesiones endocervicales es satisfactoria pero no lo es para diagnosticar el grado de la invasión (8).

En 1997, Denhy y col. publicaron el único estudio en el que se concluye que el LEC negativo y los márgenes libres del cono en pacientes con adenocarcinoma in situ no fueron excluyentes de la presencia de enfermedad glandular endocervical residual al hacer la comparación con los hallazgos histológicos de la pieza luego de la histerectomía (9).

En 1998, Fine y colaboradores demostraron varios puntos, a saber: 1) Existe muy buena correlación en los grados de displasia entre el LEC preoperatorio y los hallazgos histológicos de la pieza operatoria en la conización cervical. 2) La colposcopia no es un buen predictor de patologías del canal endocervical. 3) En el seguimiento de las pacientes con márgenes positivos en el cono el 4% de las evaluadas con citología y LEC tenían citología negativa y LEC positivo (10).

En el 2000, Kutzner y col. en su estudio sobre el papel del LEC en mujeres con citología anormal encontraron que este es útil para detectar enfermedad que escaparía a la colposcopia y la biopsia, además reportaron que en el seguimiento de las pacientes menos del 4 % de las que tenían citología negativa tenía una lesión de alto grado detectada en el LEC, si bien este dato no tubo significancia estadística es muy posible que fuera debido a la disparidad de la muestra (20 pacientes con citología y 50 pacientes con citología y LEC) (11).

En el 2002, Lea y col. publicaron su estudio sobre LEC durante la conización cervical para predecir adenocarcinoma in situ residual, en el que demostraron que este es una herramienta de gran utilidad sobre todo en mujeres que desean conservar su fertilidad (12).

En el 2003, Boardman y col. compararon en su estudio la muestra del endocervix obtenida por LEC y citocepillo, concluyendo que ambos tienen sensibilidad y especificidad similar dejando al citocepillo como una técnica alternativa al LEC (13).

Lu y colaboradores en el 2006 mostraron en su estudio la relación entre varios parámetros patológicos y la persistencia de displasia cervical. De estos factores concluyó que un legrado endocervical positivo predice de manera independiente la persistencia o recurrencia de la enfermedad de manera más precisa que los otros parámetros (14)

En el 2007 se publicó el estudio realizado por Sarah Temkin, ella evalúa los factores predictores de enfermedad residual, después de usar una técnica de escisión electroquirúrgica con asa seguida de un legrado endocervical en pacientes que después tuvieron una conización con bisturí frío. Finalmente concluye que un legrado endocervical positivo está asociado con un incremento del riesgo cáncer ($P= 0.004$), que tanto el margen endocervical como exocervical positivo para displasia se correlaciona muy bien con la displasia encontrada en el LEC ($P<0.001$) (15)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el valor del legrado endocervical en el seguimiento de las pacientes postconización cervical por lesiones de alto grado?

JUSTIFICACION

El seguimiento de las pacientes a quienes se les realizó conización cervical por haber tenido lesiones intraepiteliales de alto grado usualmente se realiza a través de prueba de Papanicolaou y colposcopia. Posteriormente se realizan otros estudios complementarios si esta es anormal. Pretendemos valorar si la realización del legrado endocervical en estas pacientes tiene iguales o mejores ventajas que la prueba de Papanicolaou para el seguimiento de estas pacientes, ahorrándonos un paso para la detección más temprana y oportuna de lesiones residuales o recurrentes. Este procedimiento es rápido, seguro y provee de información valiosa en base a la cual se puede decidir el tratamiento

subsecuente. Hay factibilidad de realización en todos los hospitales, donde se cuenta con anatomopatólogos y especialistas Gineco-Obstetras o médicos generales perfilados, en términos de costo económico la inversión a gran escala no es mayor que la que se realiza para un Papanicolaou. Debemos recordar que en países subdesarrollados deben buscarse las mejores opciones que brinden un gasto económico mínimo sin detrimento de la salud de las pacientes. A este respecto es necesario decir que muchas de estas pacientes son sometidas a los tres exámenes de manera consecutiva lo cual representa un mayor gasto económico (Papanicolaou, Colposcopia, Legrado endocervical) y que en los servicios no se cuenta con tecnología avanzada para realizar otros estudios como por ejemplo captura de híbridos para tipificar VPH.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del legrado endocervical en el seguimiento de las pacientes postconización cervical

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar los resultados obtenidos a través de cada uno de los métodos diagnósticos usados.
2. Establecer la utilidad que tiene este método cuando los resultados del cono revelan márgenes positivos o negativos.
3. Determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de resultados positivos del legrado endocervical, tomando como regla de oro la biopsia uterina.

MARCO TEÓRICO

LESION CERVICAL ESCAMOSA INTRAEPITELIAL

DEFINICIÓN y EPIDEMIOLOGÍA

El concepto de enfermedad preinvasiva del cuello uterino se definió en 1947 cuando se pudieron identificar los cambios epiteliales que tenían aspecto de cáncer invasivo pero que se confinaban al epitelio. Con los avances citológicos se pudieron identificar lesiones más tempranas que fueron llamadas displasia. En 1967 se incorporó el concepto de neoplasia cervical intraepitelial (NIC) refiriéndose con esto a una lesión que puede

progresar hasta carcinoma invasivo y equivale al término displasia que significa maduración anormal, por lo tanto no se debe incluir la metaplasia escamosa como displasia ya que no progresa hasta cáncer invasor (16, 17).

Dentro de los criterios para el diagnóstico se incluyen la inmadurez celular, desorganización celular, anomalías nucleares y aumento de la actividad mitótica. Si hay afectación solo en el tercio inferior se llamará NIC I, si se afectan los dos tercios medios y superior se llamará NIC II y III respectivamente (16, 17). Actualmente la terminología utilizada es de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado (véase más adelante Sistema Bethesda).

Se estima que el cáncer cervicouterino causa alrededor de 500,000 muertes al año en todo el mundo. La prevalencia global de las lesiones preinvasoras se estima en un 10-15% y las edades máximas de prevalencia son entre los 15-30 años para NIC I, 30-34 años para NIC II y de los 35-49 años para el NIC III (18).

Las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado como se llaman en la actualidad tienen una tasa de incidencia que varía desde 1.6% hasta 7.7% en grupos de alto riesgo, aproximadamente un 15-30% de estas mujeres tendrán NIC II y III identificado en la subsecuente biopsia del cérvix. El diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de alto grado no es común y solo se le encuentra en un 0.45%, sin embargo ellas tienen una probabilidad del 70-75% de tener un NIC II, III diagnosticado por biopsia y una posibilidad de un 1-2% de que sea cáncer cervical invasor (2).

ETIOLOGÍA

Se ha mencionado la participación del *virus del herpes simple 2* (HSV2), diversos tipos de *virus del papiloma humano* (VPH), y últimamente se ha asociado también con el *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) además de otros factores que deben estar presentes

para que pueda darse la transformación del epitelio, entre ellos se mencionan la edad temprana de inicio de las relaciones sexuales ya que en la adolescencia el epitelio cervical es particularmente vulnerable a los carcinógenos. Las múltiples parejas sexuales ya que es posible que estas mujeres estén expuestas algún carcinógeno de transmisión sexual. Las infecciones de transmisión sexual se han visto con mayor frecuencia entre mujeres con neoplasia cervical. El riesgo relativo se incrementa entre aquellas mujeres que refieren una sola pareja sexual pero cuyo cónyuge había tenido más de una pareja sexual (16, 17, 19).

Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

La infección por el VIH está en aumento cada día. Inicialmente se la atribuía a los homosexuales y adictos a drogas parenterales, sin embargo en la actualidad la mayor parte de los casos se encuentran entre heterosexuales. Se estima que un 80% de las mujeres infectadas se encuentran en edad reproductiva y que aproximadamente el 25% lo adquirieron durante la adolescencia. En 1993 se incluyó en la definición de SIDA a las mujeres con cáncer cervical invasor sin embargo esto es controversial. Las mujeres con VIH enfrentan un riesgo elevado de anomalías en la citología cervical y de lesiones intraepiteliales cervicales preinvasoras. La infección del tracto genital con HPV en mujeres con VIH es muy común. Las mujeres con VIH experimentan una tasa elevada de recurrencia después del tratamiento para NIC y entre las que no reciben tratamiento es menos frecuente que las lesiones regresen. Sin embargo se ha visto que las mujeres con NIC pero que son inmunocompetentes, especialmente las que tienen NIC I, presentan tasas de regresión elevadas y tasas de progresión bajas. La historia natural del NIC I en mujeres con VIH no está muy bien definida (19, 20).

Virus del Papiloma Humano (VPH)

Hace más de 150 años se publicó el primer estudio epidemiológico que identificó la asociación existente entre neoplasia cervical y la actividad sexual (14). La participación del VPH en las neoplasias genitales fue sugerida por primera vez a mediados de los 70 por zur Hausen (19).

En la actualidad se estima que el 90% de las neoplasias intraepiteliales son atribuidas al VPH (19). El riesgo de desarrollar neoplasia es 40 veces mayor cuando se relaciona con el VPH (16). Se ha encontrado un número creciente de cánceres con ADN episomal de VPH. Se ha observado integración en lesiones de NIC por lo que parece que la integración no es un hallazgo constante en los cánceres (19). La historia natural de la infección por VPH se ha esclarecido bastante, logrando identificar de esta manera que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer cervical es la infección persistente por serotipos de alto riesgo. La infección persistente por VPH a lo largo de la vida ocurre solamente en el 10% de las infecciones. Estas estadísticas se relacionan bien con el dato de que solo el 10% de las infecciones persistentes por VPH de alto riesgo conduce al desarrollo de NIC y sólo el 1% de estas infecciones resultan en cáncer invasor (21).

En 1956 Koss y Durfee crearon el término "coilocitos" para definir los cambios citológicos producidos por el VPH (16) (aclaramiento citoplasmático perinuclear en células procedentes de cáncer de cuello uterino y en lesiones precursoras), 20 años después Massiel y col. describieron la presencia de VPH intranuclear en las células coilocíticas asociadas con NIC y colposcópicamente se identificó como una lesión plana y blanquecina que se consideró como precursora de la neoplasia cervical (19). Los estudios de biología molecular han demostrado concentraciones muy altas de ADN y antígeno de la cápside del VPH que indican infección viral productiva en estas células coilocíticas (16).

El virus del papiloma es una partícula pequeña de 55-60nm unida por enlaces covalentes, con una doble tira circular de ADN episomal, una cápsula con 72 capsómeros; su cápsula es indispensable para la producción de las partículas virales y se

forma en el último estadio de la diferenciación de los queratinocitos (22). La replicación del ADN episomal está restringida a las capas basales y ocurre una vez por cada ciclo celular (23). Las partículas maduras del VPH sólo se encuentran en las células coilocíticas de la capa superficial (19) debido a que cuando la célula madura y migra hacia la superficie se libera del mecanismo inhibitor de la replicación viral resultando en la producción de las proteicas de la cápside (17). El ensamblaje del virus ocurre en el núcleo y abandona la célula por un mecanismo de secreción celular (22). La replicación viral ocurre después de un período de incubación que varía de unas semanas a muchos años. El virus provoca los cambios citológicos e histológicos. Los cambios citológicos consisten en la formación de los característicos coilocitos que presentan halos perinucleares, hiperchromacia, acúmulos de cromatina y aumento del tamaño nuclear. Los cambios histológicos incluyen proliferación de la capa basal (acantosis), formación de queratina (paraqueratosis e hiperqueratosis) y crecimiento exagerado de los capilares con saliencias papilares (papilomatosis) (17).

La estructura circular del ADN del VPH puede dividida en 3 segmentos de diferentes tamaños. La región de control grande (LCR) también llamada región no codificadora (NCR) representa cerca del 10% del genoma y contiene elementos de enlace y otros elementos de control. Los segmentos de genes tempranos (E1-7) representan el 50% del genoma. Los genes E4, E5 y E7 codifican para una sola cadena polipeptídica mientras que los otros 3 (E1, E2 y E6) producen más de una proteína en algunos tipos de VPH. El gen E1 es el fragmento de lectura abierta más grande del VPH y codifica para dos productos polipeptídicos de los cuales el más grande es necesario para iniciar la replicación del genoma viral ya que bloquea secuencias específicas del genoma. El gen E2 codifica para la proteína cegadora del ADN que controla la transcripción de otros genes tempranos (E6, E7) reprimiendo secuencias específicas en la LCR. El producto del gen E4 juega un papel en los últimos estadios del ciclo viral, así como en la maduración y liberación de las partículas virales. El producto del gen E6 interactúa con la partícula p53

y de esta manera induce su degradación rápida, interrumpiendo entonces su función que es responder al daño del ADN, causado por la radiación o por mutágenos químicos; cuando esta unión no se produce los niveles elevados de p53 pueden producir la detención del crecimiento celular lo que permite la reparación del ADN dañado o produce la apoptosis. La proteína E7 interfiere con la función de pRB llevando a la célula a la fase S del ciclo celular, induciendo la síntesis del ADN. El segmento del gen tardío (L1 y L2) constituye el 40% del genoma viral, los dos codifican para una sola proteína. El gen L1 es la región que más se conserva en el genoma viral y codifica para la proteína principal de la cápside y crea el grupo más importante de antígenos específicos (22).

Hasta la fecha se han aislado más de 70 serotipos de los cuales 22 se han asociado con lesiones genitales, los mismos se han clasificado en dos grupos: de bajo riesgo (6, 11, 42,43,44, asociados con lesiones benignas como condilomas y el 6 y 11 se han visto además en NIC menores) y de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 52, 56 y 58 que se detectan en cánceres intraepiteliales e invasores) (ver anexo 1). Se cree que hasta el 85% de todos los cánceres cervicales contienen secuencia de VPH de alto riesgo. El serotipo 16 es el más frecuente en el cáncer invasivo y NIC II y III encontrándose en el 47% de mujeres en ambas categorías, además se pueden encontrar en el 16% de mujeres con lesiones de bajo grado y 14% de las que tienen citología normal. El serotipo 18 se le encuentra en el 23% de pacientes con cáncer invasor, 5% de las pacientes con NIC II y III, 5% de las mujeres con VPH y NIC I y menos del 2% de pacientes con datos negativos. Si se detecta una la presencia del 16/18 en un NIC precoz tiene mayor probabilidad de progresión hacia un NIC más significativo o cáncer invasor (19), pero el 18 es más específico de los tumores invasores (16). En 1989 Reeves en su publicación sobre la epidemiología del PIB cáncer cervical concluye que los serotipos 16/18 se encuentran en el 62% de pacientes con cáncer y en el 32% de los controles. Sin embargo otros estudios sugieren hasta el 80% de prevalencia entre la población normal (19).

Cuando está presente un tipo oncogénico de VPH la célula infectada falla en su diferenciación y no permite entonces que se complete el ciclo de vida del virus, ocurriendo lo que se conoce como muerte biológica, lo cual ocurre en las displasias de alto grado y en el cáncer invasor. Los cambios citológicos disminuyen a medida que incrementa el grado de displasia. La proliferación de células basales, atipia nuclear, pleomorfismo, formas mitóticas atípicas y la progresiva pérdida del orden de la maduración de la base a la superficie son los cambios reconocidos como típicos de la neoplasia asociada con VPH (17).

La transformación neoplásica de la célula no está determinada únicamente por la expresión del VPH sino que se requiere de factores adicionales que modifican los genes de la célula huésped, entre ellas se mencionan el uso de químicos, radiación, tratamientos genéticos, algunos elementos del humo del cigarro (nicotina); estos se concentran en el epitelio cervical y pueden ser convertidos en nitrosaminas carcinogénicas en presencia de infecciones bacterianas específicas (17).

La progesterona es también considerada como promotora de la proliferación de VPH en células infectadas, además se ha identificado un elemento que responde a esta hormona en la LCR del HP, por esto las mujeres que usan anticonceptivos por largo tiempo tienen un riesgo un poco elevado de cáncer de cuello uterino, además de esto explica porqué es más factible que las mujeres sean VPH positivas durante el embarazo que fuera de este (23).

La mayoría de las infecciones por VPH de alto riesgo son transitorias y el 80-90% resuelven en 2-5 años y son particularmente comunes en mujeres jóvenes. En adolescentes, por ejemplo, la duración media de los nuevos diagnósticos de infección por VPH es de 13 meses y la mayoría de las infecciones habrán resuelto dentro de 24 meses. Los mecanismos para el desarrollo de infección persistente aún se comprenden poco y son motivo de investigaciones actuales. Varios factores se han estudiado, entre

ellos: subtipos de HLA, variaciones en los serotipos de alto riesgo, polimorfismo de la interleucina 6 y el ambiente hormonal (21).

HISTORIA NATURAL

En el desarrollo de la displasia cervical juega un papel muy importante la presencia de epitelio metaplásico inmaduro, considerado de alto riesgo porque es vulnerable a patógenos como el VPH. La participación del VPH en el desarrollo de la displasia ya ha sido abordado en el agrafe anterior.

La literatura actual reporta variación en el período de evolución de una lesión a otra más avanzada. Se estima que dicha variación es debido a que la gran mayoría de estudios existentes en los que se ha estudiado la historia natural de esta enfermedad se realizaron cuando no existían los avances tecnológicos diagnósticos actuales. La mayoría se basan en pruebas citológicas o biopsias, las cuales tienen variaciones aún en manos expertas; en algunos casos se ha encontrado un progreso rápido en el tiempo, de una lesión inicial leve a carcinoma in situ, debido fundamentalmente a un diagnóstico inicial mal documentado principalmente por extensiones inadecuadas, falsos negativos y falla en la evaluación de una citología anormal (19).

En general podemos decir que una lesión temprana tiene mayor probabilidad de regresión que una lesión más avanzada y que la posibilidad de progresión o persistencia de las lesiones es mucho mayor entre las lesiones avanzadas que entre las tempranas (19). Los índices de progresión o regresión no son uniformes en los reportes de la literatura (17, 19, 24, 25, 26, 27).

El meta-análisis conducido por Melnikow encontró que una mujer con una lesión indeterminada o de bajo riesgo en la citología cervical tiene riesgo de progresión a carcinoma cervical invasor de 1 a 2 por cada 1000 mujeres después de 24 meses sin

tratamiento. Aún cuando el riesgo es considerado como aceptado depende de 2 factores: La percepción del riesgo por las políticas de salud, los médicos y la paciente y del impacto que puede tener en la reducción del riesgo una estrategia de tratamiento más agresiva. Los hallazgos de este estudio soportan políticas de salud que incluyan períodos de observación para estos 2 tipos de hallazgos antes de un examen más invasivo o cualquier otra intervención. Las tasas de regresión a citología normal fueron: ASC-US: 68.19%, L-SIL: 47.39%, H-SIL: 35.03%. La progresión a H-SIL después de 24 meses de seguimiento fue: ASC-US: 7.13%, L-SIL: 20.81%, H-SIL: 23.37%. La progresión a cáncer invasor después de 24 meses de seguimiento fue de: ASC-US: 0.25%, L-SIL: 0.15%, H-SIL: 1.44% (24).

Cuando Ostör realizó la revisión crítica de la literatura existente encontró resultados similares. La tasa de regresión del NIC I es de 60%, persistencia: 30%, progresión a NIC III: 10% y progresión a cáncer invasor: 1%. Las tasas correspondientes para el NIC II son de 40%, 40%, 20% y 5% respectivamente. Para el NIC III la regresión se ocurrió en el 33%, progresión a cáncer invasor mayor del 12%. Es obvio que la posibilidad de que un epitelio atípico se convierta en cáncer invasor incrementa con la severidad de la atipia pero no ocurre en todos los casos. Aún los grados más avanzados de atipia pueden regresar en una proporción de casos significativa. La morfología de las lesiones por si mismas no puede predecir cuales casos progresarán y cuales regresarán (25).

Mitchell reportó que el 43% de lesiones NIC II regresan sin tratamiento y que el 22% progresarán a carcinoma in situ o cáncer invasor, comparado con el 32% de los NIC III que regresarán espontáneamente, el 5% persistirán y el 14% progresarán (26).

El último estudio publicado encontró que la posibilidad de transición a diferentes grados de lesión en un intervalo de 6 meses es pequeña, pero que el riesgo acumulado para cáncer cervical es significativo. Por ejemplo la transición de H-SIL a Cáncer es de

0.0037%, de L-SIL a H-SIL: 0.0362%, de H-SIL a L-SIL: 0.0282%, y de L-SIL a normal: 0.0740% (27).

No existe un método definitivo para determinar cual de las lesiones se transformarán y cuales no lo harán así como tampoco es posible definir con exactitud en cuanto tiempo se llevará a cabo la transformación, en general se define que la tasa de progresión a cáncer invasor varía de 1.4% al 60% en la literatura general, por lo que debe hacerse seguimiento a toda paciente con cualquier grado de displasia y es necesario que en el futuro se identifiquen marcadores en las lesiones precursoras que nos puedan orientar en el pronóstico de las pacientes de una manera individual (17, 19, 28, 24, 25, 27,).

La edad media de las pacientes con cáncer in situ es 10 a 15 años inferior a la media de las que tienen cáncer invasor del cuello uterino. Los estudios recientes parecen demostrar que el NIC se está diagnosticando a edades más tempranas pasando por ejemplo el cáncer in situ de los 40 años a los 28 años, es posible que esto solo refleje que la detección selectiva de pacientes de alto riesgo se hace antes por lo que se diagnostican cada vez pacientes más jóvenes (19).

En la siguiente tabla se muestra el tiempo estimado de transición del NIC, las pacientes que progresan a carcinoma in situ lo hacen en un tiempo muy corto y una vez alcanzado ese estadio en muchas de ellas puede observarse estabilización (19).

Tabla 1: Tiempo de transformación de la neoplasia intraepitelial cervical.

Estadío	Media de años
Normal a displasia leve-moderada	1.62
Normal a displasia moderada-severa	2.20
Normal a carcinoma in situ	4.51

CITOLOGÍA

Historia y sistemas de clasificación.

George N. Papanicolaou en 1924 observó células normales en una mujer con cáncer cervicouterino inexplicable, datos que fueron reportados en 1928 pero tomados con indiferencia y escepticismo, en 1943 , asociado con el doctor Herbert Traut, propuso la citología exfoliativa como un método para diagnosticar cánceres ocultos, basándose en que la identificación y el tratamiento temprano de dichos *carcinoma in situ* disminuye la mortalidad se consideró que la citología exfoliativa de la zona de transformación como una herramienta más moderna para la prevención del cáncer; ya para 1949 se habían iniciado los estudios sistemáticos a grandes masas. Se manejaban términos como carcinoma in situ (sustitución de todas las capas por células basaloideas indiferenciadas) y diversos grados de displasia (Células basaloideas indiferenciadas en las capas basales que mostraban fracciones variables de diferenciación celular). El método entrañaba deficiencias y se colocó a un número importante de mujeres en la categoría de frotis positivo en quienes por aspecto clínico el cuello uterino parecía totalmente normal y por el contrario lesiones menos notables pero potencialmente invasoras fueron seguidas sólo por medio del frotis. Así fue como sus beneficios tuvieron que ser demostrados (16, 17, 19, 29).

En 1961 durante el primer congreso internacional de citología celebrado en Viena se acuerda que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales

mayores sean: **Carcinoma Invasor, Carcinoma in situ y Displasia**. Posteriormente la lesión displásica fue graduada en leve, moderada y severa o grave, a las que habría que añadir el Carcinoma in situ previamente definido. Este sistema generó gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o carcinoma in situ, por otro lado muchos clínicos asumían que el carcinoma in situ y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas. En 1967, Richart propuso el término **neoplasia intraepitelial cervical (NIC/CIN) con tres grados progresivos (1, 2, 3)**; combinando los términos displasia grave y carcinoma in situ en un solo grupo denominado neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado III. Las displasias leves o moderadas fueron clasificadas como NIC I o II según el número de tercios del epitelio ocupados por células basaloideas indiferenciadas. Pero esta nomenclatura no toma a consideración los efectos citológicos del virus del papiloma humano. Esta clasificación fue utilizada internacionalmente por más de 20 años (14, 17, 19, 29).

En 1988 se efectuó un taller del Instituto Nacional de Cáncer, celebrado en Bethesda Maryland, durante el cual se creó el sistema Bethesda para notificación citológica, que pretendía reducir la gran confusión entre los laboratoristas y los clínicos por el uso de múltiples sistemas de clasificación. El aporte más importante del sistema Bethesda fue la creación de criterios estandarizado para los reportes de laboratorio que incluyó un diagnóstico descriptivo y una evaluación de la calidad del espécimen. En 1991 se llevó a cabo el segundo taller para modificar el sistema basándose en la experiencia de laboratoristas y clínicos desde su implementación (16, 17, 19, 29).

Recientemente, en el 2001, se refinó la terminología del Sistema Bethesda III (ver anexo 2 y 3) usando nueva tecnología y los resultados de las últimas investigaciones científicas, de esta manera las lesiones escamosas premalignas quedan en tres categorías: Células escamosas atípicas (ASC), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (L-SIL) y

lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (H-SIL) (29). Los cambios celulares relacionados con el VPH (es decir coilocitosis y NIC I) se incorporan dentro de la categoría L-SIL porque la evolución natural, la distribución de los diversos tipos de VPH y los aspectos citológicos de ambas lesiones son los mismos. En el anexo 2 se muestra una comparación entre las diferentes nomenclaturas utilizadas a largo de la historia para denominar los hallazgos encontrados en el frotis de Papanicolaou (16).

Recolección de la muestra y sensibilidad de la prueba.

Para obtener una buena muestra se recomienda seguir las pautas del Council of Scientific Affairs de la American Medical Association (anexo 4). La muestra del ectocérvix se recolecta mejor con la espátula de Ayre. Para la muestra del endocérvix se puede usar ya bien la espátula de Ayre con punta, hisopo humedecido, aspiración endocervical o bien cepillo endocervical. Es aconsejable que se tome primero la muestra del ectocérvix y luego cuidadosamente se recolecta la del endocérvix (17).

Es importante tener en cuenta los siguientes aspectos (19):

1. El frotis no es un elemento diagnóstico. El diagnóstico depende de una biopsia tisular.
2. La prueba solo es válida para la detección selectiva de NIC.
3. Debe tomarse la muestra con mucho cuidado tanto del endocérvix como del ectocérvix y debe incluir la zona de transformación.
4. Considerar todas las explicaciones de los hallazgos citológicos anormales (anexo 5).

Los falsos negativos ocurren en el muestreo, la preparación y la interpretación. Durante el muestreo pueden ocurrir porque las lesiones sean muy pequeñas para exfoliar células o que el instrumento usado no las recuperó y transfirió a la laminilla de vidrio. En la preparación puede ser por una mala fijación de la laminilla, la laminilla puede ser también muy gruesa y estar obstaculizada por secreción vaginal, moco o sangre;

también puede ocurrir por una extensión insuficiente. Finalmente durante la interpretación puede ser porque el técnico no identificó las células diagnósticas (16).

Esta prueba ha tenido éxito porque ha disminuido la incidencia de cáncer cervicouterino a un 79% y además ha reducido la mortalidad a un 70% desde 1950. Según los análisis de los últimos estudios realizados se demostró que su sensibilidad es de un 51% con un valor predictivo positivo de 49% en contraste con lo que se pensaba antes que era de un 80% y que incrementaba a un 99.2% con tres pruebas consecutivas negativas (16).

Intervalo para realizar la prueba.

El intervalo recomendado entre los frotis varía de uno a tres años, dependiendo de muchos factores como la edad, resultados de los frotis anteriores, tipo de tinción e historia de inmunosupresión de la paciente. De manera general se recomienda que todas las mujeres que son o han sido sexualmente activas y han llegado a los 18 años sean sometidas a un frotis de Papanicolaou y un examen pélvico anuales, la primera citología no debe ser realizada más allá de los 21 años. Si se utiliza la técnica citológica cervical convencional el frotis debe ser realizado anualmente, pero si se usa la técnica de citología de base líquida se realiza cada 2 años. Una mujer mayor de 30 años, después de tres resultados de citología consecutivos, normales y satisfactorios, se puede ampliar el intervalo para las revisiones según la consideración médica (cada 2 ó 3 años). Es importante saber que pacientes son las que tienen un riesgo bajo y cuales tienen un riesgo alto de neoplasia cervical, de esta manera es razonable aumentar el intervalo a cada 3 años en pacientes de bajo riesgo después de 3 frotis negativos, ya que estos frotis adicionales aumentarán los costos económicos y emocionales para la paciente sin que se demuestre una mejoría en la tasa de detección de cáncer de cérvix y además por el hecho de que la mitad de los cánceres de cérvix ocurren en mujeres que nunca han sido analizadas. Por otro lado las mujeres con riesgo elevado para desarrollar una neoplasia cervical o aquellas que no cumplen con las recomendaciones deberán ser

evaluadas con mayor periodicidad. Si se combina la citología cervical con las pruebas para detección de ADN de VPH, el intervalo se puede ampliar a 3 años. Si el resultado de la prueba de ADN para VPH es positiva el intervalo debe ser valorado según criterio médico en cada caso en particular (17, 23, 30).

Avances técnicos

En la búsqueda para mejorar la sensibilidad de esta prueba se ha utilizado un medio de base líquida, de esta manera la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) concluyó que la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou se incrementa al 80% con esta técnica. La muestra se recolecta con los dispositivos convencionales y se deposita en un medio líquido (solución de alcohol tamponada) para su transporte y conservación, así se depositan del 80-90% de las células en comparación con el 10-20% en las pruebas ordinarias. El medio líquido pasa a través de un filtro que separa las células epiteliales de los detritos celulares y eritrocitos, obteniéndose una capa delgada de células diagnósticas, facilitándose de este modo la interpretación y disminuyendo la tasa de muestras insatisfactorias (16, 17, 19).

Otro método que está teniendo aceptación es el cribado automático en el cual la muestra es analizada por un microscopio automático acoplado a una cámara digital, el ordenador analiza la imagen y la correlaciona con una base de datos en busca de una posible anomalía citológica, las laminillas seleccionadas por este método son analizadas por el citotecnólogo o citopatólogo. Con este método se ha reducido la tasa de falsos negativos en un 32%. Algunos estudios sugieren que este método y la preparación de base líquida mejoran los resultados con un aumento del costo en comparación con las preparaciones normales (16, 17, 19).

Significación de la terminología para reportar la citología cervical

La evaluación de la calidad de la muestra es un paso muy importante. La cantidad de células escamosas requeridas para considerar una muestra satisfactoria varía dependiendo del tipo de espécimen: en una tinción convencional son requeridas entre 8000 a 12000 células escamosas bien visualizadas y 5000 células escamosas para preparaciones en base líquida. Además se denota la presencia o ausencia de células endocervicales o de la zona de transformación para que el espécimen sea calificado con buena celularidad, de esta manera se requiere de un mínimo de 10 células bien preservadas de este tipo. A esto se le agrega el hecho de que si más del 75% de las células no pueden ser bien visualizadas, ya por inflamación o por sangre, debe ser clasificada la muestra como insatisfactoria. Se clasifican también como insatisfactorias las muestras que no estén debidamente rotuladas.

El término diagnóstico ha sido reemplazado por el de interpretación o resultado dado que esta prueba es de cribaje y debe ser considerada como un resultado que contribuye al diagnóstico. De esta forma el diagnóstico final y manejo de un paciente debe ser integrado por datos clínicos y de laboratorio. Las muestras en las que no se encuentre anormalidad del epitelio se reportan como negativas para lesión intraepitelial o malignidad (16, 17, 19-29).

Células escamosas atípicas (ASC). No se incluyen cambios reactivos benignos o de reparación. Son calificadas como de “significado indeterminado” (ASC-US) o “no se puede excluir H-SIL” (ASC-H), la clasificación de indeterminado se mantiene para enfatizar que algunos casos de ASC-US están asociados a NIC II y NIC III ocultos, además todos los casos de ASC son considerados como sugestivos de SIL. El nuevo término de ASC-H fue pensada para sobreincluir un 5 a 10% de ASC y refleja una mezcla de verdaderas H-SIL y falsas H-SIL, se reporta además que esta categoría tiene un valor predictivo positivo para los NIC II y III que histológicamente están indeterminados entre ASC-US y H-SIL, lo cual añadiría una detección y tratamiento más rápido de algunos

casos de NIC II y III (29). Entre el 5-17% de las pacientes con ASC-US en su tinción de PAP y del 24-94% de los reportes de ASC-H tendrán una lesión preinvasora (NIC I o II) en el resultado de la biopsia (21).

Lesiones escamosas intraepiteliales (SIL). Existen dos términos para reportar las lesiones escamosas cervicales no invasivas: L-SIL (incluye la displasia leve o NIC I y los cambios relacionados con VPH o atipia coilocítica) y H-SIL (abarca los NIC II y III, es decir la displasia moderada, severa y el carcinoma in situ). La evidencia virológica, molecular y clínica refleja que la L-SIL es generalmente un estado transitorio de la infección por VPH, mientras que H-SIL está asociada con mayor frecuencia a infección viral persistente y mayor riesgo de progresión. Las lesiones correctamente clasificadas como coilocitosis progresan a neoplasia intraepitelial de alto grado en el 14% de los casos (29). Los resultados obtenidos del ALTS (ASCUS LSIL Triage Study) demostraron que: 1) L-SIL en contraposición con H-SIL es un diagnóstico que no se puede reproducir, 2) La subdivisión citológica en displasia moderada y severa o NIC II y III tampoco es reproducible aún entre un mismo observador o entre observadores, 3) Los efectos citológicos por VPH no pueden ser separados de la displasia leve o NIC I (20). Casi un 75% de las pacientes con L-SIL se les diagnostica NIC y de estas el 15-30% corresponde a NIC II y III requiriendo una valoración adicional (21, 29). Del 70-75% de las pacientes con H-SIL se les diagnostica NIC II o NIC III en la biopsia inicial y un 1-2% tendrán cáncer invasor (21).

Células glandulares atípicas (AGC). El término de células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) ha sido eliminado del Sistema Bethesda III para eliminar la confusión con ASC-US. Ahora las anomalías de las células glandulares están clasificadas como células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas. En la mayoría de los casos la morfología celular permite hacer la diferenciación del tipo celular ya que su manejo varía significativamente según el tipo de célula identificada. Debe de reportarse como células epiteliales atípicas solo cuando no sea posible

diferenciar el tipo celular. El hallazgo de AGC tiene gran importancia clínica ya que su asociación con lesiones de alto grado ocultas es mayor que cuando lo que se identifica es ASC-US, durante el seguimiento de éstas pacientes se puede ver que 10-39% tenían lesiones de alto grado (29) y del 10-40% serán lesiones premalignas o malignas del endocérnix o endometrio (21).

El término adenocarcinoma in situ (AIS) endocervical es incluido en esta clasificación pero como una categoría separada (Sistema Bethesda III) ya que los estudios han demostrado la reproducibilidad de los hallazgos citológicos. Existe una considerable superposición morfológica entre AIS y un adenocarcinoma endocervical invasor bien diferenciado debido a que en el análisis histológico en un buen porcentaje de casos interpretados como AIS se demostrará invasión. No existe evidencia suficiente como para establecer la categoría de displasia endocervical glandular o lesiones intraepiteliales glandulares de bajo grado (29), como tampoco se puede usar el término microinvasión para describir a los adenocarcinomas dado que una vez que se ha invadido la glándula, no se cuenta con un método que me permita identificar la verdadera profundidad de la invasión, porque ésta pudo haberse originado en la superficie mucosa o en la periferia de las glándulas subyacentes. El AIS debe considerarse un precursor grave del adenocarcinoma (16).

COLPOSCOPIA

La colposcopia fue introducida por Hans Hinselman en 1925 con la idea de obtener una valoración más minuciosa y exhaustiva del cuello uterino. Durante la última década ha alcanzado popularidad tras el descubrimiento de la base científica de la mayoría de los cambios morfológicos y la aceptación de una terminología lógica y simplificada para designar dichos cambios. Es una técnica difícil de practicar que exige adiestramiento extenso y experiencia en la identificación de modelos y el conocimiento minucioso de la evolución natural del cáncer cervicouterino y de sus precursores. El principal propósito es

localizar el origen de las células anormales detectadas por medio del frotis de PAP, determinar el extensión de la lesión para la planificación del tratamiento y seleccionar los sitios donde se deben tomar las biopsias (16, 19).

El colposcopio es un microscopio binocular estereoscópico con pocos aumentos. Dotado de una fuente de luz y montado en un soporte ajustable que incorpora un transformador en su base. Tiene varios niveles de ampliación, los más usados son entre 8 y 18. Entre la fuente de luz y el tejido se ubica un filtro verde para acentuar los patrones vasculares y las diferencias cromáticas entre los patrones normales y anormales. Su realización toma solo unos minutos; se expone totalmente el cérvix y se limpia con un gran hisopo humedecido con solución salina normal, se examina de forma minuciosa el cérvix y la vagina circundante, primero sin el filtro verde y luego con este y cualquier patrón vascular o cambios superficiales debe observarse. Se aplica una solución de ácido acético al 3-5% que elimina el exceso de moco y restos celulares, acentuando así la diferencia entre los patrones normales y los anormales, se enfoca para inspeccionar el cuello uterino y la zona de transformación así como la unión escamocolumnar, inspeccionando en sentido de las manecillas del reloj, se selecciona para biopsia la zona más atípica observada. Algunos colposcopistas completan el estudio con la aplicación de una solución de yodo en el cérvix y vagina la que ayuda a delinear los hallazgos colposcópicos. El colposcopista debe decidir si el examen es satisfactorio o adecuado. Si no se puede visualizar por completo la zona de transformación y la extensión de la lesión el examen debe considerarse insatisfactorio o inadecuado (17, 19).

Los patrones colposcópicos anormales reflejan alteraciones citológicas e histológicas, sin embargo no son lo bastante específicos como para proporcionar un diagnóstico definitivo, siendo necesario realizar una biopsia, por lo que su mayor valor es dirigir una biopsia (19). El examen colposcópico en mujeres mayores de 40 años es insatisfactorio en más de 50% de las pacientes, en comparación con 10 a 20% de las mujeres de menos

de 30 años, esto es debido a que con la edad, la zona T regresa al endocérnix de modo que la unión escamocolumnar y la extensión de la lesión pueden no ser visualizadas por completo (17).

LEGRADO ENDOCERVICAL

El LEC fue utilizado por primera vez por el ginecólogo para la identificación de carcinomas endometriales. Es considerado en la actualidad como una herramienta en el diagnóstico inicial, donde sus virtudes se han dejado claras en muchos estudios. Además se ha querido incorporar como un método de seguimiento, en algunos de los estudios realizados hasta ahora se le da importancia, pero no son capaces de predecir si puede usarse como una herramienta única o siempre debe ir acompañado de otros métodos.

Los colposcopistas sugieren que parte del componente de valoración de una mujer con un frotis de Papanicolaou anormal debe ser un legrado endocervical (LEC), por lo que debe ser realizado de forma sistemática, para documentar que el canal endocervical está libre de epitelio neoplásico tal como lo predijo el colposcopista, de esta forma se puede estar completamente seguros de que el manejo conservador es la mejor opción terapéutica si el LEC es negativo. Afirman que debe ser practicado en todas las pacientes, incluso en aquellas en las que fue posible visualizar la lesión completa, pero no se debe realizar en las embarazadas por el riesgo de aborto y de inducir trabajo de parto (17, 19, 30).

En este sentido el LEC tiene una doble función: evitar la práctica de conización innecesaria y descartar una lesión invasora del conducto. Esta última función es especialmente importante, porque se diagnosticará de este modo algunos casos de adenocarcinoma del endocérnix previamente no diagnosticado, pero es más frecuente descubrir carcinomas invasores precoces de células escamosas. La literatura reporta una

gran cantidad de casos de pacientes con lesiones invasoras que no fueron advertidas en la colposcopia (19, 30).

En manos expertas y con instrumentos cortantes puede realizarse un LEC en forma rápida, produce sólo molestias breves, no genera complicaciones y no es un método caro. El proceso de obtención es de suma importancia para asegurar que el anatomopatólogo cuente con fragmentos tisulares adecuados. Es importante tomar la muestra de todo el conducto, para ello se utiliza un instrumento de extremo romo y cortante como la legra de Kevorkian (mide 3mm de diámetro y se introduce en el endocérnix sin dilatación). La técnica para la obtención es sencilla, debe colocarse el mayor espéculo tolerable por la paciente, se inicia el curetaje desde el orificio interno hacia el externo, el cual queda definido por la estructura que se forma al colocar el espéculo bivalvo abierto. Hay que raspar la totalidad del conducto sin retirar el instrumento y es preciso hacerlo dos veces. Los movimientos deben ser firmes, cortos y circunferenciales. Es raro tener que diferir el procedimiento por molestias de la paciente. Al terminar se recoge la sangre, el moco y los restos celulares y se los deposita en una toalla de papel absorbente 2 x 2 (como las bolsitas de té o de papel para lente de microscopio) y luego se deposita todo en una sustancia fijadora (16, 17, 19)

El epitelio intracervical está unido a un estroma de tejido conectivo denso y es necesario utilizar movimientos fuertes y firmes para desprender el epitelio de su base. La interpretación del anatomopatólogo es crucial y por ello debe conocer el motivo por el cual se practicó el LEC; por ejemplo fragmentos de epitelio endocervical negativos pueden ser interpretados como tejido insuficiente para el diagnóstico, cuando en realidad debe interpretarse como un LEC negativo. Por definición debe considerarse como “tejido insuficiente para el diagnóstico” aquellas muestras en que no hay tejido endocervical ni neoplásico. En un LEC positivo es importante contar las tiras de epitelio neoplásico. Los fragmentos escasos por lo común son tomas, realizadas por la legra, de

una lesión localizada cerca del orificio externo. Tiras abundantes denotan una lesión del conducto. Es importante recordar que con este método no es posible determinar el grado de la lesión porque la legra desprende esencialmente el epitelio superficial por lo que el tejido neoplásico no tiene orientación y por lo común no posee estroma subyacente, esto hace imposible su gradación histológica (16, 17, 19).

Una vez tratado el cérvix, es posible que se haya hecho una ablación incompleta de la lesión, por lo que las valoraciones de seguimiento deben incluir una estimación del estado del endocérnix y del exocérnix incluso si no se identifica lesión a simple vista (16, 17, 19).

Anderson y col. vieron que el LEC es de utilidad para detectar NIC en el canal endocervical, pero esto aparentemente depende de la calidad de muestra. La determinación de la calidad es un factor crítico para la interpretación adecuada de la misma. En este estudio, las pacientes cuyo cono biopsia reveló algún grado de NIC en el endocérnix, el LEC tuvo una tasa de falsos negativos del 45% y falsos positivos 25% comparado con un 8.4% y un 62.5% con el cepillo endocervical respectivamente, sin embargo o se pudo definir una tasa de falsos negativos del 16.7% para el LEC si se contaba con un volumen grande de material endocervical (31).

Algunos investigadores afirman que el LEC depende del operador y que es difícil de realizarlo en cuellos estenóticos o en pacientes menopáusicas. Refieren además que la valoración del canal endocervical con citocepillo es más fácil y que tiene un bajo costo por lo que a la luz de sus hallazgos concluyen que la evaluación del endocérnix puede ser realizada con citocepillo (32).

Un LEC positivo es una indicación común y aceptada de conización. Puesto que el curetaje se lleva a cabo desde el orificio interno al externo, la lesión que se introduce sólo levemente en el interior del canal suele extraerse con la cucharilla dando como

resultado cierto porcentaje de falsos positivos (19). De tal manera que cuando la evaluación colposcópica es adecuada el LEC positivo más a menudo representa la contaminación de una lesión ectocervical o levemente endocervical conocida que epitelio endocervical anormal más allá de la visibilidad colposcópica (17).

Algunos estudios han confirmado que cuando los márgenes del cono son negativos y el legrado endocervical es negativo existe una tasa de incidencia baja de lesiones glandulares residuales (15, 33, 34), otros sin embargo han afirmado que hay una alta incidencia de adenocarcinoma in situ aún cuando los márgenes del cono son negativos, esto demuestra la falta de consistencia entre el información existente. El legrado endocervical ha demostrado por largo tiempo ser de utilidad en el manejo de las neoplasias intraepiteliales escamosas y se ha sugerido que es de utilidad en el manejo y supervivencia del adenocarcinoma in situ y la displasia endocervical. Denehy y col. encontraron en su estudio que la tasa de márgenes del cono positivos era del 43% similar a lo que se reporta en otros estudios (25-44%) (9). Además encontró que el 80% de pacientes con márgenes de cono positivos o LEC positivo tenían lesión residual glandular en la evaluación subsecuente de la pieza quirúrgica tras la histerectomía. A pesar de estos hallazgos el LEC no fue predictivo de la enfermedad residual glandular porque la cantidad de pacientes en el estudio es muy pequeña, se incluyeron muchas mujeres en período postmenopáusico y la mayoría LEC fueron realizados durante la colposcopia preoperatorio (9).

El legrado endocervical realizado al finalizar la conización con bisturí frío o LEEP tiene el potencial para determinar si hay adenocarcinoma in situ o lesiones que se escaparon en el canal por arriba del margen del cono (9, 15). En la actualidad los estudios se están centrando en el seguimiento de las pacientes postconización cervical y cuales son los factores predictivos de enfermedad residual escamosa o glandular. Pacientes con un NIC III en el legrado endocervical inmediatamente después de LEEP se encuentran en un

riesgo elevado de esconder una displasia cervical glandular o un carcinoma microinvasor o el desarrollo del mismo en el futuro (15).

En el estudio realizado por Lea y col. el valor predictivo positivo del LEC fue del 100%, todos los casos con márgenes positivos tenían lesión residual si el LEC era positivo y no la tenían si el LEC era negativo (12).

Existe una correlación entre la cantidad y el grado de displasia entre el LEC y el subsecuente hallazgo en la pieza de la histerectomía según el estudio de Grainger (3). Estos hallazgos se relacionan con los que Fine y col. quienes encontraron en su estudio que todas las pacientes con lesión invasora en el cono tenían un LEC preoperatorio positivo y que ninguna de las pacientes con LEC preoperatorio negativo tenía lesión invasiva, también consideran que la realización del LEC debe ser parte del protocolo de examinación de pacientes con frotis de Papanicolaou anormal, pero, que su realización durante el seguimiento puede ser innecesario si los márgenes del cono son positivos (10).

Se reportan pocos estudios en los que se valore el LEC en el seguimiento de pacientes después de haber requerido conización cervical. Sin embargo se sabe de amplio que las pacientes con LEC positivo para displasia, inmediatamente después del cono, tienen un riesgo elevado de cáncer invasor (33, 34) comparado con aquellas con LEC negativo ($p < 0.0004$) (7), el riesgo es significativamente mayor si el cono y el LEC están positivos sobre todo en mujeres postmenopausicas (mayores de 50 años riesgo de 31% de cualquier invasión y de 21% de invasión franca por arriba del sitio del cono), debido a que en estas pacientes la unión escamocolumnar está frecuentemente localizada en el canal endocervical, esto explica porqué este procedimiento es más predictivo de lesión residual en una mujer mayor que en una joven. El riesgo de invasión si el LEC es negativo no es estadísticamente significativo en mujeres mayores o menores de 50 años, pero el riesgo de invasión franca se aproxima a ser significativo ($p < 0.07$) (7).

El estudio de seguimiento realizado por Reich y col. en 306 pacientes con márgenes positivos encontró al 78% de las pacientes libres de enfermedad residual o recurrente después de una media de seguimiento de 19 años y un 22% tenían lesión residual o persistente. Notó que de estas últimas en el primer año de seguimiento ocurrieron el 68%, por lo que afirma que es en este período donde hay ser más acucioso (34).

CONIZACIÓN DEL CUELLO UTERINO

Antes de la colposcopia la conización era el método para valorar el resultado anormal del PAP. Es un procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico, su ventaja sobre otros métodos diagnósticos es que ofrece tejido para valoración ulterior.

Como método diagnóstico está indicada en mujeres con H-SIL en la prueba de PAP en las siguientes situaciones (16):

1. No pueden visualizarse los límites de la lesión en la colposcopia.
2. No se observa durante la colposcopia la unión escamocelular.
3. Los datos histológicos del LEC son positivos para NIC II, III.
4. No hay correlación entre los resultados de citología, biopsia y colposcopia.
5. Se sospecha de microinvasión con base en los resultados de biopsia, colposcopia o citología
6. El colposcopista es incapaz de descartar la presencia de cáncer invasivo.

Una de las contraindicaciones para la realización es la presencia de una lesión obvia sospechosa de ser un carcinoma invasor, debido a que esto aumentaría los costos y las complicaciones y demoraría el tratamiento definitivo (19). Es más probable que recurran las lesiones con márgenes positivos después de la conización, se ha demostrado que la afección de glándulas endocervicales es también un factor predictor de las recurrencias (16).

Para obtener una pieza adecuada el cirujano debe conocer la ubicación de la lesión. Se lleva a cabo una incisión en la mucosa del ectocérvix que incluya con absoluta seguridad todas las áreas anómalas. El margen externo estar a 2 a 3 mm por fuera de la lesión, lo cual se determina fácilmente por medio de la colposcopia o la tinción con yodo. No es necesario que la escisión sea circular, sino que se acomode a la escisión de todo el epitelio atípico. La profundidad se determina mediante la longitud del canal y la profundidad de la afectación sospechada. La hemorragia en el sitio del cono puede controlarse con electrocoagulación y colocación de Monsel en la base, el uso de suturas de Sturmdorf es innecesario en la mayoría de los casos. Algunos autores sugieren el uso de soluciones vasoconstrictoras para mejorar la hemostasia. La escisión puede llevarse a cabo con bisturí (cono frío), electrodiatermia (cono caliente) o láser de dióxido de carbono. Después del cono se termina el procedimiento con un LEC (17, 19).

La estenosis cervical significativa, la incompetencia cervical o la infertilidad de origen cervical son complicaciones raras.

Tabla 2: Principales complicaciones de la conización (19).

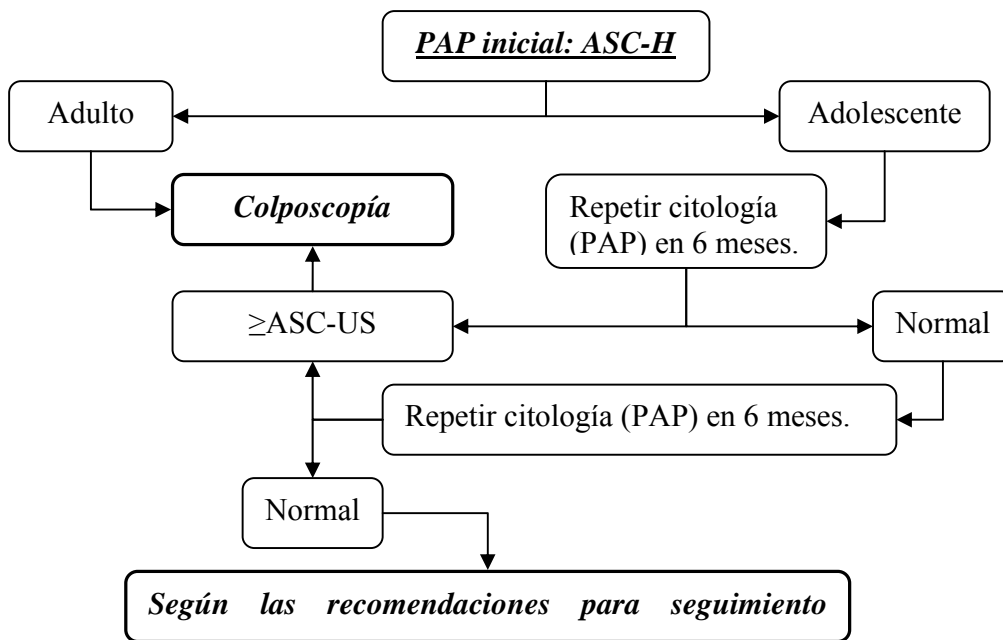
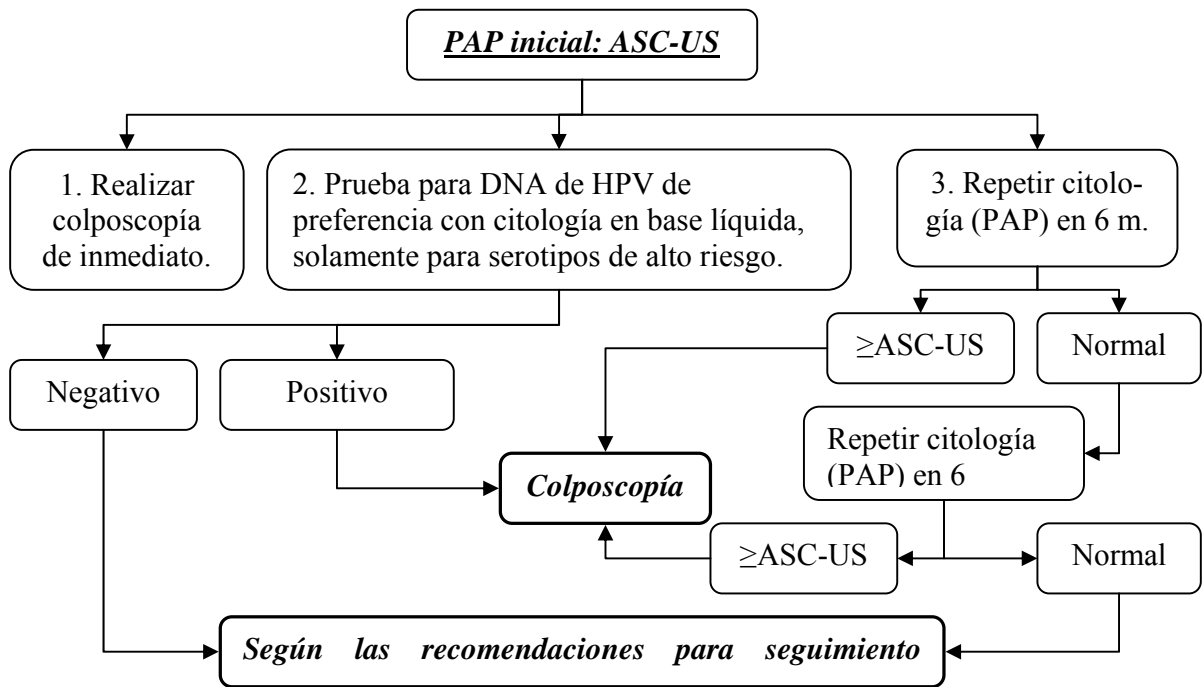
Inmediatas	Diferidas
Hemorragia	Hemorragia (10-14 días después del procedimiento)
Perforación uterina	Estenosis cervical
Riesgo anestésicos	Infertilidad
Durante la gestación: rotura de membranas, Parto prematuro.	Incompetencia cervical
	Incremento de la incidencia de partos

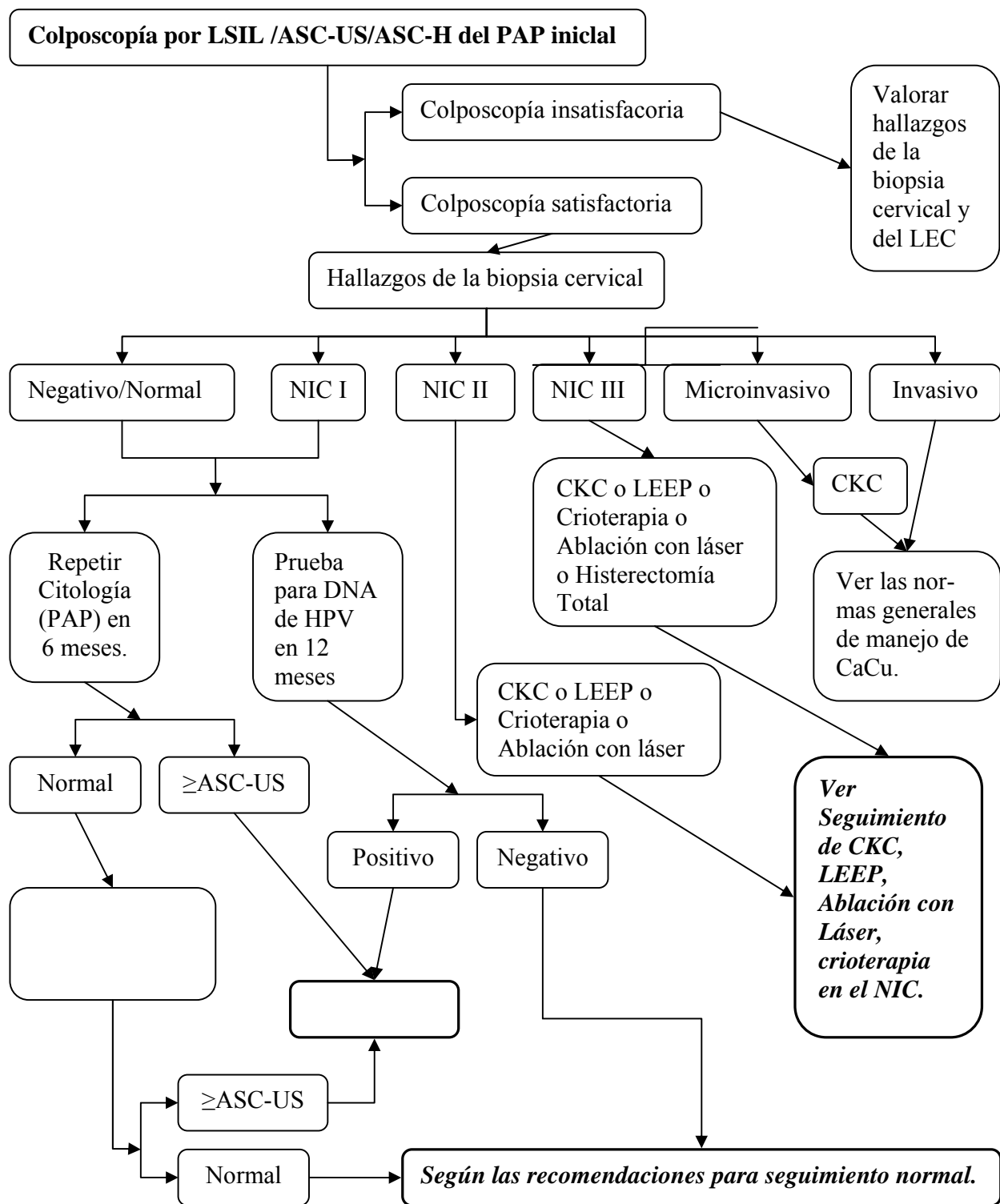
Después de una conización cervical se plantean dudas sobre cómo debería ser el seguimiento de la paciente sobre todo cuando el reporte revela márgenes positivos. De manera general se puede decir que si se toma la decisión de una nueva excisión, esta dependerá de la cantidad de tejido estromal remanente después del primer procedimiento, de lo contrario habrá que plantear la realización de una histerctomía.

SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE CON CITOLOGÍA CERVICAL

El manejo depende del hallazgo inicial del frotis de Papanicolaou, sin embargo cuando hay una lesión visible debe realizarse una biopsia de inmediato. Manejar a las pacientes según las siguientes situaciones (2, 16, 17, 28, 29, 30), a saber:

1. **PAP negativo para lesión intraepitelial/malignidad:** Frecuencia de la citología basada en las guías de manejo.
2. **PAP insatisfactorio:** Repetir tan pronto como sea posible y tratar las infecciones si están presentes y está indicado.
3. **ASC-US:** Ver esquema de seguimiento a continuación.
4. **ASC-H o L-SIL:** Ver esquema de seguimiento a continuación.
5. **H-SIL:** Ver esquema de seguimiento a continuación.

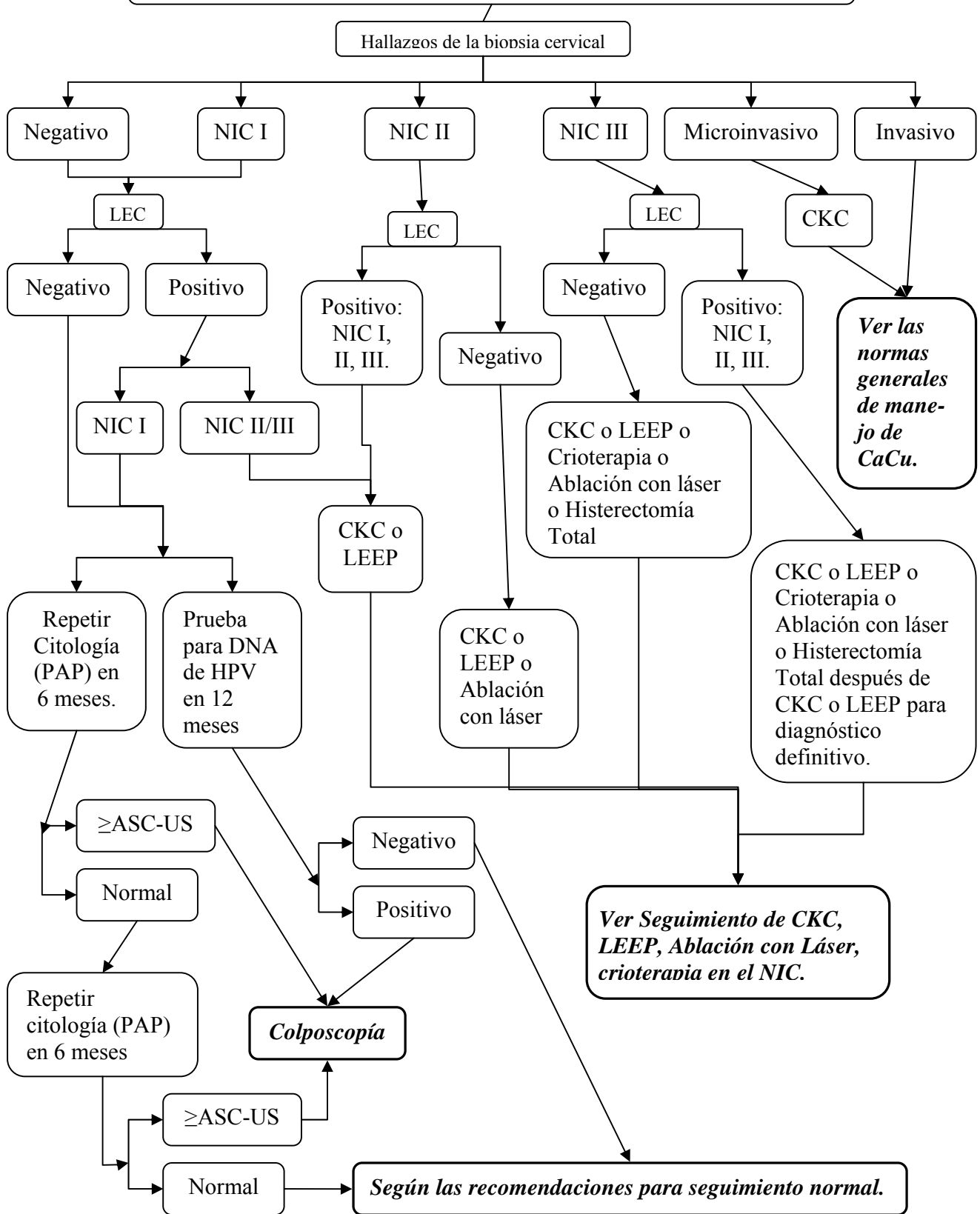


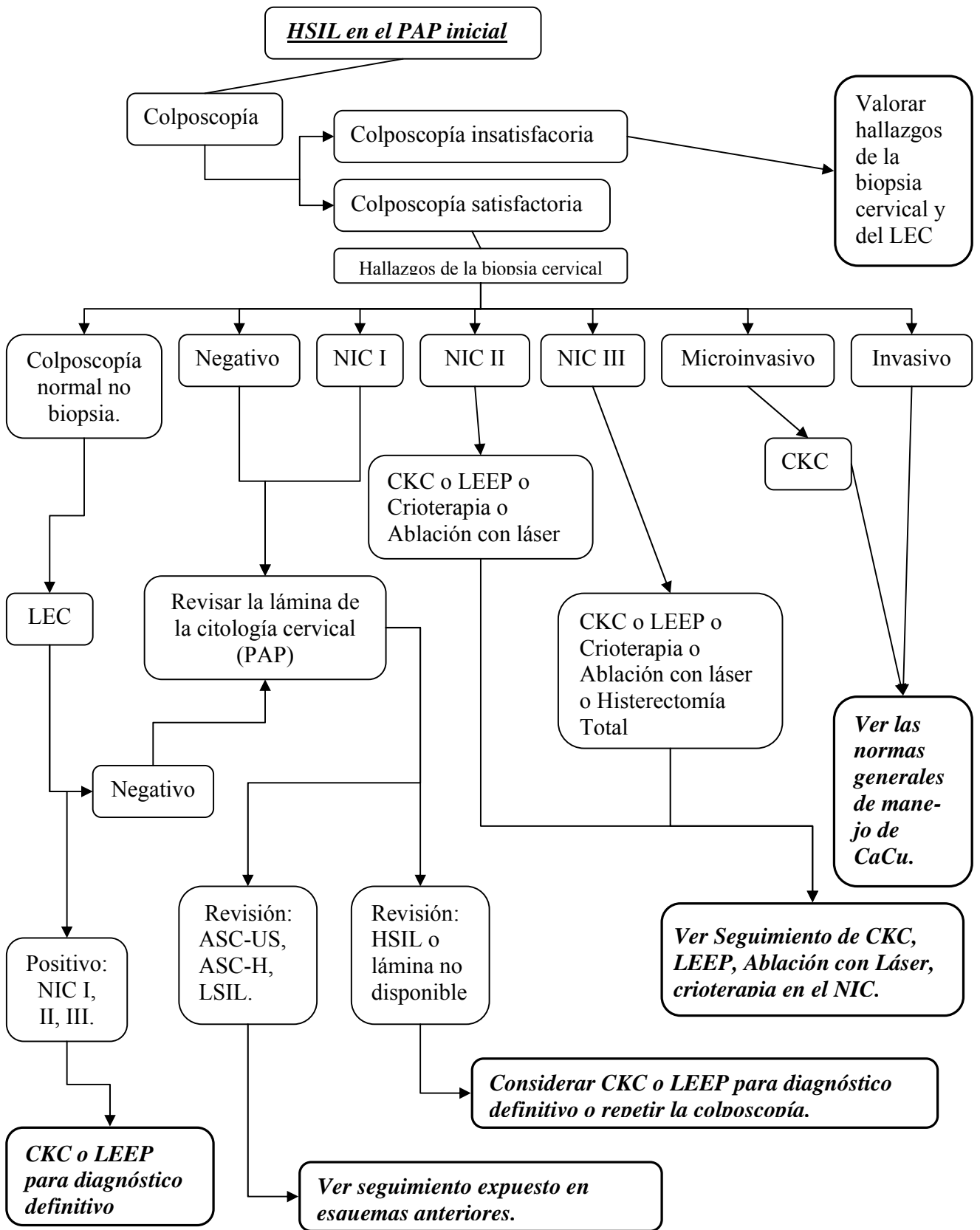


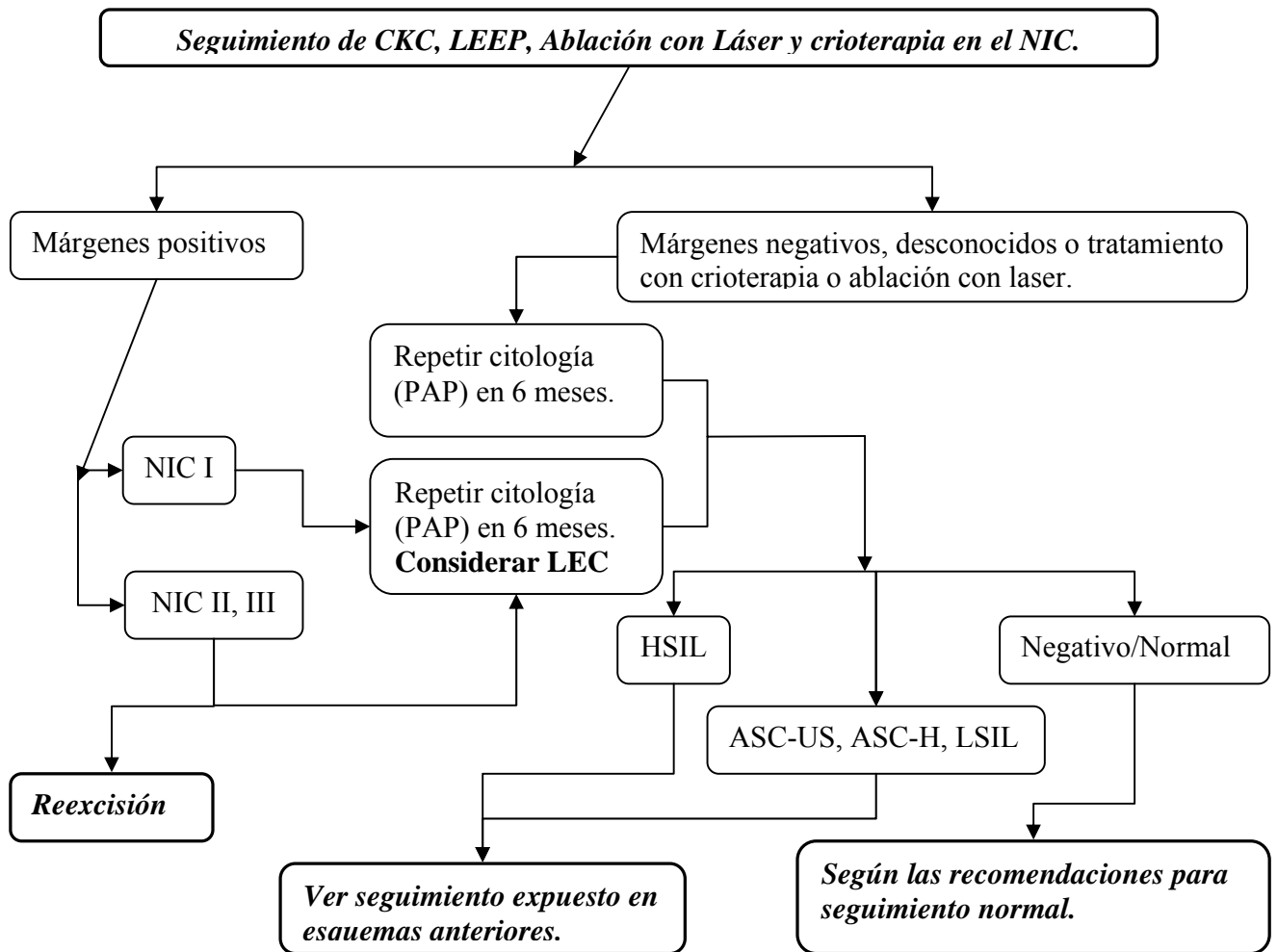
CKC: Conización con bisturí frío.

LEEP: Técnica de excisión electroquirúrgica con asa.

Colposcopia insatisfactoria por LSIL/ASC-US/ASC-H del PAP inicial







DISEÑO METODOLOGICO

Tipo de estudio: Validación de prueba diagnóstica.

Población de estudio

Todas las pacientes a las que se les realizó conización cervical por lesiones de alto grado en el servicio de Ginecología u Oncología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello (HEODRA) y cuyos reportes histopatológicos hayan sido analizados por personal de este hospital, con lo cual se garantizaría el requisito teórico de mantener los estándares de evaluación.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes embarazadas en el momento de la cita.
2. Pacientes que no cumplan con los requisitos para la realización del frotis de Papanicolaou y del legrado endocervical al momento de la cita.
3. Pacientes que por su localización geográfica no puedan ser contactadas para la cita de seguimiento.
4. Pacientes que tengan menos de 2 y más de 5 meses de realizado el conobiopsia.
5. Pacientes que hayan sido elegibles para el estudio pero que el material del legrado endocervical sea definido como insatisfactorio.

Fuente y método de recolección de datos.

Previa autorización de la paciente (anexo 7) se colectó la información requerida en la ficha de recolección de datos (anexo 6) usando fuente primaria (paciente) y secundaria (expediente clínico). Las pacientes captadas fueron citadas a los 3-4 meses posteriores, momento en que se les realizó LEC y PAP (con asignación al azar del orden en que se realizarán los exámenes), y fueron revaloradas cuando se obtuvo el resultado de los dos

exámenes, en ese momento se decidió el manejo posterior. A las que se les indicó histerectomía fueron posteriormente evaluadas con el reporte de la biopsia.

Conservando en todo momento las debidas técnicas de asepsia y antisepsia se acostó a la paciente en posición ginecológica y se le colocó un espéculo de Graves humidificado con solución salina normal, una vez visualizado el cérvix se procedió a coleccionar las muestras. Para el frotis de Papanicolaou se usó una espátula de Ayre con la que se tomó la muestra del ectocérvix y un citocepillo para el endocérvix, en ese orden requerido, las que fueron depositadas en una lámina portaobjetos, y luego fijada con citospray y se dejó al aire libre durante media hora en espera de que la muestra se seque, se envió la muestra a patología con la solicitud de citología cervical que está establecida por el Ministerio de Salud.

El LEC se realizó usando una legra de Kevorkian, para obtener una muestra adecuada se raspó dos veces el conducto en sentido circular, el material fue depositado en un recipiente de vidrio o plástico con tapadera que conteniendo formalina buferada al 10% en un volumen de 15ml, se llenó la hoja de solicitud de patología que está establecida en este hospital y finalmente se envió la muestra a Patología.

Operacionalización de variables.

La clasificación de los resultados de los frotis de PAP estará determinada según las definiciones del sistema Bethesda. Se considerará anormal todo aquel resultado que resulte distinto a: “Negativo para células malignas”.

Un LEC insatisfactorio queda definido como aquella muestra en la que haya tejido insuficiente para el diagnóstico, establecida como muestras en que no hay tejidos endocervical ni neoplásico.

Margen del cono positivo: Reporte histopatológico que revela que la lesión predicha llega hasta el nivel del corte.

Lgrado endocervical positivo: Resultado histopatológico enviado por el patólogo donde describa alguna anormalidad en el tejido estudiado ya sea de tipo glandular o escamosa.

Biopsia de útero anormal: Todo reporte de patología que sea diferente a “negativo para malignidad”.

Plan de análisis

Los datos fueron analizados utilizando el método electrónico computarizado, mediante el programa de Epi –Info versión 3.5.1. Para el análisis de los datos se usaron medidas de tendencia central y números relativos. Se hizo uso de concordancia simple y valor de kappa (Anexo 8). El teorema de Bayes se requirió para establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo (Anexo 9).

CONSIDERACIONES ETICAS

Información para la paciente

El legrado endocervical es un método diagnóstico utilizado desde hace muchos años sobre todo por los colposcopistas como un método complementario para la toma de decisiones terapéuticas.

Para la realización del mismo se necesita tomar una muestra del cuello uterino para lo cual se necesita que la paciente se acueste en posición ginecológica, con iluminación adecuada de sus genitales, se le coloque un espéculo y luego utilizando una fina legra diseñada con este fin se toma la muestra así como también se tomará una muestra para frotis de Papanicolaou. Se le llenará la papelería correspondiente como acostumbra cuando se toma un frotis de Papanicolaou, sus exámenes serán analizados por un experto Anatomopatólogo y luego su resultado será pasado al Ginecólogo Oncólogo con quien se decidirá el próximo paso en su manejo terapéutico. La toma de los exámenes no tardará más de 10 minutos.

Los riesgos que corre la paciente al participar de este estudio:

1. Dolor leve durante la colocación del espéculo, ocurre en raras ocasiones.
2. Posibilidad de sangrado tipo mancha posterior a la toma de la muestra, que se presenta en muy raras ocasiones.
3. Infecciones: como todo método invasivo que requiere contacto con fluidos u otro tipo de material humano el riesgo de infección bidireccional

siempre está presente, sin embargo esto es reducido a su mínima expresión por el uso de las técnicas de asepsia y antisepsia, que en este particular incluirían el uso de campos estériles descartables, espéculo y cánula de Kevorkian estériles, guantes estériles descartables y material para toma de PAP no reutilizable y estéril.

Por parte de la paciente

La participación de la paciente en este estudio es estrictamente voluntaria, pudiendo retirarse del mismo en el momento en que lo estime conveniente o rehusarse a participar desde el inicio, sin perjuicio de los beneficios para su salud.

Su participación contribuirá en varios aspectos, a saber:

1) El mejoramiento de la calidad de atención que se brinda en los servicios hospitalarios sin incremento en el gasto público que esto podría significar.

2) En la generación de información nueva en base a la cual se pueden crear pautas de tratamientos que sean más eficaces y oportunas, al ahorrarnos un paso en la detección temprana de lesiones residuales o recurrentes.

3) El desarrollo del proceso de la investigación en el área de ciencia y tecnología de esta universidad.

Gozará de los beneficios inherentes del estudio, como sería el tener una información más precoz en beneficio de su salud que ayude en el seguimiento más óptimo de su condición particular.

Tiene derecho a tener acceso a su ficha de investigación en el momento que lo considere necesario, su participación será por un período no muy bien definido ya que depende de los hallazgos de los exámenes realizados y de los procedimientos terapéuticos que sean

pertinentes para su situación particular, sin embargo se puede decir que se considerará definitivamente concluida su participación cuando se obtenga el resultado de la biopsia de la histerectomía si su caso particular tomara esta directriz o en su defecto cuando finalice el período para el cual está diseñado este estudio aún cuando no se le halla realizado histerectomía porque su caso particular no lo requirió durante el período contemplado para el estudio.

Se compromete asistir puntualmente, con las consideraciones especificadas, a la cita establecida por parte del investigador en la fecha convenida, teniendo en consideración que su inasistencia de manera puntual así como el no cumplimiento de los requisitos para la toma de las muestras, lo excluye automáticamente del estudio.

Por parte del investigador

El propósito del investigador es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino y para eso deben someterse a investigación los mejores métodos para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

Los documentos que identifiquen al sujeto serán confidenciales y dentro de lo permitido por las leyes y regulaciones pertinentes no estarán a disposición pública. Si se publicarán los resultados del estudio la identidad del sujeto se mantendrá confidencial. La paciente será informado de manera oportuna si se dispone de información nueva que sea relevante para la participación del mismo en el estudio, así como de los resultados de los análisis practicados para que sirvan como pautas en el seguimiento de su patología. Así mismo, los datos del paciente serán utilizados solamente para los fines descritos en el protocolo de este estudio, al cual deberá apegarse de manera estricta.

La negativa de la paciente a participar en la investigación no perturbará la relación médico-paciente, ya sea que este acepte su participación y luego por decisión voluntaria decida retirarse de la misma o que desde un inicio no acepte participar del estudio.

RESULTADOS

Se condujo un estudio prospectivo desde junio 2006 hasta septiembre 2008 donde se identificaron un total de 254 pacientes a las que se les realizó conización cervical en el servicio de Ginecología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales. Las pacientes fueron identificadas a través de los ingresos diarios al servicio de dicho hospital. Se excluyeron aquellas a las que se les realizó el procedimiento por otro diagnóstico diferente al de lesión de alto grado, con lo cual quedan únicamente 132 pacientes (51.9%) (Tabla 3). De todas estas pacientes eran elegibles para el estudio el 73%, mismas que fueron citadas a los 3 meses de haberseles realizado la conización cervical. Un total de 86 pacientes fueron revisadas a los 3 meses, entre las cuales algunas no eran elegibles al momento de la realización del LEC (17 pacientes) y otras siete fueron excluidas posteriormente, con lo que nos quedaron únicamente 62 pacientes para estudiar.

Tabla 3: Indicaciones para conización cervical realizadas en el HEODRA de junio 2006 a septiembre 2008.

Indicación para conización	2006	2007	2008	TOTAL
Otro diagnóstico	3	8	7	18
Cervicitis crónica con o sin VPH	6	13	14	33
NIC I / NIC I + VPH	16	38	17	71

NIC II / NIC II + VPH	12	34	18	64
NIC III / NIC III + VPH	13	23	15	51
CaCu <i>in situ</i> / CaCu <i>in situ</i> +VPH	2	6	9	17
Total	52	122	80	254

Entre las causas de exclusión podemos mencionar las siguientes:

1. Pacientes a las que se les realizó conización cervical por otro diagnóstico distinto al de lesión de alto grado.
2. Área geográfica de difícil acceso.
3. Pacientes que no acudieron a la cita para el seguimiento (diez).
4. Pacientes que al momento de la cita no fueron elegibles por las siguientes razones.
 - a. Estenosis cervical postcono en seis pacientes lo que imposibilitó la toma de las muestras.
 - b. Pacientes en período menstrual (tres) u otra condición no propicia para la toma de la muestra, se difiere el procedimiento para otro momento y la paciente no regresa
 - c. Una paciente embarazada
 - d. Una paciente cuyo resultado del cono reveló ambos márgenes positivos y rehusó la toma del LEC.
 - e. Seis pacientes que acudieron al seguimiento hasta después de 5 meses de haberseles realizado la conización cervical.
5. Pacientes a las que se les realizó el LEC pero su resultado fue insatisfactorio, un total de siete.

Edad de las pacientes y su indicación para conización.

En la tabla 4 podemos ver que el grupo etáreo más frecuente fue de 36 a 40 años, la moda fue 38 años, mediana 36 años y la edad media 33 años. Las indicaciones más frecuentes para conización cervical fueron NIC II +VPH seguido de NIC III/CaCu *in situ* + VPH.

Tabla 4: Frecuencia de edad en años por grupo etáreo y su relación con el diagnóstico prequirúrgico de las pacientes sometidas a conización cervical.

EDAD	LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO				TOTAL
	NIC II		NIC III/CaCu <i>in situ</i>		
	CON VPH	SIN VPH	CON VPH	SIN VPH	
(20	3	0	1	0	4 (6.5%)
21-25	2	1	2	1	6 (9.7%)
26-30	5	2	3	0	10 (16.1%)
31-35	5	1	4	0	10 (16.1%)
36-40	8	1	10	1	20 (32.3%)
41-45	4	2	4	1	11 (17.7%)
) 50	0	1	0	0	1 (1.6%)
TOTAL	27	8	24	3	62 (100%)

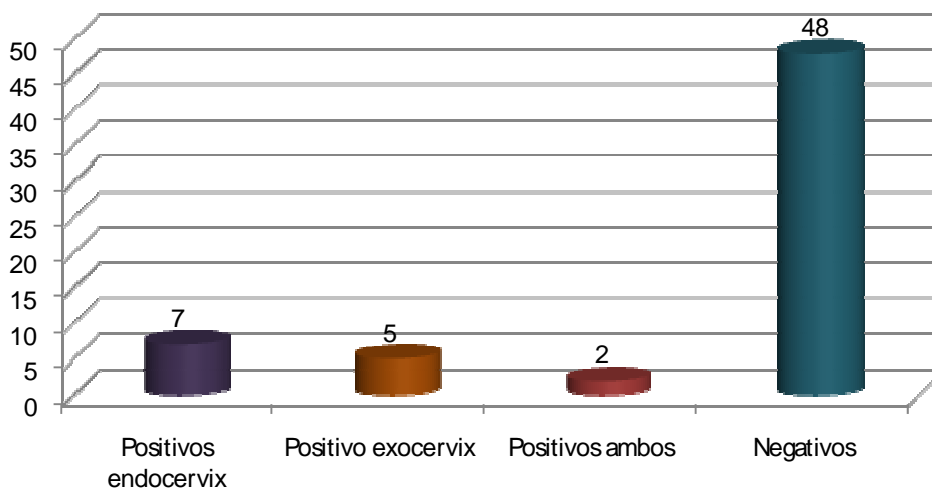
Estado de los márgenes del cono

Cuando obtuvimos el resultado histopatológico del conobiopsia pudimos ver que el 85.7% de las pacientes con NIC II tenía márgenes negativos; cuando el margen estaba tomado fue más frecuente que este fuera el endocervical. Entre las pacientes con NIC III 33.3% y 66.7% tenían márgenes positivos y negativos respectivamente, no hubo diferencia cuando el margen tomado era el endocervical o el ectocervical (Tabla 5).

Tabla 5: Diagnóstico previo a la conización y el estado de los márgenes en el reporte histopatológico.

DIAGNÓSTICO PREVIO	MARGENES DEL CONOBIOPSIA				TOTAL
	Positivo Endocervix	Positivo Exocervix	Positivo Ambos	Negativo	
NIC II	3 (8.6%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	30 (85.7%)	35 (100%)
NIC III/CaCu <i>in situ</i>	4 (14.8%)	4 (14.8%)	1 (3.7%)	18 (66.7%)	27 (100%)
TOTAL	7 (11.3%)	5 (8.1%)	2 (3.2%)	48 (77.4%)	62 (100.0%)

Gráfico 1: Estado de los márgenes del conobiopsia



Entre las pacientes con NIC II + VPH el 66.7% no tenía VPH residual en los márgenes y el 33.3% tenía VPH en al menos uno de los márgenes. Cuando el diagnóstico previo fue NIC III + VPH el 37.5% de pacientes tenía VPH residual en el margen exocervical (Tabla

6). En general, de estas 51 pacientes 5.8% tenían VPH en el margen endocervical, 29.4% en el margen exocervical y el restante no tenía VPH en los márgenes.

Tabla 6: Diagnóstico previo a la conización y presencia de VPH en los márgenes del reporte histopatológico.

DIAGNÓSTICO PREVIO	VPH EN EL MARGEN DEL CONOBIOPSIA		TOTAL
	SI	NO	
NIC II + VPH	9 (33.3%)	18 (66.7%)	27 (100.0%)
NIC III/CaCu <i>in situ</i> +VPH	9 (37.5%)	15 (62.5%)	24 (100.0%)
TOTAL	18 (35.3%)	33 (64.7%)	51 (100.0%)

Legrado endocervical: hallazgos histopatológicos.

De los legrados endocervicales satisfactorios encontramos que 24.2% fueron positivos (Gráfico 2), de cuales en el 56.2% se encontró algún tipo de alteración escamosa (Tabla 7, se indican los resultados así como fueron reportados por el patólogo).

Gráfico 2: Resultado del legrado endocervical a los tres meses del conobiopsia

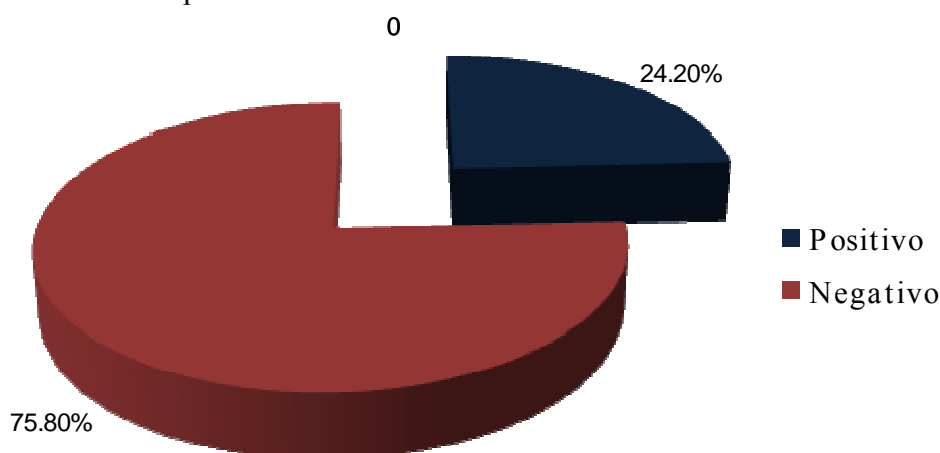


Tabla 7: Hallazgos histopatológicos entre los resultados positivos del legrado endocervical realizado 3 meses después del cono.

Reporte histopatológico	Número	Porcentaje
Displasia escamosa	6	37.5%
Displasia escamosa severa	3	18.7%
Atipia glandular	2	12.5%
Displasia glandular	3	18.7%
Displasia glandular severa	2	12.5%
TOTAL	16	100.0%

PAP: resultados

Entre los PAP realizados a los 3 meses del cono, encontramos que el 19.4% fueron anormales y los restantes normales (Gráfico 3). El detalle de los resultados del PAP se presentan en la Tabla 8.

Gráfico 3: Resultado del PAP realizado 3 meses después del cono.

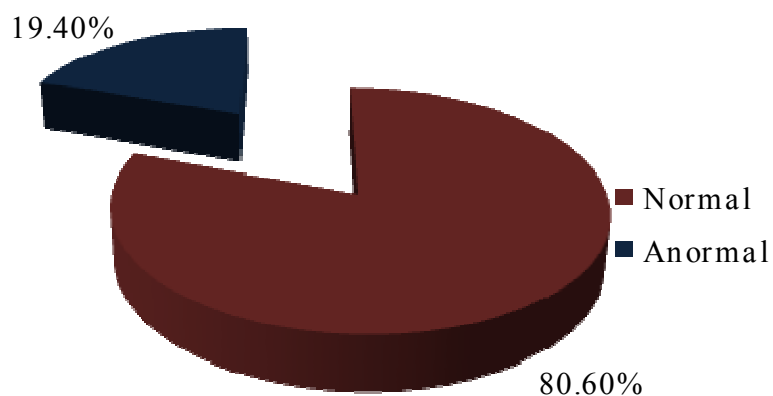


Tabla 8: Resultados de la citología cervico-vaginal realizada en todas las pacientes incluidas en el estudio.

Resultados de la citología cervico-vaginal	Frecuencia	Porcentaje
Negativo para células malignas	50	80.6%
ASC-US	5	8.1%
ASC-H	4	6.5%
HSIL	2	3.2%
AGC	1	1.6%
TOTAL	62	100.0%

Comparación: resultado del LEC con los márgenes del cono y biopsia útero.

De las 62 pacientes valoradas, en 58 hubo coincidencia entre el LEC y los márgenes del cono, lo que representa un 93.5% de concordancia y valor de Kappa 0.82.

Tabla 9: Relación entre el estado de los márgenes del cono y el resultado del LEC realizado tres meses después.

MARGENES DEL CONOBIOPSIA	LEGRADO ENDOCERVICAL		TOTAL
	Positivo	Negativo	
Positivo	13	1	14
Negativo	3	45	48
TOTAL	16	46	62

De los 13 casos con LEC y márgenes positivos el reporte de la biopsia del útero reveló lesión residual en el 100% de los casos (CaCu *in situ*: 4, NIC III: 4, AIS: 4, NIC II: 1). De los 45 casos reportados como LEC negativos y márgenes negativos, 1 tenía alterado el

resultado del PAP (ASC-H) por lo que se realizó histerectomía encontrando una lesión residual mayor (CaCu *in situ*) (Tabla 10 y 11).

Tabla 10: Precisión del LEC comparado con el estatus de los márgenes, en la predicción de lesión residual.

Variable clínica		BIOPSIA Lesión residual (n=17)	No. de casos (n=18)	%
LEC positivo	Margen positivo	13	13	100
	Margen negativo	3	3	100
LEC negativo	Margen positivo	0	1	0
	Margen negativo	1	1	100

Tabla 11: Relación entre los hallazgos histopatológicos del LEC y la subsecuente biopsia del útero.

LEGRADO ENDOCERVICAL	REPORTE BIOPSIA DEL UTERO				TOTAL
	NIC II	NIC III	CaCu <i>in situ</i>	AIS	
Displasia escamosa	-	2	4	-	6
Displasia escamosa severa	2	1	-	-	3
Atipia glandular	-	1	-	1	2
Displasia glandular	-	-	-	3	3
Displasia glandular severa	-	-	-	2	2
TOTAL	2	4	4	6	16

Comparación entre resultados de LEC y PAP

Tres meses después del cono se realizó el LEC y el PAP, sus resultados se compararon y observamos una concordancia simple del 74.2% y valor de Kappa 0.26. (Tabla 12).

Tabla 12: Relación entre resultado del LEC y el PAP realizados a los tres meses del cono.

LEGRADO ENDOCERVICAL	PAPANICOLAOU		TOTAL
	Anormal	Normal	
Positivo	6	10	16
Negativo	6	40	46
TOTAL	12	50	62

Entre las pacientes que fueron identificadas como positivas por ambas pruebas observamos que a las 5 se les realizó histerectomía y el reporte de la biopsia reveló que todas tenían lesión residual (CaCu *in situ*: 3, NIC III: 2, AIS: 1), observando entonces que cuando ambas pruebas son positivas el 100% de las pacientes tenía lesión residual. De las 10 pacientes que resultaron positivas en el LEC pero con PAP normal, al revisar el reporte de la biopsia de útero todas tenían un reporte histopatológico alterado (AIS: 8, NIC III: 2, NIC II: 2, CaCu *in situ*: 1). Si el LEC resultaba negativo pero el PAP alterado (6 pacientes) se vio un fenómeno distinto: 2 pacientes tuvieron histerectomía (Biopsia negativa para malignidad: 1, CaCu *in situ*: 1) y 2 tuvieron una colposcopia satisfactoria normal por lo que no se les realizó histerectomía (Tabla 13).

Tabla 13: Precisión del LEC comparado con el PAP para predecir lesión residual.

Variable clínica		BIOPSIA	No. de	%
		Lesión residual (n=17)	casos (n=18)	
LEC positivo	PAP anormal	6	6	100
	PAP normal	10	10	100
LEC negativo	PAP anormal	1	2	50

PAP normal	0	0	-
------------	---	---	---

Teorema de Bayes:

Se encontró lesión residual en el espécimen final de 17 de las 18 pacientes a las que se les realizó histerectomía. Este resultado fue comparado con tres métodos [(LEC: tabla 14), (PAP: tabla 15), (Márgenes del cono: tabla 16)] para valorar con qué precisión son capaces de determinar la presencia de lesión residual. Tanto el LEC como los márgenes del cono tienen un elevado valor predictivo positivo. El LEC tiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo superior comparado con los márgenes del cono y el PAP. La precisión del LEC es superior a la de los otros métodos usados (Tabla 17).

Tabla14: Relación entre el resultado del LEC el reporte de la biopsia del útero.

LEGRADO ENDOCERVICAL	BIOPSIA		TOTAL
	Anormal	Negativa para malignidad	
Positivo	16	0	16
Negativo	1	1	2
TOTAL	17	1	18

Tabla 15: Relación entre el resultado del PAP el reporte de la biopsia del útero.

PAPANICOLAOU	BIOPSIA	TOTAL
--------------	---------	-------

	Anormal	Negativa para malignidad	
Anormal	7	1	8
Normal	10	0	10
TOTAL	17	1	18

Tabla 16: Relación entre los márgenes del cono y el reporte de la biopsia del útero.

MARGENES DEL CONO	BIOPSIA		TOTAL
	Anormal	Negativa para malignidad	
Positivo	13	1	14
Negativo	4	0	4
TOTAL	17	1	18

Tabla 17: Valor predictivo, sensibilidad y especificidad del LEC, PAP y márgenes del cono para detectar lesión residual.

Variable estadística	LEC	PAP	MARGENES DEL CONO
Sensibilidad	16/17 (94.1%)	7/17 (41.1%)	13/17 (76.4%)
Especificidad	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Valor predictivo positivo	16/16 (100%)	7/8 (87.5%)	13/14 (92.8%)
Valor predictivo negativo	1/2 (50%)	0/10 (0%)	0/4 (0%)

Precisión	17/18 (94.4%)	7/18 (38.8%)	13/18 (72.2%)
-----------	------------------	-----------------	------------------

ANALISIS

El legrado endocervical hasta la fecha, ha sido utilizado en los estudios como herramienta para tratar de predecir lesión residual, sin embargo ningún estudio ha evaluado su valor cuando es realizado durante el seguimiento de la paciente. En muchos estudios el reporte de los márgenes del cono, la citología previa al cono y el hallazgo histopatológico de la pieza operatoria final, han sido comparados con el resultado del LEC que se realiza ya sea antes o el que se toma de inmediato al terminar el cono (3-15).

La principal indicación para conización cervical constituyen las lesiones preinvasoras de alto grado (52%), lo que no difiere de lo reportado internacionalmente donde a las lesiones de bajo grado se les debe dar seguimiento conservador debido a la elevada frecuencia de regresión (60%), distinto a lo que sucede con las lesiones de alto, donde un 40% puede llegar a progresar a una lesión invasora obligando a una intervención terapéutica inmediata (16, 17, 19, 24-27).

La detección de las lesiones preinvasoras de alto grado está ocurriendo a edades más tempranas, 80% antes de los 40 años, es lo encontrado en este estudio. Así mismo sucede a nivel mundial donde se está viendo esto como un importante indicador del impacto que están teniendo las estrategias de intervención en la prevención del cáncer cervicouterino (1, 16, 17, 19).

El VPH se encontró presente en el 82.2% de las pacientes estudiadas, indicando que existe una clara relación entre la presencia del virus y una lesión preinvasora; así, está descrito por la literatura internacional donde es claro que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de cérvix y sus precursores es la presencia de infección por VPH, y se estima que un 90% de las neoplasias intraepiteliales son atribuidas al VPH, con un riesgo 40 veces mayor de desarrollar neoplasia (16,17,18,19,21). No disponemos en los servicios públicos de técnicas para la tipificación del VPH.

Las pacientes con márgenes positivos son hasta cierto punto un dilema. En este estudio se encontró una incidencia del 22.5% de márgenes positivos entre las lesiones de alto grado, esto es congruente con lo que se maneja actualmente entre los diferentes estudios realizados, donde se reporta una incidencia que varía ampliamente, del 20-40% entre todas conizaciones realizadas en general, es decir sin discernir entre si se trata de una lesión de alto o bajo grado (16, 17, 19, 33, 34). Denehy y col. dijo en su estudio que la tasa de márgenes positivos era del 43%.⁽⁹⁾

El PAP es la herramienta más útil hasta el momento para la detección de lesiones preinvasoras, su sensibilidad se ve mejorada cuando se emplean métodos de base líquida (17, 19). En nuestro hospital no disponemos de citología de base líquida sólo de la técnica convencional, fue utilizada para este estudio. Vemos en el estudio que de todos los PAP realizados el 19.4% estaban alterados, pero cuando quisimos valorar si el PAP era igual que el LEC para predecir lesión residual observamos que si los dos resultados son iguales se puede asumir que predicen bien la presencia o no de lesión residual; sin embargo cuando el LEC es positivo pero el PAP es normal existe mayor posibilidad de que realmente exista lesión residual o mayor.

La realización del LEC a los tres meses del cono no es técnicamente difícil y tiene el potencial de proveer información clínica importante. En este estudio sólo en 6 (8%) de 75 pacientes se presentó dificultad técnica para su realización y fue debido a estenosis cervical postcono. La estenosis cervical postcono está descrita en la literatura como una de las complicaciones diferidas, pero raras y son debidas a la cantidad de endocérvix extirpado (19). De todas las muestras tomadas solo 11.3% fueron insatisfactorias, esto implica que con instrumental adecuado y entrenamiento debido es posible la realización de este procedimiento con altas probabilidades de obtener muestras adecuadas para el análisis. En la literatura consultada no se reporta información para este dato en particular.

Cuando analizamos cuales son los hallazgos que son reportados por el legrado endocervical, podemos observar una variación en los reportes internacionales. Algunos estudios revelan que es mejor predictor de enfermedad glandular residual, J. Lea y S. Tempkin dicen que es capaz de predecir lesión escamosa con mayor exactitud (12, 15, 17,). En este estudio el 56.2% de los hallazgos fueron de tipo escamoso. En el HEODRA las conizaciones se realizan con bisturí frío y se les hace sutura de Sturmdorf, esto provoca que parte del epitelio escamoso se vuelva endocervical, sin embargo esto es solo una

plausibilidad biológica, que podría ser la explicación para encontrar con más frecuencia epitelio escamoso en el endocérnix; sin embargo para poder decir con certeza de que esta es la causa, se necesitaría hacer un estudio para comparar los resultados LEC postcono cuando este se realiza con bisturí frío o excisión electroquirúrgica.

En el 100% de pacientes con LEC positivo se encontraron alteraciones en la biopsia del útero tras la histerectomía, que coincidieron en 93.7% de los casos con el tipo de epitelio afectado, pero variaron en el grado de lesión diagnosticada distinto a lo que escribió Grainer y col. (3) acerca de que la cantidad y grado de displasia en el LEC se relaciona muy bien con el subsecuente hallazgo en la pieza operatoria.

Denehy y col. (9), afirma que en el 80% de pacientes con márgenes positivos o LEC positivo había lesión residual glandular en la evaluación subsecuente de la pieza quirúrgica tras la histerectomía. Kobak encontró en su estudio que existe una mayor incidencia de carcinoma entre pacientes que tenían un LEC positivo que entre aquellas con LEC negativo. Esto es bastante similar a lo encontrado en este estudio donde pudimos apreciar la elevada incidencia de cáncer in situ escamoso o glandular (12 de las 16 pacientes), con este dato podemos decir que cuando el LEC es positivo, lo más probable es que se trate de un cáncer in situ bien del epitelio escamoso o del epitelio glandular. Sarah Tempkin describió en su estudio que cuando el es LEC positivo después de un cono por asa, el reporte del conobiopsia con bisturí frío revela una alta tasa de cáncer cervical invasor, y a estas pacientes se les debe hacer una histerectomía (15).

En nuestro hospital, cuando se encuentra compromiso de los márgenes del cono, la decisión que se toma es hacer un manejo más agresivo y se decide una intervención definitiva, sobre todo cuando la paciente ya tiene satisfecha su paridad, sin embargo la duda la plantean las pacientes con deseos de fertilidad; los dos estudios realizados por Riech y col. (33, 34) concluyen que cuando se hace conización cervical con bisturí frío en las pacientes con NIC III y los márgenes resultan positivos, en este caso el manejo

expectante es una opción razonable, ya que 78% de las pacientes se mantendrán libres de enfermedad después de una media de seguimiento de 19 años y un 22% tendrán lesión residual o recurrente, de estas un 68% tendrá lesión residual en el primer año de seguimiento, por lo que todas las pacientes deben ser manejadas con cuidado sobre todo en el primer año, realizando controles cada 3 meses con citología, colposcopia, LEC o biopsia dirigida si el margen comprometido era el endocervical o exocervical respectivamente.

Ciertos resultados han sido controversiales en la literatura internacional, mientras algunos afirman que en pacientes con márgenes negativos y un LEC negativo tienen una baja incidencia de enfermedad residual glandular (12, 33) otros afirman lo contrario y recomiendan que este tipo de pacientes deben ser manejadas con precaución (9). En mi estudio quedó demostrado que cuando el LEC y los márgenes son positivos o ambos son negativos, constituyen un importante factor predictor de enfermedad residual con una precisión del 100%. No ocurre así cuando hay discrepancia entre los dos reportes. Tampoco encontré diferencias cuando el margen afectado era el endocérvix, exocérvix o ambos, distinto a lo que dice Reich, quien afirma que las lesiones persistentes o recurrentes son más frecuentes entre pacientes que tienen ambos márgenes afectados (34). Otros por su parte han documentado que un margen endocervical positivo es mejor predictor de enfermedad residual que el margen exocervical (17, 19, 33), De la misma manera dice Sarah Tempkin afirma que el papel del margen exocervical para predecir lesión residual está menos establecido en la literatura (15).

Comparamos los resultados entre márgenes del cono y LEC, por el valor de Kappa vemos que en este caso la congruencia de ellos es elevada pero no es producto del azar. No ocurre así cuando comparamos LEC y PAP donde la probabilidad de que coincidan y que no sea por el azar es muy baja. Con este resultado podríamos inferir entonces que si

en el seguimiento de las pacientes utilizo LEC o los márgenes del cono los resultados serían iguales, pero cuando hago uso del LEC o del PAP no obtendré iguales resultados.

No hay uniformidad en cuanto al valor predictivo positivo del LEC, que fue de 100% en mi estudio comparado con lo que encontró, Jayanthi Lea (47% después de 2 meses para el procedimiento final), William Kobac (48% después de una media de 2 meses entre el procedimiento inicial y el final) (7, 12, 34). Lu y col. (14) manifiestan que hay muchos parámetros patológicos que se relacionan muy bien con la persistencia de displasia cervical y de estos factores demostró que el LEC es capaz de predecir de manera independiente la persistencia o recurrencia de la enfermedad de manera más precisa que otros parámetros. CW Moniak (11), encontró que el LEC tiene un valor predictivo positivo alto (86%) para enfermedad ectocervical y un elevado valor predictivo negativo (90%) para lesión endocervical.

Diferentes estudios han tratado de encontrar cuales son los factores que con más veracidad pueden predecir la presencia de una lesión residual (4, 5, 7-10, 12, 14, 15, 33, 34), muy pocos han centrado su atención en el legrado endocervical y aquellos que lo han hecho han intentado predecir su valor usándolo durante una colposcopia insatisfactoria o al término del cono. En el presente estudio vimos que si lo usamos a los tres meses del cono conserva o mejora todos sus parámetros estadísticos, siendo capaz de detectar enfermedad residual en el 94% de las pacientes y siempre que su resultado sea positivo habrá lesión residual y mayoritariamente será una lesión mayor; es capaz de detectar a todas las pacientes libres de enfermedad, pero se le escapan el 50% de las mismas cuando su resultado es negativo.

Tabla 17: Estudios publicados sobre el valor predictivo del LEC para lesiones residuales.

Autor del estudio	No. De pacientes	Valor predictivo del LEC	
		Positivo	Negativo
Lea (12)	29	100	94
Denehy (9)	40	77	33
Fine (10)	17	100	-
Polanco	18	100	50

En mi estudio los resultados son más alentadores que los previos, esto quizá sea por la mayor uniformidad entre las características de las pacientes estudiadas. Denehy por ejemplo, incluyó en su estudio una población más heterogénea entre los 18-65 años y la mayoría eran postmenopáusicas, el LEC fue realizado con más frecuencia al momento de la colposcopia previa al cono. Lea por el contrario, incluyó para su estudio pacientes menores de 40 años y todos los LEC fueron realizados al finalizar el cono. Finalmente Fine, no describe muy bien el tipo de pacientes incluidas, sin embargo trató de hacer un LEC a las 3 meses del cono pero sus resultados no fueron significativos debido a la cantidad de muestras recolectadas y no definió un estándar de oro para comparar los resultados.

CONCLUSIONES

1. Las mujeres entre los 26 y 40 años son el grupo etáreo a las que con más frecuencia se les realiza conización cervical por lesiones de alto grado y casi siempre esta se asocia a infección por VPH.
2. Después de un cono con bisturí frío, el reporte del PAP realizado a los tres meses de la conización cervical, que diga negativo para células malignas, no excluye la presencia de enfermedad residual sobre todo si esta se localiza en el epitelio glandular.
3. Si el legrado endocervical y los márgenes del cono son congruentes, se pueden utilizar como un importante factor predictor de enfermedad residual con un acierto del 100%.
4. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del legrado endocervical realizado a los 3-4 meses del cono son más elevados que los del PAP.
5. Un resultado satisfactorio de legrado endocervical realizado a los 3-4 meses del cono por bisturí frío, tiene suficiente capacidad como para decidir si a una paciente se le dará seguimiento conservador o no.
6. Una paciente con un reporte positivo de un legrado endocervical a los 3-4 meses después de un cono debe considerarse para histerectomía total por la mayor probabilidad de que albergue un cáncer in situ del epitelio escamoso o glandular.

RECOMENDACIONES

1. Implementar el legrado endocervical en el seguimiento de todas las pacientes a las que se les realice una conización cervical con bisturí frío, sobre todo si se trataba de una lesión de alto grado.
2. Ampliar con más casuística el presente estudio para ver si con una población mayor su valor predictivo positivo sufre o no modificaciones.

REFERENCIAS

1. Arturo L., Sandoval J., De la Rosa M., Guardado M. Improving cervical cancer prevention in a developing country. Pre print. Int. J of Quality in Health Care 2006;18(3):1-9.
2. Wright T. Jr., Cox T., Twiggs L., Wilkinson E. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002;287(16):2120-2129.
3. Grainger D.A.; Roberts D.K.; Wells M.M.; Hobelt D.V. The value of endocervical curettage in the management of the patient with abnormal cervical cytologic findings. Am J Obstet Gynecol 1987;156:625-628.
4. Husseinzadeh N.; Shbaro I.; Wessler T. Predictive value of cone margins and postcone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. Gynecol Oncol 1989;33:198-200.
5. Lapaquette T.K.; Dinh T.V.; Hannigan E.V.; Doherty M.G.; Yandell R.B.; Buchanan V.S. Management of patient with positive margins after cervical conization. Obstet Gynecol 1993;82:440-443.
6. Toky T.; Fujii S.; Yajima A. Clinical significance of endocervical curettage in predicting neoplastic lesions of the cervix. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1994;46(3):265-270.

7. Kobak W.; Roman L.; Felix J.; Mudersospach L.; Schlaerth J.; Morrow P.. The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade displasia. *Obstet Gynecol* 1995;85(2):197-201.
8. Dreyfus M., Baldauf J., Ritter J. Diagnostic value of endocervical curettage during colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;64(1):101-104.
9. Denehy T.; Gregori C.; Breen J. Endocervical curettage, cone margins and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Osbtet Gynecol* 1997;90(1):1-6.
10. Fine B.; Feinstein G.; Sabella V. The pre and postoperative value of endocervical curettage in the detection of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1998;71:46-49.
11. Moniak C.W.; Kutzner S.; Adam E.; Harden J.; Kaufman R.H. Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *J Reprod Med* 2000;45(4):285-292.
12. Lea J.; Shin C.; Sheets E.; Coleman R.; Gehring P.; Duska L.; Miller D.; Schorge J. Endocervical curettage al conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002;87:129-132.
13. Boardman L.; Meinz H.; Steinhoff M.; Heber W.; Blume J. PhD. Randomized trial of the sleeved cytobrush and the endocervical curette. *Osbtet Gynecol* 2003;101:426-430.
14. Lu CH, Liu FS, Kuo CJ. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstet Gynecol* 2006; 107:803-5.
15. Temkin SM, Hellmann M, Lee Y-C, Abulafia O. Dysplastic endocervical curettings: a predictor of cervical squamous cell carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:469.e1-469.e4.
16. Jonathan S. Berek. *Ginecología de Novak*. México, McGraw Hill Interamericana; 2003,(13):cap. 16.
17. Larry J. Coopeland. *Texto de Ginecología*. México, Editorial Médica Panamericana SA; 2003,(2):cap. 55.

18. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. Rev Chil Obstet Ginecol 2002;67(4):318-323.
19. Philip J. Disaia. Oncología Ginecológica Clínica. España, Mosby; 2002,(6):cap. 1.
20. Solomon D., Schiffman M., Tarone R. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Conclusions reaffirmed: Response to a November 2001 Comentario. Obstet Ginecol 2002;99(4):671-674.
21. Goodman A. Screening for cervical cancer: The current approach. Family Practice Resertification 2007; 29(1): 43-51.
22. Zhongimin Guo. Molecular mecanims in cervical carcinogenesis. Acta univesitatis upsaliensis. UPPSALA 2000.
23. Feldman S. How often should we screen for cervical cancer. N Engl J Med 2003, 349(16):1495-1496.
24. Melnikow J.; Nuovo J.; Willam A.; Chan B., Howell L. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesion. Obstet Ginecol 1998;92(4):727-735.
25. Ostör A.G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12(2):186-192.
26. Mitchell M.F.; Totolero-Luna G.; Wright T.; Sarkar A.; Richards-Kortum R.; Hong W.K.; et al. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. J Natl Cancer Inst Monogr 1996;21:17-25.
27. Cantor S.B.; Atkinson E.N.; Cardenas-Turanzas M.; Benedet J.L.; Follen M.; MacAulay C. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a meta-analysis. Acta Cytol 2005;49(4):405-415.
28. Wright T.C.Jr.; Cox J.T.; Massad S.; Carlson J.; Twiggs L.; Wilkinson E. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol 2003;189(1):295-304.

29. Solomon D., Davey D., Kurman R., Moniarty A., O'Connor D., Prey M., Raah S., Sherman M., et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287(16):2114-2119.
30. Cervical Screening. Clinical practice guidelines in oncology - v.1.2005. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2004.
31. Anderson W, Freison H. Barber S, Tabarra S, Taylor P, Underwood P. Sensitivity and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal. Am J Obstet Gynecol 1988;159(3):702-707.
32. Martin D, Umpierre S, Villamarzo G, Sánchez O, Carrodegua J, Comparision of the endocervical brush and the endocervical curettage for the evaluation of the endocervical canal. P R Health Sci J 1995; 14(3):195-197.
33. Riech O, Pickel H, Lahousen M. Cervical intraepithelial neoplasia III: Long term outcome after cold knife conization with clear margins. Obstet Gynecol 2007; 97(3): 428-430.
34. Riech O, Pickel H, Lahousen M. Cervical intraepithelial neoplasia III: Long term outcome after cold knife conization with involved margins. Obstet Gynecol 2002; 99(2): 193-196.

Anexos

Valoración del grado endocervical en el seguimiento de pacientes postestereotaxia cervical por lesiones de alto grado.

Anexo 1:

Lesiones ginecológicas asociadas con el virus del papiloma humano (17).

Tipo	Lesión
6a-f	Condilomas acuminados, NIC I, II, III y NIV I, II, III.
11 ^a ,b	Condilomas acuminados, NIC I, II, III.
16	Condilomas acuminados, NIC I, II, III y NIV I, II, III Populosis bowenoide, Carcinoma del cuello uterino.
18	Carcinoma del cuello uterino.
30	NIC
31	NIC, Carcinoma del cuello uterino.

33	Populosis bowenoide, NIC, Carcinoma del cuello uterino.
34	Populosis bowenoide.
35	NIC, Carcinoma del cuello uterino.
39	NIC, Carcinoma del cuello uterino.
40	NIC.
42	NIC.
43	NIC.
44	NIC.
45	NIC, Carcinoma del cuello uterino.
51	NIC, Carcinoma del cuello uterino.
52	Carcinoma del cuello uterino.
56	NIC.
58	Carcinoma del cuello uterino.

Anexo 2: SISTEMA BETHESDA 2001

CALIDAD DEL ESPECIMEN

- Satisfactoria para la evaluación (nota presencia/ausencia de componente endocervical/zona de transformación).
- No satisfactoria para la evaluación..... (especificar la razón).
 - Especimen rechazado/no procesado (especificar la razón).
 - Especimen procesado y examinado, pero insatisfactorio para la evaluación de anomalías epiteliales por (especificar la razón).

CATEGORIZACIÓN GENERAL (OPCIONAL)

- Negativa para lesiones intraepiteliales o malignidad.
- Anormalidad en las células epiteliales
- Otro

INTERPRETACION/RESULTADO

- Negativa para lesiones intraepiteliales o malignidad.
- Organismos
 - Tricomonas vaginal.
 - Hongos morfológicamente consistentes con *Cándida* sp.
 - Cambios de la flora sugestivos e vaginosis bacteriana.
 - Bacterias morfológicamente consistentes con *Actinomyces* sp.
 - Cambios celulares consistentes con Virus del Herpes Simple.
- Otros hallazgos no neoplásicos (reporte opcional)
 - Cambios celulares reactivos asociados con
 - Inflamación (incluye reparación típica).
 - Radiación.
 - Dispositivo intrauterino.
 - Células glandulares post-histerectomía.
 - Atrofia.
- Anormalidad en las células epiteliales
 - Células escamosas.
 - Células escamosas atípicas (ASC).
 - de significado indeterminado (ASC-US).
 - no se puede excluir HSIL (ASC-H).
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL).

- Virus del papiloma humano/displasia leve/neoplasia cervical intraepitelial (CIN/NIC) 1
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL).
- Displasia moderada y severa, carcinoma in situ, NIC II y NIC III.
- Carcinoma de células escamosas.
- Células glandulares.
 - Células glandulares atípicas (especificar si es o no endocervical u otro tipo).
 - Células glandulares atípicas, con cambios neoplásicos (especificar si es o no endocervical u otro tipo)
 - Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS).
 - Adenocarcinoma.
- Otro
 - Células endometriales en una mujer > 40 años.

REVISIÓN AUTOMATIZADA Y PRUEBAS (incluido como apropiado).

NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (opcional).

Anexo 3:

Comparación de los esquemas de clasificación citológica (16).

Sistema de Bethesda	Sistema de displasia y NIC	Sistema de Papanicolaou
---------------------	----------------------------	-------------------------

Dentro de límites normales	Normal	I	
Infección (debe especificarse el microorganismo)	Atipia inflamatoria (microorganismo)	II	
Cambios reactivos y de reparación			
Anomalías de células escamosas			
<i>Células escamosas atípicas de</i>	Atipia escamosa	II R	
(1) significado intermedio (ASC-US)	Atipia por HPV, descartar LSIL		
(2) descartar lesiones de grado alto (ASC-H)	Descartar HSIL		
<i>Lesión intraepitelial escamosa de grado bajo (LSIL)</i>	Atipia por HPV		
	Displasia leve	NIC I	
<i>Lesión intraepitelial escamosa de grado alto (HSIL)</i>	Displasia moderada	NIC II	III
	Displasia grave	NIC III	IV
	Carcinoma in situ		
<i>Carcinoma de células escamosas</i>	Carcinoma de células escamosas	V	

Anexo 4:

Pautas para la obtención de de frotis de Papanicolaou (17).

1	La paciente debe ser instruida para que no se haga ducha vaginal ni use algún tipo de lubricante durante 24 horas antes de la obtención del frotis.
2	Las muestras citológicas deben obtenerse con un espéculo no lubricado antes del

	examen pelviano. La humidificación del espéculo con agua tibia en general es satisfactoria.
3	El cérvix debe ser totalmente visible cuando se obtiene el frotis.
4	Se deben tomar muestras del ectocérvix y el endocérvix por separado.
5	Una espátula de Ayre, de madera o de plástico, se rota con una leve presión por todo el ectocérvix.
6	El dispositivo para la muestra endocervical se inserta suavemente en el endocérvix y se rota en forma lenta realizando uno o dos giros completos.
7	El material se coloca rápidamente en un portaobjetos de vidrio con un extremo escarchado y se dispersa en forma regular. El material en el Portaobjetos se disemina en una capa delgada de modo que sea posible la interpretación microscópica. Cada muestra puede colocarse en un portaobjetos de vidrio diferente o alternativamente colocarse en un solo portaobjetos.
8	El portaobjetos se fija de inmediato para prevenir la desecación, por medio de la inmersión en una jarra con alcohol etílico al 95% y la fijación durante 15 minutos o por medio de la aplicación de aerosol, mientras se sostiene el envase por lo menos a 25 a 30 cm del portaobjetos. Los portaobjetos fijados en alcohol etílico al 95% pueden llevarse al laboratorio en el baño de alcohol o dejarse secar al aire luego de la fijación. Los frotis fijados con aerosol deben secarse antes de ser enviados al laboratorio.
9	Una vez recogida la muestra, se la rotula en forma apropiada con la identificación completa de la paciente; firmada por el médico de la paciente.

Anexo 5:

Causas de frotis de Papanicolaou anómalo (19).

1	Cáncer invasor.
2	Neoplasia cervical intraepitelial cervical.
3	Cambios atróficos.
4	Condiloma plano.
5	Inflamación, especialmente tricomoniasis y cervicitis crónica.
6	Regeneración tras lesión (metaplasia).
7	Cáncer vaginal.
8	Cáncer vulvar.
9	Cáncer del tracto genital superior (endometrio, trompa de Falopio, ovario).
10	Radioterapia previa.

Anexo 6:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-LEON

Valoración del grado endocervical en el seguimiento de pacientes postconización cervical por lesiones de alto grado.

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO
**VALORACIÓN DEL LEGRADO ENDOCERVICAL EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES POSTCONIZACIÓN CERVICAL POR LESIONES DE ALTO GRADO.**

DATOS GENERALES

Número de expediente: _____

1. Ficha: _____

Nombres y Apellidos: _____

2. Edad: _____

Dirección: _____

INDICACIÓN DEL CONO

Fecha de realización: _____

H-SIL: NIC II: _____

VPH: SI: _____

NIC III/CaCu *in situ*: _____

NO: _____

CONOBIOPSIA.

Márgenes: 1. Positivos: Endocérvix: _____ VPH: SI: _____

Exocérvix: _____ NO: _____

Ambos: _____

2. Negativos: _____

Comentario: _____

LEGRADO ENDOCERVICAL

Fecha de realización: _____

Calidad: (1) Satisfactorio (2) Insatisfactorio

Resultado: (1) Positivo (2) Negativo

Comentario: _____

FROTIS DE PAPANICOLAOU

Fecha de realización: _____

Calidad de la muestra: (1) Adecuada (2) No adecuada

Grado de lesión:

(1) Negativo para células malignas

(6) Ca. Cu. Invasor

(2) ASC-US

(7) AGC

(3) ASC-H

(8) AIS

(4) LSIL

(9) ADENOCARCINOMA

(5) HSIL

HISTERECTOMÍA:

Realizada: Si ___ (1) No ___ (2)

Fecha de realización: _____

Resultado de la biopsia: _____

Anexo 7:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA-LEON

**HOSPITAL ESCUELA OSCAR DANILO ROSALES ARGUELLO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**VALORACIÓN DEL LEGRADO ENDOCERVICAL EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES POSTCONIZACIÓN CERVICAL POR LESIONES DE ALTO GRADO.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino es una de las patologías que más muertes causas a nivel mundial entre las mujeres, la detección oportuna de las lesiones precursoras a través de la prueba de Papanicolaou ha sido una de las medidas más eficaces implementadas a lo largo de la historia de la medicina, el impacto de esta medida se ve en la reducción del número de muertes por este cáncer comparado a las estadísticas previas a la implementación de esta prueba. Nicaragua cuenta con servicios y programas dirigidos a la detección precoz de las lesiones precursoras en grupos poblacionales de riesgo.

El legrado endocervical es una prueba diagnóstica que ha sido ampliamente utilizada en el estudio de las lesiones precursoras y ha demostrado ser de gran utilidad para la toma de decisiones terapéuticas, sin embargo su uso se ha limitado a la etapa diagnóstica. Tomando como base los estudios realizados que han probado su utilidad en dicha etapa, pretendemos valorar si es de utilidad su uso durante el seguimiento de las pacientes a las que ya se les ha realizado conización cervical como método diagnóstico y/o terapéutico.

El progreso en la medicina se basa en la investigación, la cual en último término tiene que recurrir muchas veces a la realización de estudios en seres humanos, sin embargo el bienestar de los mismos debe prevalecer sobre los intereses de ciencia y la sociedad.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad del legrado endocervical en el seguimiento de las pacientes postconización cervical.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar los resultados obtenidos a través de cada uno de los métodos diagnósticos usados.
2. Establecer la utilidad que tiene este método cuando hay los resultados del cono son positivos o cercanos.
3. Determinar la significancia de la detección de lesiones cervicales mediante el legrado endocervical.

INFORMACION PARA EL SUJETO

El legrado endocervical es un método diagnóstico utilizado desde hace muchos años sobre todo por los colposcopistas como un método complementario para la toma de decisiones terapéuticas.

Para la realización del mismo se necesita tomar una muestra del cuello uterino para lo cual se necesita que la paciente se acueste en posición ginecológica y se le coloque un espéculo y luego utilizando una fina legra diseñada con este fin se toma la muestra así como también se tomará una muestra para frotis de Papanicolaou. En raras ocasiones la paciente puede presentar una molestia leve. Se le llenará la papelería correspondiente como acostumbra cuando se toma un frotis de Papanicolaou, sus exámenes serán analizados por un patólogo de este hospital. La toma de los exámenes no tardará más de 10 minutos.

POR PARTE DEL SUJETO

La participación del sujeto en este estudio es estrictamente voluntaria, pudiendo el sujeto retirarse del mismo en el momento en que lo estime conveniente o rehusarse a participar desde el inicio, sin perjuicio de los beneficios para su salud.

Su participación contribuirá en varios aspectos, a saber: 1) El mejoramiento de la calidad de atención que se brinda en los servicios hospitalarios sin incremento en el gasto público que esto podría significar. 2) En la generación de información nueva en base a la cual se pueden crear pautas de tratamientos que sean más eficaces y oportunas, al ahorrarnos un paso en la detección temprana de lesiones residuales o recurrentes. 3) El desarrollo del proceso de la investigación en el área de ciencia y tecnología de esta universidad.

Gozará de los beneficios inherentes del estudio, como sería el tener una información más precoz en beneficio de su salud que ayude en el seguimiento más óptimo de su condición particular.

Tiene derecho a tener acceso a su ficha de investigación en el momento que lo considere necesario, su participación será por un período no muy bien definido ya que depende de los hallazgos de los exámenes realizados y de los procedimientos terapéuticos que sean pertinentes para su situación particular, sin embargo se puede decir que se considerará definitivamente concluida su participación cuando se obtenga el resultado de la biopsia de la histerectomía si su caso particular tomara esta directriz.

Se compromete asistir puntualmente, con las consideraciones especificadas, a la cita establecida por parte del investigador en la fecha convenida, teniendo en consideración que su inasistencia de manera puntual así como el no cumplimiento de los requisitos para la toma de las muestras, lo excluye automáticamente del estudio.

POR PARTE DEL INVESTIGADOR

El propósito del investigador es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino y para eso deben someterse a investigación los mejores métodos para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad. Los documentos que identifiquen al sujeto serán confidenciales y dentro de lo permitido por las leyes y regulaciones pertinentes no estarán a disposición pública. Si se publicarán los resultados del estudio la identidad del sujeto se mantendrá confidencial. El sujeto será informado de manera oportuna si se dispone de información nueva que sea relevante para la participación del mismo en el estudio, así como de los resultados de los análisis practicados para que sirvan como pautas en el seguimiento de su patología. Así mismo, los datos del paciente serán utilizados solamente para los fines descritos en el protocolo de este estudio, al cual deberá apegarse de manera estricta.

La negativa del sujeto a participar en la investigación no perturbará la relación médico-paciente, ya sea que este acepte su participación y luego por decisión voluntaria decida retirarse de la misma o que desde un inicio no acepte participar del estudio.

Por cuanto

Yo: _____

Habiendo sido informada detalladamente de manera verbal y escrita sobre los propósitos, alcances, beneficios y riesgos de mi participación en el estudio, deseo por libre y espontánea voluntad participar en la investigación antes detallada.

Firmo, a los ____ días el mes de _____ del año 200 ____.

Paciente

Médico tratante

Coordinador del estudio
UNAN-León

Todo lo anterior conforme lo exige la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre Principios Éticos para Investigaciones en Seres Humanos. Ratificada en Asamblea General, Tokio 2004.

Anexo 8:

Valoración del grado endocervical en el seguimiento de pacientes postconización cervical por lesiones de alto grado.

Cálculo del valor de Kappa.

MARGENES DEL CONOBIOPSIA	LEGRADO ENDOCERVICAL		TOTAL
	Positivo	Negativo	
Positivo	3.61 (13)	(1) 10.39	14
Negativo	12.39 (3)	(45) 35.61	48
TOTAL	16	46	62

62 16

14 x $\frac{14 \times 16}{62} = 3.61$ $16 - 3.61 = 12.39$ $14 - 3.61 = 10.39$ $46 - 10.39 = 35.61$

$a+d/\text{total} = 3.61 + 35.61 / 62 = 0.632 \times 100\% = 63.2\%$

concordancia simple: 93.5%

$\text{Kappa} = \frac{93.5 - 63.2}{100 - 63.2} = \frac{30.3}{36.8} = 0.82$

Anexo 9:

Teorema de Bayes.

		Estándar de oro		Total
		Positiva	Negativa	
Prueba en estudio	Positivo	a	b	a + b
	Negativo	c	d	c + d
Total		a + c	b + d	a+b+c+d

Verdaderos positivos: a
Falsos positivos: b
Enfermos: a+c

Verdaderos negativos: d
Falsos negativos: c
Sanos: b+d

Sensibilidad: Proporción de pacientes realmente enfermos con la prueba positiva.
 $a/a+c$.

Especificidad: Proporción de pacientes realmente no enfermos con la prueba negativa.
 $d/b+d$.

Valor predictivo positivo: Probabilidad de que la enfermedad esté presente cuando se tiene un resultado positivo. $a/a+b$.

Valor predictivo negativo: Probabilidad de que la enfermedad no esté presente cuando el resultado de la prueba es negativo. $c/c+d$.