

# Archivos Médicos de Actualización en:

Medical Records of Lower Genital Tract Update

# Tracto Genital Inferior

Editorial

Comunicación Científica  
Internacional

International Scientific Communication

Artículos Originales

Original Articles

Caso Clínico

Clinical Case

Propuesta académica

Academic Proposal

Revisión Temática

Thematic Review

Mirada Cultural en TGI

Cultural Look at TGI



Harald Zur Hausen

Invitado especial de la Universidad de Guadalajara  
y Congreso Avances Recientes de los Hospitales  
Civiles de Guadalajara, Jal. México.





### Definición

La Revista "Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior", es una publicación médica científica en formato electrónico, que difunde información actualizada y consistente mediante la interconexión globalizada con instituciones, profesores expertos e investigaciones analizadas y de vanguardia, cuya dinámica profesional gira en torno al Tracto Genital Inferior (TGI)

### Objetivos:

- Difundir conocimiento médico especializado, sólido y de actualidad oportuna.
- Generar y vincular redes que filtren ideas e hipótesis científicas, favoreciendo una fluida gama en líneas de análisis e investigación en torno al TGI.
- Interacción entre los lectores y profesores participantes.
- Ofrecer un foro abierto a los colegas interesados en publicar sus investigaciones en el TGI.

### Cobertura temática:

Ciencias de la Salud en Ginecología relacionadas con el estudio del Tracto Genital Inferior e interdisciplinas.

### Cobertura pública:

Revista de difusión local, nacional y mundial a través de las siguientes páginas web:

- Hospital Civil de Guadalajara: Fray Antonio Alcalde (HCGFAA) (<http://www.hcg.udg.mx/>)  
[http://www.hcg.udg.mx/PAGs/seccionMenu\\_4.php?opcSubM4=3](http://www.hcg.udg.mx/PAGs/seccionMenu_4.php?opcSubM4=3)
- Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara  
(<http://www.cucs.udg.mx/>) [http://www.hcg.udg.mx/PAGs/seccionMenu\\_4.php?opcSubM4=3](http://www.hcg.udg.mx/PAGs/seccionMenu_4.php?opcSubM4=3)
- \* Servicio de Ginecología del HCGFAA (<http://frayantonioalcalde.blogspot.com>)
- Universidad Nacional Autónoma de México: Latindex (<http://www.latindex.unam.mx>)
- Revistas Biomédicas Latinoamericanas: Imbiomed <http://www.imbiomed.com.mx>
- Medigraphic [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com)

### La revista se dirige a:

Profesionales de la salud con enseñanza superior: de pregrado y posgrado.

Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior, Año V, No. 10, Abril 2014, es una publicación semestral editada en formato electrónico en el Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde a través del Departamento de Enseñanza e Investigación, y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Calle Hospital # 278, Col. El Retiro, Sector Hidalgo, C.P. 44280, Tel. (33) 3640-1482 y (33) 36 42 49 77, <http://www.hcg.udg.mx>, [http://www.hcg.udg.mx/Sec\\_Inicio/Rev\\_Oncologia/RevOncologia](http://www.hcg.udg.mx/Sec_Inicio/Rev_Oncologia/RevOncologia); <http://frayantonioalcalde.blogspot.com/>. Correspondencia: [dramlag@hotmail.com](mailto:dramlag@hotmail.com), [displasias\\_hcivil@live.com.mx](mailto:displasias_hcivil@live.com.mx). Editor responsable: María de Lourdes Aguilar Garay. Solicitud de la reserva de derechos al uso exclusivo (derechos de autor) (SEP) núm. 04-2009-062514572200-01 ID 14599 Número de certificado de licitud de título, aprobado: No. 04-2009-062514572200-0.

La revista: "Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior", es una publicación semestral en la especie de difusión vía computo, de distribución gratuita. **The journal "Medical Records Update in Lower Genital Tract", is published twice a year in the kind of computing via diffusion of free distribution.**

# CONTENIDO

## SECCIÓN

### 1. DIRECTORIO

### 2. EDITORIAL

*Universidad de Guadalajara.*

### 3. COMUNICACIÓN CIENTIFICA INTERNACIONAL

**Las nuevas tecnologías para mejorar la colposcopia.**

*Simon Leeson*

### 4. ARTÍCULO ORIGINAL

**Detección de los virus de papiloma humano mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y su relación con los resultados del Papanicolaou convencional y la colposcopia.**

*José Luis López Velásquez, Linda García Lima, Fernando de la Torre Rendón, Esperanza Tamariz Herrera, Juan Enrique González Becerra.*

### 5. ARTÍCULO ORIGINAL

**Correlación de resultados positivos de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del virus del papiloma humano de alto riesgo, con los resultados de la citología tradicional.**

*Carlos Mauricio Morales Cervantes, Oscar Augusto Trejo Solórzano, José Luis López Velázquez, Fernando de la Torre Rendón.*

### 6. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

**Diagnóstico y seguimiento de lesión intraepitelial de alto grado: reporte de un caso.**

*Arantza Padilla Orozco, Yurixi Milene García Nataren, Grecia Delgado Reyes, Maricela Campos Solórzano, Rosa Casco Munive*

### 7. PROPUESTA ACADÉMICA EN TRACTO ANOGENITAL

**Programa único nacional para la capacitación del colposcopista.**

*Sergio Anaya Coeto, Jorge Ojeda Ortiz, Humberto Veras Godoy, Gilberto Solorza Luna, Carlos E. Aranda Flores, Drusso Vera Gaspar.*

### 8. ARTICULO DE REVISIÓN

**Vigencia y utilidad de los índices colposcópicos.**

*Hugo Briseño Hanon.*

### 9. MIRADA CULTURAL

**Harald Zur Hausen: Conferencia magistral en el Congreso Internacional de Avances en Medicina de los Hospitales Civiles de Guadalajara.**

### 10. MIRADA CULTURAL

**Doctor Francisco Alfaro Baeza es Maestro Emérito en la Universidad de Guadalajara.**

### 11. NORMAS PARA AUTORES

# DIRECTORIO

## UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Mtro. Itzcóatl Tonatiuh Bravo Padilla

Rector General, Universidad de Guadalajara (U de G)

Dr. Dr. Jaime Federico Andrade Villanueva

Rector del Centro Universitario de Ciencias de la Salud

## HOSPITAL CIVIL de GUADALAJARA, “FRAY ANTONIO ALCALDE” (HCGFAA)

Dr. Héctor Raul Pérez Gómez

Director General: OPD Hospitales Civiles de GDL

Dr. Benjamín Becerra Rodríguez

Director AHCGFAA

Dra. Claudia Margarita Asencio Tene

Subdirector: Enseñanza e Investigación, HCGFAA

Dr. José Enrique Cabrales Vázquez

Jefe de Servicio: Oncología, HCGFAA

Dr. Francisco Alfaro Baeza

Jefe de División: Ginecología y Obstetricia: HCGFAA

Dr. Roberto Larios Casillas

Responsable: Sección Pelvis: Servicio Oncología, HCGFAA

Dra. María de Lourdes Aguilar Garay

Responsable: Clínica de Colposcopia en el Servicio de Oncología, HCGFAA

Dr. José Pedro Chávez Chávez

Responsable: Clínica de Colposcopia: del Instituto Jalisciense de Cancerología, Secretaría de Salud en Jalisco

## PROFESORES COLABORADORES en ESTE VOLUMEN

Dr. Simon Leeson .....(Reino Unido (UK))

Universidad Cadwaladr, Bangor. UK.

Dr. Sergio Anaya Coeto.....México, Mex.

Facultad de Medicina Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Dr. Oscar Augusto Trejo Solorzano.....México, Méx.

HR Lic. Adolfo López ateos, ISSSTE, Cd. de México

Dr. José Luis López Velásquez.....México, Mex.

HR Lic. Adolfo López ateos, ISSSTE, Cd. de México

Dr. Carlos Mauricio Morales Cervantes.....(México, Méx)

HR Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Cd. de México

Dra. Arantza Padilla Orozco..... (México, Méx)

Clínica Universitaria de Salud Integral (CUSI), Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala, UNAM.

Dr. Hugo Briseño Hanon.. ....(Guadalajara, Jal. México)

Unidad de colposcopia, Hospital General de Zapopan.

## CONSEJO EDITORIAL

Dr. José Enrique Cabrales Vázquez

Jefe: Servicio Oncología, HCFAA

Dr. Roberto Larios Casillas

Responsable: Sección Pelvis/Oncología/HCFAA

Dr. Francisco Alfaro Baeza

Jefe de División: Ginecología y Obstetricia, HCGFAA

Dr. Virgilio Valladares García

Jefe, Servicio Ginecología HCFAA

Dr. Arnoldo Guzmán Martínez

Jefe, Servicio Obstetricia, HCGFAA

Dr. Gabino de Jesús Vaca Carabal

Jefe, Servicio Endoscopía Ginecológica, HCGFAA

Dra. Ma. de la Merced Ayala Castellanos

Coordinador General Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior (CPTGI), U de G

Dr. José Pedro Chávez Chávez

Profesor Titular Diplomado CPTGI, U de G

Dra. María de Lourdes Aguilar Garay

Responsable Sección Colposcopia, Servicio de Oncología HCGFAA.

## EDITOR FUNDADOR

Dra. Ma. de Lourdes Aguilar Garay

## COORDINACIÓN CIENTÍFICA

Dra. Ma. De Lourdes Aguilar Garay

Dr. José Pedro Chávez Chávez

## REVISIÓN, TRADUCCION Y ACABADO

Dra. Ma. De Lourdes Aguilar Garay

Dr. José Pedro Chávez Chávez

Dr. Alejandro Acosta Aguilar (Hospital Juan I. Menchaca)

Lic. José Guadalupe Cervantes López

Comunicación Social e Informática HCGFAA..



# Editorial

## Entrega Universidad de Guadalajara “Doctor Honoris Causa” al científico Harald Zur Hausen

**“Por sus investigaciones y aportes a la salud pública”**

Para el año 2020 es posible que pueda haber un impacto real de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) como medida para prevenir el cáncer del cuello uterino, dijo el doctor Harald Zur Hausen, tras recibir el título de Doctor *Honoris causa* por la Universidad de Guadalajara, y quien explicó que hace poco fueron desarrolladas las inmunizaciones y tales males duran muchos años en desarrollarse.

Sobre las críticas, e incluso oposición a la vacuna, hizo hincapié en que es “segura”, ya que se ha inoculado en más de 700 mil mujeres; como cualquier otra vacuna tiene eventos adversos, pero solo se ha dado un caso en 100 mil, y añadió que un mecanismo de prevención sería aplicarla a las niñas, lo que permitiría ver el impacto en las neoplasias.

El pasado jueves 27 por la tarde, en el paraninfo Enrique Díaz de León, el Rector General de la UdeG, maestro Itzcóatl Tonatiuh Bravo Padilla, entregó el título y una medalla al científico por su contribución a la salud pública, sus indagaciones sobre el origen del cáncer y las infecciones virales, así como su trayectoria docente, ante el aplauso nutrido de los asistentes.

El médico, nacido en marzo de 1936 en Alemania y quien recibiera el Premio Nobel de Medicina en 2008 –junto con Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier–, tiene 27 títulos de doctor *Honoris causa*; manifestó asimismo sentirse contento y agradecido por esta distinción que le otorga la UdeG.

Comentó que es la primera vez que visita Guadalajara, y es una “ocasión memorable”. Apuntó que hay una gran cantidad de cáncer que puede tener relación con enfermedades infecciosas, e indicó que para ganar un premio Nobel se requiere un “grado de testarudez”, de “trabajar un proyecto”, de tener un “pensamiento crítico”, de “trabajar duro” y en equipo.



## Comunicación Científica Internacional

# Las nuevas tecnologías para mejorar la colposcopia

Simon Leeson\*, \*\*.



\* Consultant Gynaecologist and Oncologist, Honorary Senior Lecturer  
Betsi Cadwaladr University Health Board  
Department of Obstetrics and Gynaecology  
Penrhosgarnedd  
Bangor, UK LL31 9RL  
Tel 00 44 1248 384954  
Fax 00 44 1248 384273  
Email [simon.leeson@wales.nhs.uk](mailto:simon.leeson@wales.nhs.uk)

### \*\* Antecedentes académicos

El Dr. Simon Leeson es:

- Secretario de la Federación Europea de Colposcopia (EFC).
- Ex-presidente del Comité de Educación de la EFC.
- Profesor certificador de la Calidad en colposcopia para Gales.
- Representante de la Garantía de la Calidad en Colposcopia en el Grupo Nacional del Programa de Cribado NHS cervical.
- Co-editor de las directrices nacionales en colposcopia en el Reino Unido (2010).
- Secretario de la Sociedad del Cáncer Ginecológico Británico (BGCS) y Presidente del Comité de Tecnología de la Información BGCS. Ha desarrollado una base de datos en línea para la formación de colposcopia que se utiliza en el Reino Unido, con la asistencia y presidido de numerosos cursos de colposcopia en Europa. Ha publicado ampliamente en oncología ginecológica y colposcopia. Sus intereses de investigación actuales son de seguimiento en el cáncer ginecológico, la enseñanza de colposcopia y las nuevas tecnologías en colposcopia.

Fuentes de financiamiento: ninguno. Conflicto de intereses: ninguno.

## RESUMEN

La colposcopia tiene una sensibilidad pobre para detectar anomalías precancerosas del cérvix. Estas anomalías se volverán menos comunes después de que se agreguen a las niñas vacunadas contra el VPH a la población estudiada. Sin embargo los tamizajes para VPH resultarán de mayor referencia para colposcopia. Ambos cambios en los programas de estudio (tamizaje) reducirán la incidencia de NIC de alto grado y cáncer cervical, así como la prevalencia de NIC de alto grado presentada al colposcopista. Como consecuencia, la realización de la colposcopia diagnóstica tradicional será puesta a prueba. Esta revisión pretende discutir tecnologías vanguardistas que actualmente están disponibles como una alternativa, o como una adición, a la colposcopia y podrían ser útiles para mejorar la asesoría colposcopica de las anomalías cervicales precancerosas.

## Puntos Clave

- La vacuna para el VPH y el tamizaje para VPH significarán más referencias a centros de colposcopia pero menos lesiones tipo NIC de alto grado
- La colposcopia tiene una baja sensibilidad para detectar lesiones tipo NIC de alto grado
- Las tecnologías alternativas pueden ofrecer mejor función diagnóstica y algunas están disponibles para uso en los centros de tamizaje de bajos recursos

## Palabras Clave

Colposcopia, detección temprana de cáncer

## ABSTRACT

Colposcopy has a poor sensitivity to detect precancerous abnormalities of the cervix. These abnormalities will become less common after HPV vaccinated girls enter the screened population. However HPV-based screening is likely to result in more colposcopic referrals. Both these changes to cervical screening programmes will reduce the incidence of high grade CIN and cervical cancer as well as the prevalence of high grade CIN presenting to the colposcopist. As a consequence the diagnostic performance of conventional colposcopy will be further challenged. This review aims to discuss leading technologies which are currently available as an alternative or in addition to colposcopy and may serve to improve the current colposcopic assessment of precancerous cervical abnormalities.

## Key Points

- HPV vaccination and HPV-based screening will mean more colposcopy referrals but less high grade CIN
- Colposcopy has a low sensitivity to detect high grade CIN
- Alternative technologies may offer better diagnostic performance and some are available for use in the low resource screening setting.

## Keywords

Colposcopy, early detection of cancer

## INTRODUCCIÓN

El trabajo pionero de Hans Hinselmann y George Papanicolaou abrieron el camino hacia un programa de tamizaje para cáncer. Inicialmente, la colposcopia de Hinselmann y la citología exfoliativa de Papanicolaou fueron los favoritos por diferentes servicios regionales o nacionales de tamizaje. Sin embargo las cifras de mortalidad por cáncer no mejoraron hasta que Escandinavia, Europa del Este y Norteamérica introdujeron servicios de tamizaje organizados capaces de detectar y tratar efectivamente lesiones cervicales precancerosas antes de que progresaran a enfermedad invasiva. El éxito del programa de tamizaje cervical del Servicio Nacional de

común en Reino Unido. En 2010 había 2851 nuevos casos diagnosticados, que significaban el 2% de todos los cánceres en las mujeres, convirtiéndolo en el tipo de cáncer número 12 en todas las mujeres de Reino Unido (Cancer Research UK, 2014). Sin embargo, permanece como el tipo de cáncer más común entre las mujeres menores de 35 años en el Reino Unido, con cerca de 700 casos diagnosticados anualmente (NICE, 2012).

La realización de un examen depende de la prevalencia del parámetro que está siendo examinado. La rareza de un cáncer cervical en los programas modernos de tamizaje cervical podría hacer el diagnóstico de cáncer cervical y precáncer más difícil por las limitaciones diagnósticas de la asesoría colposcópica actual.

La colposcopia usa de manera convencional un microscopio binocular de bajo poder, lo cual provee una magnificación tridimensional de 6 a 40 aumentos. Las áreas de anormalidad precancerosa o cáncer cervical microinvasivo (neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o mayor: NIC 2+) pueden ser identificadas con el uso de ácido acético y yodo a medida que la superficie se tiñe al aplicarla en el cérvix. Las mujeres son referidas a colposcopia si tienen alguna citología cervical anormal. La colposcopia también puede ser solicitada si se sospecha cáncer cervical debido a sangrado sospechoso o apariencia anormal del cérvix.

## EL ENTORNO FUTURO DE LA COLPOSCOPÍA

Se espera que la incidencia de cáncer cervical decline en el mundo en desarrollo en respuesta a la implementación de la vacunación contra el Virus de Papiloma Humano, y al tamizaje basado en VPH.

Existe evidencia de que la vacunación ya está reduciendo la incidencia de NIC de alto grado a los 3 años de haber iniciado el programa de vacunación contra VPH basado en la población en Australia (Brotherton et al, 2013) y de citología de alto grado en los 4 años del estudio de Vacunas de Costa Rica (Rodríguez, et al 2013). La tasa de vacunación de tres dosis varía entre el 86 y el 73 % en Inglaterra y Gales (Department of Health , 2013; Departamento de Salud Pública de Gales, 2013 ) disminuyendo a menos del 50 % para las de 14 a 18 años de edad (Department of Health 2010; Pública Salud País de Gales, 2010 ).

En Escocia y Gales las mujeres vacunadas mayores han sido invitados para el cribado desde 2010. Las tasas de participación en un programa de 3 dosis completas parece ser particularmente elevadas para la vacunación en los estados donde hay programas de cribado cervical oportunos (Davies, comunicación personal), organizado o altamente compatibles.

No obstante, en 2010 estaban disponibles los datos de sólo siete países europeos, y la tasa de vacunación de tres dosis se redujo a 30 % o menos para Francia, Luxemburgo y Noruega. Las tasas más altas, sin embargo, se observaron en las cohortes más jóvenes vacunadas ( Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades, 2012 ) . Durante la próxima generación los médicos generales, las enfermeras practicantes y

ginecólogos Junior no verán muchos casos de cáncer de cuello uterino abierto y los colposcopistas tendrán experiencia limitada en el diagnóstico de microinvasión o enfermedad clínica invasiva precoz.

Las consecuencias de la vacunación sobre la práctica colposcópica son difíciles de determinar con claridad. Los tipos de VPH 16 y 18 parecen ser responsables de la mayoría de las lesiones NIC3 ( Kjaer et al, 2008 ).

La incidencia de cáncer y la necesidad de tratamiento para CIN se puede reducir por lo menos 50 % si hay administración de la vacuna de al menos 80 % de la población elegible ( Cuzick et al , 2010 ) .

Varios informes han demostrado que la sensibilidad de la citología cervical para detectar NIC de alto grado parece ser consistentemente más pobre que la prueba del VPH en un contexto de cribado . Koliopoulos et al . (2006) resumieron estos resultados en un meta -análisis de 25 estudios y reportaron una sensibilidad combinada de la prueba de Captura de Híbridos para VPH para detectar NIC2 + de 90,0 % en comparación con la citología (umbral de células escamosas atípicas de significado indeterminado: ASC-US ) de 72,7 % . Más referencias de colposcopia podrían anticiparse con un tasa de cribado para VPH positiva arriba del 16 % ( Muñoz et al, 2003 ; Arbyn et al, 2009 ; Howell -Jones et al, 2010 ; Katki et al, 2011 ) . Esto representa aproximadamente el doble de la tasa de derivación a colposcopia para el cribado de citología actual ( Schiffman et al, 2011 ).

La tasa de Gales es actualmente del 2,8% para el cribado basado en la citología por ronda de selección de los datos de 2012/13 ( Screening cervical Gales, 2014 ). Un informe posterior a la aplicación del programa de detección de VPH en Italia reveló que un 11,4% (31/ 272) de las referencias de colposcopia con un diagnóstico de NIC2 + presentaron un siguiente control con citología con ASC-US o peor ( Zorzi et al, 2013) y es menos de un cuarto de la observada para el cribado de la citología basada en el Reino Unido ( screening cervical Gales, 2014 ) . Una baja prevalencia como ésta de NIC2 + en la población de pacientes referidas a colposcopia puede comprometer el diagnóstico colposcópico de NIC de alto grado. Los casos con tipificación del VPH y otros biomarcadores aún pueden refinar la práctica de la referencia, pero el impacto de las

modificaciones sobre los resultados de la colposcopia no es claro en la actualidad.

La interpretación de una NIC de alto grado en la colposcopia puede que no sea una característica de alto grado sino de tipo de VPH y, en particular, puede ser una característica del HPV 16. Esto puede tener implicaciones en una población ya vacunada donde la incidencia del VPH tipo 16 ó 18 CIN debe ser extremadamente rara.

Veinte colposcopistas expertos revisaron imágenes del Estudio Triage de ASC-US y Bajo Grado (ALTS) tras la aplicación de ácido acético. Existió más acuerdo en si las lesiones fueron VPH 16 relacionada y no de grado NIC. Las apariencias visuales pueden ser atribuidas a infección por VPH 16 y no del grado de NIC (Jerónimo et al, 2007). En un estudio que examinaba la imagenpectral dinámica DySIS en 177 mujeres remitidas para colposcopia, los colposcopistas eran más propensos a hacer una biopsia de lesiones positivas para VPH 16 lesiones que las no VPH 16, a pesar de no ser conscientes de la condición del VPH ( 88,1 % versus 72,5 %). Aunque este efecto no fue estadísticamente significativo ( $p = 0,066$ ), era independiente del tamaño de la lesión. Los autores sugirieron que esto puede haber sido debido a la mayor acetorreactividad que fue detectado por la imagenpectral dinámica (Zaal et al, 2012). Como consecuencia de la evolución de los programas, más colposcopias y menos NIC2+ significarán que el valor predictivo positivo (VPP) y la sensibilidad de la colposcopia para predecir la enfermedad de alto grado están propensas a disminuir en los próximos 20 años.

## ENTORNO ACTUAL DE LA COLPOSCOPIA

Aunque la eficacia diagnóstica de la colposcopia podría empeorar en el futuro, hoy enfrenta un reto. Los estudios recientes reportan una sensibilidad del 49 al 61% para detectar NIC de alto grado (Pretorius et al, 2004; Jeronimo y Schiffman, 2006; Bekker et al, 2009; Soutter et al, 2009; Louwers et al, 2011, Zaal et al, 2012). Los sistemas de clasificación publicados como el índice de Reid tienden a tener menor sensibilidad aunque sean utilizados por colposcopistas expertos (Ferris et al, 2006; Martin-Hirsch, 2013). La eficacia diagnóstica puede depender del número de biopsias tomadas y no de quien las tome (Pretorius et al, 2004; Gage et al, 2006). El método actual de examinar el cérvix para determinar la extensión de la anormalidad, y si se necesita tratamiento, tiende a considerarse

variable según el observador para la interpretación de los resultados, particularmente para lesiones de bajo grado (Soutter, 2009). Gage et al (2006) encontraron que 33% de los NIC 3+ fueron omitidos en la colposcopia inicial en el estudio ALTS. Esto podría ser porque el método actual de vigilancia colposcopica se basa en un examen visual del cérvix y por lo tanto es subjetivo por naturaleza. Una tecnología que pueda mejorar la eficacia diagnóstica del cáncer cervical claramente tiene el potencial de impacto en las siguientes tomas de decisiones del tratamiento y en la mejora de los resultados de las pacientes.

Una práctica colposcópica eficaz se basa en la formación con evaluación de desempeño colposcópico (Leeson et al, 2013). El apego a los principios colposcopicos actuales de identificación de la extensión de la zona de transformación, la obtención de biopsias de las zonas de anormalidad, la escisión de una zona de transformación que no se visualiza completa en la presencia de la citología de referencia de alto grado y teniendo práctica de calidad asegurada debe evitar una disminución en la sensibilidad de la colposcopia para la detección de NIC de grado alto, incluso con la introducción del tamizaje de VPH. Sin embargo, la tecnología óptica básica no ha sido modificada desde el diseño original de Hinselmann hace casi un siglo. Las tecnologías adicionales deben ser considerados para ayudar a la próxima generación de colposcopistas.

## LOS FUTUROS AVANCES EN LA EVALUACIÓN COLPOSCÓPICA

Hay una posibilidad de mejorar en la subjetividad de la colposcopia usando biosensores ópticos o eléctricos que midan la apariencia alterada o la firma eléctrica del tejido displásico en comparación con el epitelio cervical normal. Los dispositivos eléctricos deben ponerse en contacto con el epitelio huespéd y de esta manera la evaluación visual de modo simultáneo no es posible. Para estos dispositivos también se requiere colposcopia convencional para hacer un mapa la extensión de cualquier lesión, pero también podría utilizarse en un contexto de cribado. Los dispositivos ópticos reemplazan la colposcopia convencional. Se discute el DySIS dispositivo óptico y los dispositivos de contacto Zedscan, LuViva, Nirisand y TruScreen.

## DySIS

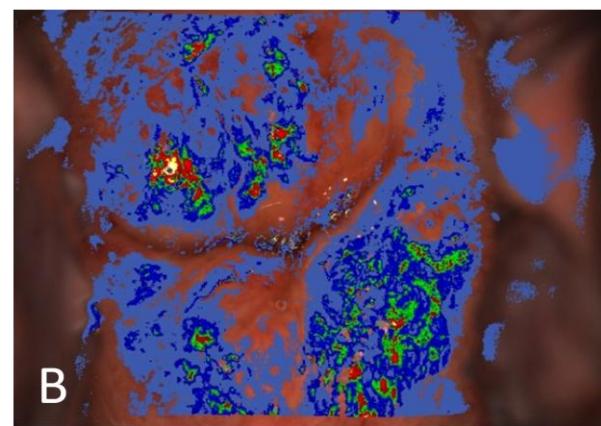
DySIS ( DySIS Medical Ltd , Livingston ) es un colposcopio de vídeo digital que también utiliza la tecnología de imagen espectral dinámica propia para medir la velocidad , el alcance y la duración de la acotorreactividad del epitelio cervical y proporciona una guía para el colposcopista para el sitio de una posible biopsia (ver fig. 1).



**Figura 1: DySIS videocolposcopio digital.**

Por lo tanto, DySIS reemplaza el colposcopio convencional y no se requiere ninguna colposcopía. El mapa dinámico ( DySISmap ) producido se superpone sobre una imagen en color en vivo del cuello uterino para ayudar al médico a determinar la presencia y grado de cualquier lesión y ayudar en la selección del sitio de la biopsia (Ver Fig. 2).

El colposcopio digital de DySIS consiste en un cabezal óptico monocular con un diodo emisor de luz para la iluminación uniforme, y la óptica de aumento acoplado a una cámara digital para la captura de imágenes. También incluye un ordenador y un monitor de pantalla táctil para una imagen y visualización de datos. Cuenta con una base de datos integrada para la grabación de toda la información del paciente, las imágenes y los hallazgos colposcópicos . Se requiere un espéculo de un solo uso para DySIS que difiere de los espéculos estándar utilizado en la colposcopia en que tiene un eje adicional que se conecta a la cabeza óptica .



**Figura 2: DySISmap (imagen A) superpuesta a la imagen en el cuello uterino tras la aplicación de ácido acético (imagen B). Posibles áreas para biopsia de zona zonas rojas, amarillas y blancas.**

La duración del examen que incluye una colposcopia es menos de 15 minutos y, probablemente, se agregan aproximadamente tres a cuatro minutos a un examen colposcópico estándar. Se afirma que los nuevos usuarios pueden ser entrenados en el uso de DySIS , y en la interpretación de la DySISmap en 2 a 4 horas. Varios estudios con colposcopia asistida con DysIS han mostrado resultados prometedores ( Balas, 2001 ; Soutter et al, 2009 ) . Ambos estudios clínicos del colposcopio DySIS ( Soutter et al, 2009 ; Louwers et al, 2011 ) encontraron una mayor sensibilidad estadísticamente significativa para la identificación de NIC 2 + con DySIS comparado con colposcopia convencional. En ambos estudios todas las mujeres tenían biopsias para minimizar el sesgo de verificación. El primer estudio fue realizado en tres clínicas de colposcopia e incluyó 308 mujeres. Todos los pacientes fueron evaluados por dos colposcopistas en paralelo , uno evaluó a los pacientes sobre la base de la colposcopia convencional y el otro por la lectura de la DySISmap . Sin embargo Soutter et al (2009 )

tuvieron dos pantallas en las que la colposcopia estándar fue proyectado en la pantalla de colposcopia para el brazo estándar, mientras que la colposcopia usando DySIS adicional con el DySISmap se interpreta utilizando el monitor DySIS

La sensibilidad para la detección de NIC2 + fue del 79% (IC del 95% [ IC]: 68-88 ) para DySIS y el 49% (IC 95 % 37-61 ) para una colposcopia estándar. DySIS detectó 63 % más casos de NIC2 + que con la colposcopia convencional. El VPP para detectar NIC2 + para DySIS fue del 50% y para una colposcopia convencional fue del 58 %. El segundo estudio se realizó en tres clínicas en Holanda e incluyó 183 pacientes por protocolo. En este estudio se utilizó el DySISmap de manera progresiva con un colposcopista por paciente después de la colposcopia convencional, lo que reflejaba la práctica clínica más de cerca. Louwers et al (2011) reportaron una sensibilidad de la colposcopia DySIS del 79% ( IC 95 % 70-88 ), en comparación con el 55% (IC 95 % 44-65 ) para una colposcopia convencional sola . La especificidad fue inferior con colposcopia DySIS de 77 % (IC 95 % 69-86), en comparación con el 85 % (IC 95 % 77-92) para una colposcopia convencional. Cuando el DySISmap era considerado una parte del examen junto con todos los demás criterios colposcópicos (como sucedería en la práctica normal) la sensibilidad para detectar lesiones de alto grado alcanzó el 88 %. Los PPVs para DySIS y colposcopia convencional eran del 76%. Al mirar los resultados de las 239 de la intención de tratar de los pacientes de toda la población de estudio la sensibilidad para NIC2 + fue de 65% para una colposcopia DySIS y el 52% para la colposcopia convencional.

Las mujeres mencionadas con citología de grado bajo tienen más probabilidades de ser gestionados sobre la base de los resultados de colposcopia sobre las mujeres con citología de alto grado que son más propensos a tener biopsias con menos resultados colposcópicos significativos. El rendimiento de DySIS en la evaluación de anomalías citológicas de bajo grado puede producir una mayor sensibilidad diferencial para la detección de NIC2 + que con colposcopia convencional, pero los resultados de las investigaciones preliminares no han sido publicados.

A pesar de algunas cuestiones en la práctica que pueden limitar la visualización de NIC potencial (como sangre excesiva o moco que dificultan una

visión completa de la zona de transformación) parece que DySIS puede tener un futuro en el cribado cervical. De hecho, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) encargó un estudio de salud-economía independiente y luego publicó una recomendación de que DySIS es un método rentable para la evaluación del cuello uterino y las unidades de colposcopia deben considerar la sustitución de colposcopios con DySIS a pesar del tiempo de examen ligeramente extendida y costos en la adquisición de la tecnología (NICE , 2012).

## ZEDSCAN

ZedscanTM (Zilico Ltd., Manchester) es un espectroscopio de impedancia eléctrica que requiere el contacto directo con el cuello uterino para proporcionar una evaluación objetiva del perfil de impedancia del epitelio cervical en el punto de medición para guiar al médico sobre el sitio de cualquier biopsia colposcópica (ver figura 3).

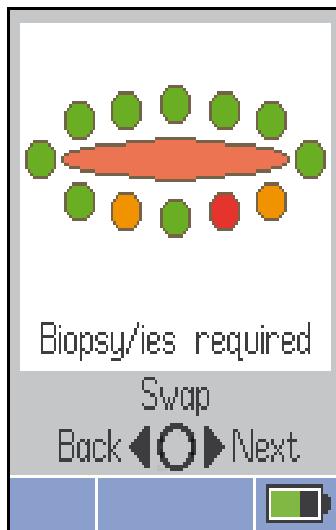


Figura 3: Zedscan espectroscopio impedancia eléctrica y el soporte.

La Espectrometría de impedancia eléctrica (EIS) se puede utilizar para diferenciar entre diferentes tipos de tejidos. La Impedancia puede ser alterada por los espacios intracelulares y extracelulares y la capacitancia de las membranas celulares. El dispositivo Zedscan EIS es un instrumento de mano con una punta de diámetro de 5,5 mm que se coloca en el cuello uterino y un minuto de corriente eléctrica pasa entre dos electrodos en la punta. El examen Zedscan se realiza después de la aplicación de ácido acético, pero antes de la colposcopia.

Se toman diez mediciones EIS de la unión escamoso-cilíndrica que requieren cada uno menos de un segundo. Se hacen dos tomas más , una desde la parte anterior y el otro del labio

posterior del cuello del útero (ver fig. 4). Los espectros de EIS se comparan con los ya conocidos del epitelio escamoso y cilíndrico normal, metaplasia inmadura y NIC de alto grado. La competencia en el uso de Zedscan se afirma después de 20 exámenes.



**Figura 4:** Mapa Zedscan Identifica áreas de biopsia (rojo / naranja)

Zedscan proporciona al colposcopista datos adicionales para mejorar potencialmente el rendimiento diagnóstico. Tidy y col. (2013) calcularon un índice de probabilidad combinada, y la opinión de la colposcopia Zedscan utilizada con colposcopia para predecir NIC de alto grado. Se examinaron 474 mujeres y dependiendo de los puntos de referencia de los que fueron elegidas Zedscan aumentó el PPV con sensibilidad equivalente a colposcopia de 54 % ( IC 95 % 45-62 ) a 67 % para la predicción de NIC de alto grado de CIN (  $p = 0,0006$  ). Si la especificidad se fija como con la colposcopia, la sensibilidad Zedscan para NIC2 + se incrementó de 89 % (IC 95 % 80-94 ) a 97 % (  $p = 0,006$  ). Un permiso de corte variable mejora la sensibilidad o especificidad. Un aumento de PPV sería útil en un escenario clínico de seleccionar y tratar. Las biopsias no fueron tomados en 10 de 196 sujetos donde no se sospechaba ninguna anomalía clara (que refleja la práctica clínica en el Reino Unido) . Esto puede haber dado lugar a una ligera sobre estimación de la sensibilidad.

No obstante, la conclusión fue que Zedscan mejoró el rendimiento clínico de la colposcopia y podría

conducir a una menor intervención. Zedscan aún no ha sido evaluada por el NICE.

### LuViva

LuViva Scan avanzado Cervical (Terapéutica guiada, Norcross ) utiliza hiperespectroscopía multimodal ( MHS ) , es fácil de realizar y proporciona un resultado objetivo inmediato , sin necesidad de una biopsia de tejido (ver figura 5).



**Figura 5:** unidad portátil LuViva avanzada: Mano cervical de la exploración (detalles figura 6) y el monitor.

Una sonda de contacto de diámetro grande está montado sobre un espéculo vaginal (ver figura 6).

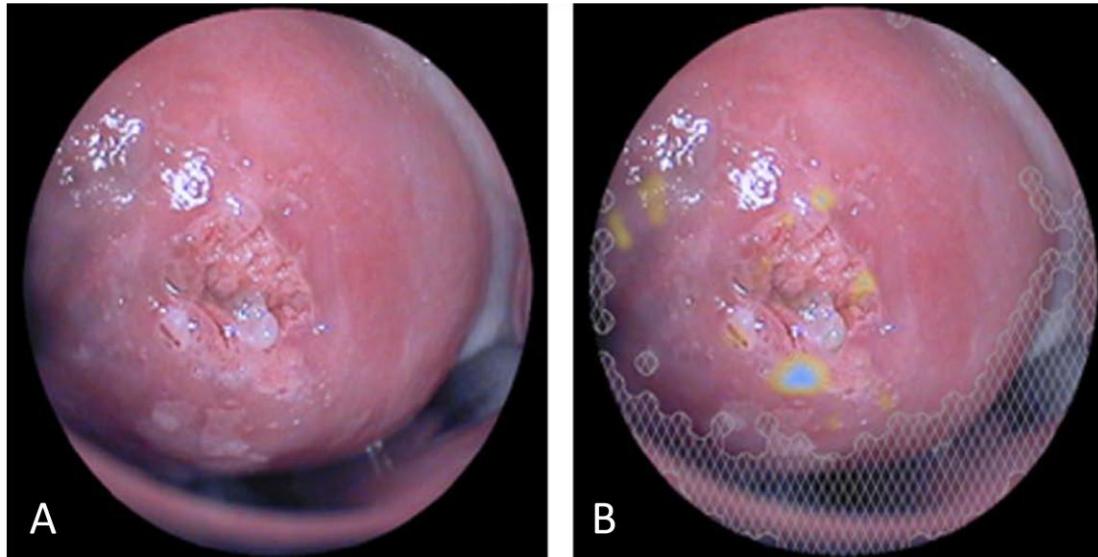


**Figura 6:** Sonda de contacto LuViva y la unidad de mano.

Está diseñado para ser utilizado sin la aplicación de ácido acético. La sonda está conectada a una fuente de luz y una cámara para la detección de la luz emitida y reflejada. Los epitelios con diferentes características de densidad nuclear, el grosor y la

neovascularización proporcionan una firma de reflectancia diferente en comparación con el epitelio normal que se puede medir. La espectroscopía de fluorescencia puede identificar alteraciones metabólicas en el tejido displásico.

Todas las mediciones se realizan en alrededor de un minuto (ver figura 7) y la experiencia suficiente para utilizar el dispositivo se puede obtener de dos a tres usos.



**Figura 7. Imágenes con LuViva:** A. Colposcopia con ácido acético. B. Espectroscopía óptica: área demostrando enfermedad de alto grado (zona azul)

Un estudio inicial de 111 mujeres que se presentan para la colposcopia de forma consecutiva informó que la sensibilidad de un dispositivo de MHS para la detección de NIC2+ se incrementó de 72 % con la citología convencional en el momento de la colposcopia a 97 % para una especificidad emparejada de 70 % por un umbral ajustado para la detección de anormalidad por el dispositivo de MHS (Ferris et al, 2001). Una mejora similar en la sensibilidad fue vista con un corte de NIC1+ Winter y Sternfield. (2012; inédito) comparó los resultados de MHS (LuViva), usado en combinación con un test de VPH de 1.607 mujeres en riesgo para la neoplasia de cuello uterino referidas para la colposcopia y biopsia con el actual estándar de tratamiento.

Se analizaron los datos de 1.330 mujeres referidas con citología anormal de bajo grado (excluidas las mujeres no evaluables y pacientes con citología de alto grado), incluyendo 194 con NIC2+.

Las pruebas de LuViva y test de HPV arrojaron tanto una sensibilidad como un valor predictivo negativo de 99 % que fueron superiores a medirlas separadas. Debido a la muy baja probabilidad de

un falso negativo, los autores afirman que la aplicación efectiva de LuViva en los manejos actuales podría reducir de manera segura el número de colposcopias innecesarias en un 33 %.

Para LuViva sin la prueba del VPH en la misma población de estudio, la sensibilidad para detectar NIC2+ fue 91,3 % y la especificidad fue del 38,9 %. Esta realización de la prueba fue similar si se excluían las referencias citológicas de alto grado (Twiggs et al, 2013). Por desgracia, la realización

de los controles de colposcopia convencional adjuntas no se ha publicado. Dos años de seguimiento de datos del mismo estudio, recogido por un subgrupo de 804 mujeres, identificó 67 mujeres con NIC2+ intervalo diagnosticados en el inicio como normal o NIC1. Sin embargo, LuViva identificó 60 de ellos (89,6 %) como positivos para NIC2+ antes de la confirmación histológica durante el período de seguimiento.

El uso de LuViva dentro de un algoritmo de manejo del paciente que incluye la prueba del VPH podría aumentar el diagnóstico de NIC2+ en la población de mujeres remitidas a colposcopia y biopsia.

Flores, et al. (2012; inédito) LuViva investigó en una población de pacientes considerados comparables en un contexto de cribado, aunque el 78% de la población tenía NIC2 + en la biopsia.

Al modificar el comportamiento espectroscópico una sensibilidad de aproximadamente 60 % y una especificidad del 88% correspondiente se lograron. Esto se compara favorablemente con el rendimiento de la citología, que tenía una sensibilidad más baja (20-35 %) pero mayor especificidad (90-95 %). Los autores sugieren razonablemente que una nueva evaluación en un contexto de cribado genuino sería lo ideal.

LuViva puede proporcionar un resultado objetivo inmediato en el punto de atención, por lo que la administración puede tener lugar sin demora y sin pérdida de seguimiento. Aunque originalmente evaluado como un triage para colposcopia, LuViva muestra potencial para una aplicación de detección, especialmente en las comunidades que no tienen programa de detección establecido actualmente en el lugar, pero los datos de la evaluación de su eficacia en este ajuste es insuficiente.

## NIRIS

El sistema de imágenes Niris ( Imalux Corporation, Cleveland ) utiliza una técnica llamada tomografía de coherencia óptica que se utiliza en oftalmología.

Niris visualiza la microestructura del tejido de manera similar a una ecografía a una profundidad de 2,5 mm y una resolución espacial de aproximadamente 10-20 micrómetros acercándose a la resolución de la histopatología.

Pequeñas alteraciones en la refracción entre las estructuras intracelulares tales como los núcleos de células pueden ser detectadas y medidas.

Niris emplea luz infrarroja cercana, tiene la capacidad de analizar los datos de imágenes en tiempo real y en el lugar de atención, es portátil y fácil de usar con una formación mínima.

Incluye una consola de gestión de la imagen y de la estación de acoplamiento y una sonda óptica flexible de 2,5 mm de diámetro (ver figura 8).

La consola contiene un diodo súper luminiscente proporcionando luz casi infrarroja, que se dirige

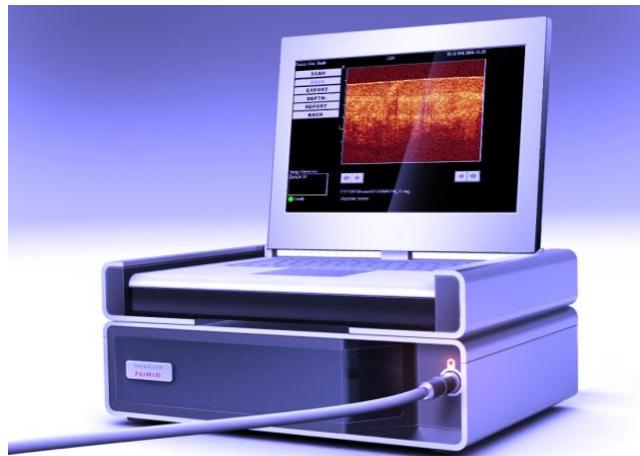


Figura 8. Niris consola de administración de imágenes y soporte.

desde la consola a través de fibra óptica de la sonda en el cuello uterino.

La luz es retrodispersada desde el epitelio cervical, recogida por la sonda y se combina con una señal de referencia interna, para producir una imagen de alta resolución de la microestructura del tejido superficial.

Las sondas tienen una vida limitada de aproximadamente 200 procedimientos de pacientes y pueden ser procesados para su reutilización.

El entrenamiento durante unas dos horas sería suficiente para ser competente en su uso.

El procedimiento dura aproximadamente dos minutos y también se necesita una colposcopia convencional al usar Niris.

Dos estudios sobre el sistema de imágenes Niris mostraron resultados decepcionantes (Escobar et al, 2006; Liu et al, 2010).

El primer estudio de 212 mujeres usaron Niris en un nivel bajo de recursos y en la clínica de colposcopia y en los dos ámbitos encontró que Niris tiene especificidad mejorada para la exclusión de NIC2 +, pero la sensibilidad fue más pobre que para la inspección visual con ácido acético (IVAA) por sí sola . Los autores concluyeron que esta técnica podría ser utilizada en un nivel bajo de recursos después de IVAA .

El segundo reclutó 299 mujeres con citología cervical anormal o pruebas positivas de HPV de

alto riesgo y Niris tuvo una sensibilidad reducida pero tenía una mayor especificidad para la detección de NIC2 + cuando se combina con colposcopia convencional.

Otro estudio de 120 mujeres que se refiere al desempeño Colposcopico de comparación entre dos colposcopistas, no tenía grupo control (Gallwas et al, 2011). Este estudio informó que Niris era muy sensible en la detección de NIC2 +. Según NICE (2012), la evidencia actual es insuficiente para determinar si el sistema de imágenes Niris es una opción rentable para añadirlo en la colposcopia para examinar el cuello del útero en las mujeres remitidas para colposcopia.

## TRUSCREEN

A pesar de TruScreen ( Polartechnics Ltd , Sídney ) que es un dispositivo óptico y eléctrico híbrido, se utiliza en contacto con el cuello uterino . Al igual que con todos los otros dispositivos de contacto un resultado inmediato está disponible a partir de las lecturas tomadas en varios puntos en el cuello uterino. Una cabeza de 5 mm cubierto por una vaina desechable se coloca en contacto con varios puntos en el cuello uterino (ver figura 9).



Figura 9. Figura 9: Sonda TruScreen y la unidad base.

TruScreen no requiere la aplicación previa de ácido acético y el procedimiento tarda aproximadamente un minuto en completarse.

Curvas de caída eléctricas miden características similares a Zedscan pero combina esta información de la luz reflejada y dispersa.

Un estudio de 651 mujeres de un contexto de cribado y de la consulta de colposcopia encontró

una sensibilidad mejorada para la detección de NIC 1 + en comparación con la citología en el contexto de cribado ( 67 % vs 45 % ), pero con una pérdida de especificidad ( Singer et al , 2003 ) . No hubo sensibilidad mejorada para la detección de NIC 2 + en el ajuste de la colposcopia . Menos de 20 % de los pacientes tenían biopsias en este estudio.

## CONCLUSIÓN

La precisión diagnóstica de la colposcopia necesita mejorar. Sin el uso de la nueva tecnología podría deteriorarse en el futuro a medida que la NIC de alto grado se vuelve menos frecuente dentro de la población de los casos referidos para evaluación colposcópica.

La prueba del VPH se está introduciendo en el programa de cribado. Esta prueba tiene una alta sensibilidad por lo que el valor predictivo positivo y la especificidad de cualquier prueba secundaria puede llegar a ser más importante.

Existen varios dispositivos para su incorporación a la práctica clínica habitual, pero los datos publicados de rendimiento están limitados ( Wade et al, 2013 ; véase la tabla 1 ) . DySIS , Zedscan y LuViva parecen adecuados como herramientas además de, o en lugar de colposcopia para evaluar a los pacientes que se consideran en riesgo de precáncer cervical.

Aunque los dispositivos de contacto requieren colposcopia posterior, estos dispositivos son pequeños, robustos y relativamente fáciles de transportar (ver tabla 2).

Hay posibilidades de utilizar Zedscan y LuViva en los servicios de bajos recursos y para el cribado especialmente cuando la calidad de la citología puede ser pobre. DySIS es el único dispositivo óptico disponible actualmente para los profesionales y al mismo tiempo que proporciona la evaluación colposcópica concurrente es algo complicado de usar. Además, todas estas técnicas no son adecuadas para las lesiones que se extienden en la vagina o más allá de la vista de la colposcopia en el canal endocervical.

Por lo tanto la habilidad colposcópica y la formación básica sigue siendo importante. A pesar de la recomendación de NICE para apoyar la introducción de DysIS en el Reino Unido, más datos que evalúen todas las nuevas tecnologías serían bienvenidos. Esto podría ser a través de un

estudio, o posterior a la implementación, antes de una posible incorporación generalizada en los algoritmos de manejo de rutina para las mujeres

con pruebas de detección anormales del cuello uterino o para el cribado cervical

**Table 1****DESEMPEÑO DE LAS TECNOLOGÍAS**

	n	Nuevo dispositivo			Colposcopia	
		De corte	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
		(CIN2+)	%	%	%	%
DySIS	308	CIN2+	79		49	Soutter <i>et al.</i>
	239	CIN2+	79	77	55	Louwers <i>et al.</i>
Zedscan	474	CIN2+	97		89	Tidy <i>et al.</i>
LuViva	111	CIN2+	97	70	72	Ferris <i>et al.</i>
	1,607		91	39		Twiggs <i>et al.</i>
Niris	212	CIN2+	56	59		Escobar <i>et al.</i>
TruScreen	651	CIN2+	70	81		Singer <i>et al.</i>

n = study size

**Table 2****VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS TECNOLOGÍAS ALTERNATIVAS**

	Ventajas	Desventajas
DySIS	Guías para el sitio de la biopsia Proporciona imágenes Parece rentable Múltiples publicaciones	Engorroso de usar Caro
Zedscan	Pequeño dispositivo Guías para el sitio de la biopsia Puede ser adecuado para el cribado	Ninguna pantalla visual del cuello uterino 1 publicación
LuViva	De uso simple Respuesta instantánea Puede ser adecuado para el cribado Proporciona imágenes Múltiples publicaciones	Proporciona rojo/ambar/ Resultado verde – ninguna aplicación clara Para el cribado organizado Programas
Niris	Tecnología disponible comercialmente	Escasez de uso de los datos de validación
TruScreen	Pequeño dispositivo Guías para el sitio de la biopsia	Sin pantalla visual del cuello uterino Escasez de uso de los datos de validación

## REFERENCES

- Arbyn M, Ronco G, Meijer CJ, Naucler P. Trials comparing cytology with human papillomavirus screening. *Lancet Oncol* 2009; **10**:935-6.
- Balas C.A novel optical imaging method for the early detection, quantitative grading, and mapping of cancerous and precancerous lesions of cervix. *Trans Biomed Eng*. 2001; **48**: 96-104.
- Bekkers RL, van de Nieuwenhof HP, Neesham DE, Hendriks JH, Tan J, Quinn MA. Does experience in colposcopy improve identification of high grade abnormalities? *Obstet Gynecol Survey*, 2009; **64**:97-8.
- Brotherton JM, Friedman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet*. 2011; **377**: 2085-92. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60551-5.
- Cancer Research UK. Cervical cancer incidence statistics. 2014. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/#source1> accessed 28.01.2014.
- Cervical Screening Wales. KC53/61/65 Statistical Report – Adroddiad Ystadegol 2012/13. 2014. [http://www.screeningservices.org.uk/csw/prof/reports/KC53-61-65\\_12-13.pdf](http://www.screeningservices.org.uk/csw/prof/reports/KC53-61-65_12-13.pdf) accessed 28.01.2014.
- Cuzick J, Castanon A, Sasieni P. Predicted impact of vaccination against human papillomavirus 16/18 on cancer incidence and cervical abnormalities in women aged 20-29 in the UK. *Br J Cancer*. 2010; **102**: 933-9.
- Department of Health. Human papillomavirus (HPV) vaccine coverage monitoring programme 2009/2010. 2010. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/215800/dh\\_123826.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215800/dh_123826.pdf) accessed 15.02.14.
- Department of Health. Annual HPV vaccine coverage in England: 2012-13. 2013. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/266207/HPV\\_AnnualDataTable2012\\_13\\_ATacc5.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/266207/HPV_AnnualDataTable2012_13_ATacc5.pdf) accessed 15.02.14.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Introduction of HPV vaccines in EU countries – an update. Stockholm: ECDC; 2012.
- Escobar PF, Rojas-Espaillat L, Tisci S, Enerson C, Brainard J, Smith J, et al. Optical coherence tomography as a diagnostic aid to visual inspection and colposcopy for preinvasive and invasive cancer of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; **16**:1815-22.
- Ferris DG, Lawhead RA, Dickman ED, Holtzapple N, Miller JA, Grogan S, et al. Multimodal hyperspectral imaging for the non-invasive diagnosis of cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2001; **5**: 65-72.
- Ferris DG, Litaker MS; ALTS Group. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; **194**:704-10.
- Flowers LC, Ault KA, Twiggs LB, Chakhtoura NA, Lashgari M, Ferris DG, et al. Preliminary Assessment of Cervical Spectroscopy for Primary Screening of Moderate and High Grade Cervical Dysplasia, ASCCP Conference, 2012. [http://www.guidedinc.com/Pub%20data/ASCCP%2012%20Poster.pdf](http://www.guidedinc.com/Pub%20data/ASCCP%202012%20Poster.pdf) accessed 03.02.2014.
- Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2006; **108**:264-72.
- Gallwas JKS, Turk L, Stepp H, Mueller S, Ochsenkuehn R, Friese K, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Lasers Surg Med*. 2011; **43**: 206-12.
- Howell-Jones R, Bailey A, Beddows S, Sargent A, de Silva N, Wilson G, et al. Multi-site study of HPV type-specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology, in England. *Br J Cancer* 2010; **103**:209-16.
- Jeronimo J, Massad LS, Schiffman M. Visual appearance of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection and type. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **197**:47e1-8.
- Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**:349-53.
- Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice at a large managed care organisation. *Lancet Oncol* 2011; **12**:663-72.
- Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*. 2008; **123**: 1864-70.
- Koliopoulos G, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Kyrgiou M, Prendville W, Paraskevaidis E. Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomised studies. *Gynecol Oncol*. 2007; **104**:232-46.
- Leeson SC, Alibegashvili T, Arbyn M, Bergeron C, Carriero C, Mergui JL, et al. The Future Role for Colposcopy in Europe. *J Low Genit Tract Dis*. 2013; **18**: 70-8.
- Liu Z, Belinson SE, Li J, Yang B, Wulan N, Tresser NJ, et al. Diagnostic efficacy of real-time optical coherence tomography in the management of preinvasive and invasive neoplasia of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; **20**:283-7. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181cd1810.
- Louwers JA, Zaaij A, Kochen M, ter Harmsel WA, Graziosi GCM, Spruijt JWM, et al. Dynamic spectral imaging colposcopy: higher sensitivity for detection of premalignant cervical lesions. *BJOG* 2011; **118**:309-18.

- Martin-Hirsch P. Improved detection of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia using Electrical Impedance Spectroscopy with colposcopy. *BJOG*. 2013; **120**: 410-11.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003; **348**:518-27.
- NICE. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix – DySIS and the Niris imaging system. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnostic consultation document. 2012. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13842/60280/60280.pdf> accessed 01.01.2014.
- Pretorius RG, Zhang W-H, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J ObstetGynecol*; 2004; **191**,430-4.
- Public Health Wales. Vaccine Uptake in Children in Wales. July to September 2010. COVER 96: Wales November. 2010. [http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/VaccinationsImmunisationProgsDocs.nsf/3dc04669c9e1eaa880257062003b246b/3e538c1741ff083d802577dc00500080/\\$FILE/Cov10q3%20\(report96\).pdf](http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/VaccinationsImmunisationProgsDocs.nsf/3dc04669c9e1eaa880257062003b246b/3e538c1741ff083d802577dc00500080/$FILE/Cov10q3%20(report96).pdf) accessed 15.02.15.
- Public health Wales. Latest quarterly report for the uptake of routine childhood immunisations in Wales. 2013. <http://www.wales.nhs.uk/sitesplus/888/news/29039> accessed 15.02.14.
- Rodriguez AC, Solomon D, Herrero R, Hildesheim A, Gonzalez P, Wacholder S, et al. Impact of human papillomavirus vaccination on cervical cytology screening, colposcopy, and treatment. *Am J Epidemiol* 2013; **178**: 752-60.
- Schiffman M, Wentzenson N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**:368-83.
- Singer A, Coppleson M, Canfell K, Skladnev V, Mackellar G, Pisal N, et al. A real time optoelectronic device as an adjunct to the Pap smear for cervical screening: a multicentre evaluation. *Int J Gynecol Cancer*, 2003; **13**: 804-11.
- Soutter WP. Advances in the imaging and detection of cervical intra-epithelial neoplasia. 2009. *Future Oncol*, 2009; **5**: 371-8.
- Soutter WP, Diakomanolis E, Lyons D, Ghaem-Maghami S, Ajala T, Haidopoulos D, et al. Dynamic spectral imaging: improving colposcopy. *Clin Cancer Res* 2009; **15**:1814-20.
- Tidy JA, Brown BH, Healey TJ, Daayana S, Martin M, Prendiville W, et al. Accuracy of detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia using electrical impedance spectroscopy with colposcopy. *BJOG*. 2013, **120**: 400-9.
- TOMBOLA Group (2009) Cytological surveillance compared with immediate referral for colposcopy in management of women with low grade cervical abnormalities: multicentre randomized controlled trial. *BMJ*,**339**, b2546doi:10.1136/bmj.b2546.
- Twiggs LB, Chakhtoura NA, Ferris DG, Flowers LC, Winter ML, Sternfeld DR, et al. Multimodal hyperspectroscopy as a triage test for cervical neoplasia: pivotal clinical trial results. *Gynecol Oncol*. 2013; **130**:147-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.012. Epub 2013 Apr 13.
- Wade R, Spackman E, Corbett M, Walker S, Light K, Naik R, Sculpher M, Eastwood A. Adjunctive colposcopy technologies for examination of the uterine cervix-DySIS, LuViva Advanced Cervical Scan and Niris Imaging System: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013; **17**:1-240, v-vi. doi: 10.3310/hta17080.
- Winter ML, Sternfeld DR. Optimal combination of cervical spectroscopy with cytology and hpv:
- implications for clinic efficiency. *ACOG Conference*, 2012. <http://www.guidedinc.com/items/ACOG%202012%20Final.pdf> accessed 03.02.2014.
- Zaal A, Louwers J, Berkhof J, Kocken M, Ter Harmsel WA, Graziosi GC, et al. Agreement between colposcopic impression and histological diagnosis among human papillomavirus type 16-positive women: a clinical trial using dynamic spectral imaging colposcopy. *BJOG* 2012; **119**: 537-544.
- Zorzi M, Del Mistro A, Farruggio A, de' Bartolomeis L, Frayle-Salamanca H, Baboci L et al. Use of a high-risk human papillomavirus DNA test as the primary test in a cervical cancer screening programme: a population-based cohort study. *BJOG* 2013; **120**: 1260-7.

### *Original Text:*

#### **Emerging technologies to enhance colposcopy.** Simon Leeson

#### **Introduction**

The pioneering work of Hans Hinselmann and Georgios Papanicolaou paved the way for a cervical cancer screening programme. Initially Hinselmann's colposcope and Papanicolaou's vaginal exfoliative cytology were favoured in isolation by differing regional or national screening services. However cervical cancer death rates did not improve until Scandinavia, Western Europe and North America introduced organised screening services capable of effectively detecting and treating cervical pre-cancer before progression

to invasive disease. The success of the National Health Service cervical screening programme over the last 25 years has meant that cervical cancer is now a relatively uncommon cancer in the UK. In 2010 there were 2851 new cases diagnosed, accounting for around 2% of all cancers among women, making it the 12th most common cancer overall in women in the UK (Cancer Research UK, 2014). However, it remains the most common cancer among women younger than 35 in the UK, with about 700 cases diagnosed annually (NICE, 2012).

The performance of a test depends upon the prevalence of the parameter being tested. The rarity of cervical cancer in modern cervical cancer screening programmes may make the diagnosis of cervical cancer and pre-cancer more difficult by the diagnostic limitations of current colposcopic assessment.

Colposcopy conventionally uses a low power binocular microscope providing a three dimensional magnification of six to 40 fold. Areas of precancerous abnormality or microinvasive cervical cancer (cervical intraepithelial neoplasia grade two or worse: CIN2+) may be identified with the use of acetic acid and iodine as surface stains applied to the cervix. Women are referred for colposcopy if they have abnormal cervical smears (cervical cytology). Colposcopy may also be requested if cervical cancer is suspected due to suspicious bleeding or abnormal appearance of the cervix.

### **The future environment for colposcopy**

The incidence of cervical cancer is expected to decline further in the developed world following implementation of human papillomavirus (HPV) vaccination and HPV-based screening. There is evidence that HPV vaccination is already reducing the incidence of high grade CIN within three years of establishing a population-based HPV vaccination programme in Australia (Brotherton *et al*, 2011) and of high grade cytology within four years from the Costa Rica Vaccine Trial (Rodriguez *et al*, 2013). The three dose vaccination rate varies between 86 and 73% in England and Wales (Department of Health, 2013; Public Health Wales, 2013) dropping to less than 50% uptake for those 14 to 18 years of age (Department of Health 2010; Public Health Wales, 2010). In Scotland and Wales the older vaccinated women have been invited for screening since 2010. Participation rates for a full three dose schedule appears to be particularly high for vaccination in states where there are organised or highly compliant opportunistic cervical screening programmes (Davies, personal communication). Nonetheless in 2010 data for only seven European countries were available and the three dose vaccination rate dropped to 30% or less for France, Luxembourg and Norway. Higher rates were however noted in the youngest vaccinated cohorts (European Centre for Disease Prevention and Control, 2012). Over the next generation general practitioners, practice nurses and junior gynaecologists will not see many cases of overt cervical cancer and colposcopists will have limited expertise in diagnosing microinvasive or early invasive clinical disease. The consequences of vaccination upon colposcopic practice are difficult to determine with any clarity. HPV types 16 and 18 appear to be responsible for the majority of CIN3 lesions (Kjaer *et al*, 2008). The incidence of cancer and the need for treatment for CIN may be reduced by at least 50% if there is uptake of vaccination of at least 80% of the eligible population (Cuzick *et al*, 2010). Several reports have shown that the sensitivity for cervical cytology to detect high grade CIN appears to be consistently poorer than HPV testing in a screening setting. Koliopoulos *et al*. (2006) summarised these findings in a meta-analysis of 25 studies and reported a combined sensitivity of hybrid capture II HPV testing to detect CIN2+ of 90.0% compared to cytology (threshold of atypical squamous cells of undetermined significance: ASC-US) of 72.7%. More colposcopy referrals would be anticipated with an HPV-based screening test positive rate of up to 16% (Muñoz *et al*, 2003; Arbyn *et al*, 2009; Howell-Jones *et al*, 2010; Katki *et al*, 2011). This represents an approximate doubling of the referral rate to colposcopy for current cytology based screening (Schiffman *et al*, 2011). The rate in Wales is currently 2.8% for cytology-based screening per screening round from 2012/13 data (Cervical Screening Wales, 2014). A post implementation report of HPV-based screening in Italy revealed 11.4% (31/272) of colposcopy referrals yielded a diagnosis of CIN2+ following triage with ASC-US or worse cytology (Zorzi *et al*, 2013) and is less than a quarter than that seen for cytology based screening in the UK (Cervical Screening Wales, 2014). Such a low prevalence of CIN2+ in the population of colposcopy referrals may compromise colposcopic diagnosis of high grade CIN. Cases with HPV typing and other biomarkers may yet refine referral practice but the impact of such modifications upon colposcopic performance is currently unclear.

Interpretation of high grade CIN at colposcopy may not be a feature of high grade CIN but of HPV type and in particular may be a feature of HPV 16. This may have implications in a post vaccinated population where the incidence of HPV type 16 or 18 CIN should be extremely rare. Twenty senior colposcopists reviewed images from the ASC-US and Low-Grade Triage Study (ALTS) after application of acetic acid. There was more agreement if the lesions were HPV 16 related rather than by CIN grade. Visual appearances may be accountable to HPV 16 infection rather than grade of CIN (Jeronimo *et al*, 2007). In a study examining DySIS dynamic spectral imaging in 177 women referred to colposcopy, colposcopists were more likely to biopsy HPV 16 positive lesions than among non HPV 16 lesions despite being unaware of HPV status (88.1% versus 72.5%). Although this effect was not statistically significant ( $p=0.066$ ) it was independent of lesion size. The authors suggested that this may have been due to more intense acetowhitening which was detected by dynamic spectral imaging (Zaal *et al*, 2012).

As a consequence of programme developments, more coloscopies and less CIN2+ will mean that the positive predictive value (PPV) and sensitivity for colposcopy to predict high grade disease is likely to drop over the next 20 years.

### **The current environment for colposcopy**

Although the diagnostic accuracy of colposcopy may become worse in the future, it is challenged now. Recent studies report a sensitivity of 49 to 61% for colposcopy to detect high grade CIN (Pretorius *et al*, 2004; Jeronimo and Schiffman, 2006; Bekkers *et al*, 2009; Soutter *et al*, 2009; Louwers *et al*, 2011; Zaal *et al*, 2012). Published classification systems such as the Reid index tend to have a low sensitivity even when performed by expert colposcopists (Ferris *et al*, 2006; Martin-Hirsch, 2013). Diagnostic accuracy may depend upon the number of punch biopsies taken rather than who takes them (Pretorius *et al*, 2004; Gage *et al*, 2006). The current method of examining the cervix to determine the extent of abnormality, and whether any treatment is required, is prone to considerable inter- and intra-observer variation in interpretation of results, particularly for low grade lesions (Soutter, 2009). Gage *et al.* (2006) found that 33% of CIN3+ was missed at initial colposcopy in the ALTS study. This is likely to be because the current method of colposcopic assessment relies on a visual examination of the cervix and is therefore subjective in nature. A technology that can improve diagnostic accuracy for cervical cancer clearly has the potential to impact on subsequent treatment decisions and improve patient outcomes (NICE, 2012).

Effective colposcopic practice relies upon training with evaluation of colposcopic performance (Leeson *et al*, 2013). Adherence to current colposcopic principles of identifying the extent of the transformation zone, obtaining biopsies from areas of abnormality, excision of an incompletely visualized transformation zone in the presence of high grade referral cytology and having quality assured practice should avert a decline in sensitivity of colposcopy for the detection of high grade CIN even with the introduction of HPV-based screening. However the basic optical technology has not been modified since Hinselmann's original design almost a century ago. Additional technologies should be considered to assist the next generation of colposcopists.

### **Future advances in colposcopic assessment**

There is a prospect of improving upon the subjectivity of colposcopy using optical or electrical biosensors which measure the altered appearance or electrical signature of dysplastic tissue compared to normal cervical epithelium. Electrical devices need contact with the host epithelium and so simultaneous visual assessment is not possible. For these devices conventional colposcopy is also required to map the extent of any lesion but also could be used in a screening setting. Optical devices replace conventional colposcopy. The optical device DySIS and the contact devices Zedscan, LuViva, Niris and TruScreen are discussed.

#### **DySIS**

DySIS (DySIS Medical Ltd, Livingston) is a digital video colposcope that also uses proprietary dynamic spectral imaging technology to measure the rate, extent and duration of acetowhitening of cervical epithelium and provides a guide to the colposcopist for the site of a possible biopsy. DySIS therefore replaces the conventional colposcope and no further colposcopy is required. The dynamic map (DySISmap) produced is overlaid on a live colour image of the cervix to help the clinician determine the presence and grade of any lesion and assist in selection the site for biopsy.

The DySIS digital colposcope consists of a monocular optical head with a light-emitting diode for uniform illumination, and magnification optics coupled to a digital camera for image capture. It also includes a computer and a touch-screen monitor for image and data display. It has an integrated database for recording of all patient information, images and colposcopic findings. A single use speculum is required for DySIS and differs from standard specula used in colposcopy in that it has an additional shaft that connects it to the optical head. The duration of examination including a colposcopy is less than 15 minutes and probably adds about three to four minutes to a standard colposcopic examination. It is claimed that new users can be trained in the use of DySIS, and in interpreting the DySISmap in 2 to 4 hours.

Several studies with DySIS assisted colposcopy have shown promising results (Balas, 2001; Soutter *et al*, 2009). Both clinical studies of the DySIS colposcope (Soutter *et al*, 2009; Louwers *et al*, 2011) found that statistically significant higher sensitivity for identifying CIN 2+ was achieved with DySIS than with conventional colposcopy. In both studies all women had biopsies to minimise verification bias in the results. The first study was performed at three colposcopy clinics and included 308 women. All patients were assessed by two colposcopists in parallel, one assessed patients based on conventional colposcopy and the other by reading the DySISmap. However Soutter *et al* (2009) had two screens where the standard colposcopy was projected onto the colposcopy screen for the standard arm while the colposcopy using additional DySIS with the DySISmap was interpreted using the DySIS monitor. The sensitivity for the detection of CIN2+ was 79% (95% confidence interval [CI] 68-88) for DySIS and 49% (95% CI 37-61) for standard colposcopy. DySIS detected 63% more CIN2+ cases than conventional colposcopy. The PPV to detect CIN2+ for DySIS was 50% and that for conventional colposcopy was 58%. The second study was performed in three clinics in the Netherlands and included 183 per protocol patients. In this study the DySISmap was used incrementally with one colposcopist per patient after conventional colposcopy, reflecting clinical practice more closely. Louwers *et al* (2011) reported a sensitivity for DySIS colposcopy to be 79% (95% CI 70-88) compared with 55% (95% CI 44-65) for conventional colposcopy alone. Specificity was lower with DySIS colposcopy at 77% (95% CI 69-86) compared with 85% (95% CI 77-92) for conventional colposcopy. When the DySISmap was considered a part of the examination together with all other colposcopic criteria (as would happen in normal practice) the sensitivity to detect high grade lesions reached 88%. The PPVs for DySIS and conventional colposcopy were both 76%. When looking at results for all 239 intention to treat patients of the entire study population the sensitivity for CIN2+ was 65% for DySIS colposcopy and 52% for conventional colposcopy.

Women referred with low-grade cytology are more likely to be managed on the basis of colposcopy results alone than women with high-grade cytology who are more likely to have biopsies with less significant colposcopic findings. The performance of DySIS in for the assessment of low grade cytological abnormalities may yield a higher differential sensitivity for the detection of CIN2+ than conventional colposcopy but the results of preliminary investigations have not been published.

In spite of some practical issues which may limit visualization of potential CIN (such as excessive blood or mucus hindering a complete view of the transformation zone) it seems that DySIS may have a future in cervical screening. Indeed the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) commissioned an independent health-economics study and then published a recommendation that DySIS is a cost effective method of cervical assessment and colposcopy units should consider replacing colposcopes with DySIS despite the slightly extended examination time and cost in procuring the technology (NICE, 2012).

### Zedscan

Zedscan™ (Zilico Ltd, Manchester) is an electrical impedance spectrometer requiring direct contact with the cervix providing an objective assessment of the impedance profile of cervical epithelium at the point of measurement to guide the clinician to the site of any colposcopic biopsy.

Electrical impedance spectrometry (EIS) can be used to differentiate between differing tissue types. Impedance can be altered by intracellular and extracellular spaces and the capacitance of cell membranes. The Zedscan EIS device is a hand held instrument with a 5.5mm diameter tip which is placed against the cervix and a minute electrical current is passed between two electrodes in the tip. The Zedscan examination is performed after application of acetic acid but prior to colposcopy. Ten EIS measurements from the squamocolumnar junction are taken which each require less than one second. Two further are taken, one from the anterior and the other from the posterior lip of the cervix. The EIS spectra are compared to those for known normal squamous and columnar epithelium, immature metaplasia and high grade CIN. Competence in using Zedscan is claimed after 20 examinations.

Zedscan provides the colposcopist with additional data to potentially improve diagnostic performance. Tidy *et al.* (2013) calculated a combined probability index and colposcopic opinion of Zedscan used with colposcopy to predict high grade CIN. 474 women were examined and depending upon which reference points were chosen Zedscan increased PPV with sensitivity equivalent to colposcopy from 54% (95% CI 45-62) to 67% for predicting highgrade CIN ( $p=0.0006$ ). If the specificity is fixed as the same as colposcopy, Zedscan sensitivity for CIN2+ increased from 89% (95% CI 80-94) to 97% ( $p=0.006$ ). A variable cut-off permits either sensitivity or specificity to be improved. An increase of PPV would be useful in a select and treat clinical scenario. Biopsies were not taken from 10 of 196 subjects where no clear abnormality was suspected (reflecting clinical practice in the UK). This may have led to a slight over estimate of sensitivity. Nonetheless the conclusion was that Zedscan improved clinical performance of colposcopy and could lead to less intervention. Zedscan has not yet been evaluated by NICE.

### LuViva

LuViva Advanced Cervical Scan(Guided Therapeutics, Norcross)uses multimodal hyperspectroscopy (MHS), is easy to perform and provides an immediate objective result without the need for a tissue biopsy. A large diameter contact probe is mounted on a vaginal speculum. It is designed to be used without the application of acetic acid. The probe is connected to a light source and a camera for the detection of emitted and reflected light. Epithelia with different characteristics of nuclear density, thickness and neovascularisation provide a different reflectance signature compared to normal epithelium which can be measured. Fluorescence spectroscopy may identify metabolic alterations in dysplastic tissue. All measurements are taken in about one minute and sufficient expertise to use the device can be gained after two to three uses. An early study of 111 women consecutively presenting for colposcopy reported the sensitivity of an MHS device for detecting CIN2+ was increased from 72% with conventional cytology at the time of colposcopy to 97% for a matched specificity of 70% by an adjusted threshold for detection of abnormality by the MHS device (Ferris *et al.*, 2001).A similar improvement in sensitivity was seen with a cut-off of CIN1+.Winter and Sternfield (2012; unpublished) compared the results of MHS (LuViva), used in combination with an HPV test for 1,607 women at risk for cervical neoplasia referred for colposcopy and biopsy with the current standard of care.

Data were analysed from 1,330 women with low grade abnormal referral cytology (excluding non-evaluable subjects and patients with high grade cytology) including 194 with CIN2+. LuViva and HPV testing produced both a sensitivity and negative predictive value of 99% which were superior to either in isolation. Because of the extremely low likelihood of a false negative, the authors claimed that effective implementation of LuViva into current management pathways could safely reduce the number of unnecessary coloscopies by 33%. For LuViva without HPV testing in the same study population, the sensitivity to detect CIN2+ for all referrals was 91.3% and the specificity was 38.9%. This test performance was similar if high grade cytological referrals were excluded (Twiggs *et al.*, 2013). Unfortunately the performance of the accompanying conventional colposcopy controls was not published. Two year follow-up data from the same study, collected for a subgroup of 804 women, identified 67 women with interval CIN2+ diagnosed at enrolment as normal or CIN1. However, LuViva identified 60 of these (89.6%) as positive for CIN2+ prior to histological confirmation during the follow-up period. The use of LuViva within a patient management algorithm that includes HPV testing could increase the yield of CIN2+ in the population of women referred to colposcopy and biopsy.

Flowers, *et al.* (2012; unpublished) investigated LuViva in a population of patients considered comparable to a screening setting although 78% of the population had CIN2+ at biopsy. By modifying the spectroscopic performance a sensitivity of approximately 60% and a corresponding specificity of 88% were achieved. This compared favourably with the performance of cytology, which had a lower sensitivity (20-35%) but higher specificity (90-95%). The authors reasonably suggest a further evaluation in a genuine screening setting would be ideal.

LuViva can provide an immediate objective result at the point of care, so that management can occur without delay and loss to follow up. While originally evaluated as a triage to colposcopy, LuViva shows potential for a screening application, particularly in communities with no established screening programme currently in place but data assessing its effectiveness in this setting is lacking.

### Niris

The Niris imaging system (Imalux Corporation, Cleveland) uses a technique called optical coherence tomography which is used in ophthalmology. Niris visualizes tissue microstructure similar to ultrasound to a depth of 2.5mm and a spatial resolution of approximately 10-20 micrometres nearing the resolution of histopathology. Small alterations in refraction between intracellular structures such as cell nuclei can be detected and measured. Niris employs near-infrared light, it has an ability to analyse image data in real-time and at the site of care, it is portable and easy to use with minimal training. It **includes an image management console and docking station and a 2.5mm diameter flexible optical probe**. The console contains a super luminescent diode providing near infrared light, which is directed from the console through the probe's optical fibre to the cervix. Light is backscattered from the cervical epithelium, collected by the probe and combined with an internal reference signal, to produce a high resolution image of the superficial tissue microstructure. The probes have a limited life of approximately 200 patient procedures and can be processed for re-use. Training for about two hours would be sufficient to gain proficiency. The procedure takes about two minutes and a conventional colposcopy is also needed when using Niris.

Two studies of the Niris Imaging System showed disappointing results (Escobar *et al.*, 2006; Liu *et al.*, 2010). The first study of 212 women used Niris in a low resource setting and in colposcopy clinic and in both settings found that Niris improved specificity for excluding CIN2+ but the sensitivity was poorer than for visual inspection with acetic acid (VIA) alone. The authors concluded this technique could be used on a low resource setting following VIA. The second recruited 299 women with abnormal cervical cytology or positive high risk HPV tests and Niris had a reduced sensitivity but had an increased specificity for the detection of CIN2+ when combined with conventional colposcopy. A further study of 120 women referred to Colposcopy compared performance between two colposcopists but had no control group (Gallwas *et al.*, 2011). This study reported that Niris was highly sensitive in detecting CIN2+. According to NICE (2012), current evidence is insufficient to determine whether the Niris Imaging System is a cost-effective option for use as a colposcopic adjunct for examining the cervix in women referred for colposcopy.

### TruScreen

Despite TruScreen (Polartechnics Ltd, Sydney) being a hybrid optical and electrical device it is used in contact with the cervix. As with all the other contact devices an immediate result is available from readings taken at several points on the cervix. A 5mm head covered by a disposable sheath is placed in contact with several points on the cervix. TruScreen does not require prior application of acetic acid and the procedure takes about one minute to complete. Electrical decay curves measure similar characteristics to Zedscan but combines this information from reflected and scattered light. A study of 651 women from a screening setting and from colposcopy clinic found an improved sensitivity for the detection of CIN1+ compared to cytology in the screening setting (67% vs 45%) but with a loss of specificity (Singer *et al.*, 2003). There was no improved sensitivity for the detection of CIN2+ in the colposcopy setting. Less than 20% of patients had biopsies in this study.

### Conclusion

The diagnostic accuracy of colposcopy needs improvement. Without the use of new technology it may deteriorate further as high grade CIN becomes less prevalent within the population of cases referred for colposcopic assessment. HPV testing is being introduced into the screening programme. This test has a high sensitivity so the positive predictive value and specificity of any secondary screen may become more important. Several devices are available for incorporation into routine clinical practice but published data of performance are limited (Wade *et al.*, 2013; see table 1). DySIS, Zedscan and LuViva appear suitable as tools in addition to, or instead of colposcopy to assess patients considered to be at risk of cervical precancer.

Although contact devices require subsequent colposcopy, these devices are small, robust and relatively portable (see table 2). There are possibilities for using Zedscan and LuViva in low resource services and for screening especially where the quality of cytology may be poor. DySIS is the only optical device currently available to practitioners and whilst it provides concurrent colposcopic assessment it is somewhat cumbersome to use. Furthermore, all these techniques are unsuitable for lesions extending onto the vagina or beyond the view of the colposcopist into the endocervical canal. Therefore colposcopic skill and basic training remains important. Despite the recommendation for NICE to support the introduction of DySIS in the UK, more data evaluating all new technologies would be welcomed. This could be in a controlled trial or post implementation exercise before potential widespread incorporation into routine management algorithms for women with abnormal cervical screening tests or for cervical screening.

## Artículo original

## Nivel de evidencia III

# “Detección de los virus de papiloma humano mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) y su relación con los resultados del Papanicolaou convencional y la colposcopia”.

José Luis López Velázquez.\* Linda García Lima.\* Fernando de la Torre Rendón. \*\* Esperanza Tamariz Herrera. \*\*\* Juan Enrique González Becerra. \*\*\*\*

\* Ginecólogo y Obstetra del H.R. “Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE

\*\* Patólogo Jefe de Servicio del H.R. “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

\*\*\* Cito patóloga del H.R. “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

\*\*\*\*Ginecólogo y Obstetra del Hospital de Alta Especialidad SSA Ixtapalapa.

Correspondencia: Dr. José Luis López Velázquez. Calle Londres 117 Colonia de Carmen Delegación Coyoacán. C.P 04100 México D.F. Correo electrónico: [oscarcolpotre@hotmail.com](mailto:oscarcolpotre@hotmail.com)

## RESUMEN

**Objetivo:** La infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en mujeres. El propósito de este estudio es evaluar la detección de Virus del Papiloma de Alto Riesgo (VPH-AR) por medio de la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), especialmente en busca de los genotipos 16 y 18 y de un panel de otros 12 genotipos de alto riesgo para cáncer cervico uterino. Estos resultados serán complementados con una prueba de Papanicolaou y colposcopia para determinar la frecuencia de los genotipos virales de alto riesgo en la población de estudio; a fin de establecer los diagramas de flujo para el seguimiento a las pacientes.

**Material y métodos:** Se estudiaron 675 pacientes con edad de 25 a 65 años que acudieron al servicio de Colposcopia del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, a las cuales se les realizó la prueba de PCR con el sistema Cobas 4800 resultando positivas, se complementó el tamizaje con un estudio de citología y colposcopia.

**Resultados:** La distribución por grupos de edades mostró que 490 (72.3%) de las paciente se encontraba entre los 25 a 50 años. Los resultados citológicos fueron los siguientes: 559 (82.81%) fueron reportados como negativos, en 10 (1.48%) se reportaron con ASC-US, en 50 (7.4%) con NIC 1, en 5 (0.74%) con NIC 2, en una citología (0.17%) con NIC 3, en 1 (0.17%) con NIVA y en 49 (7.25%) fueron negativas con inflamación. De los resultados del estudio PCR se reportaron como positivos para el “pool” 578 (82.65%) de las muestras, positivos para tipo 16 fueron 61 (9.0%) y positivos al genotipo 18 fueron 56 (8.35%).

**Conclusiones:** La importancia de utilizar esta prueba de PCR nos permite identificar separadamente los genotipos 16 y 18 y establecer estrategias de seguimiento selectivo de estas pacientes infectadas, ya que son mujeres con posibilidades de generar una lesión intraepitelial grave así como una lesión invasora.

**Palabras claves:** VPH, PCR, lesión intraepitelial de bajo grado, lesión intraepitelial de alto grado.

## SUMMARY

**Objective:** Infection with human papillomavirus (HPV) is one of the most frequent sexually transmitted diseases. The purpose of this study is to assess the detection of high-risk papilloma virus (HR-HPV) using the technique of polymerase chain reaction (PCR), particularly to find genotypes 16 and 18 and a "pool" of 12 other high-risk genotypes for cervical cancer. These results are going to be complemented with a Pap smear and colposcopy to establish the frequency of high-risk viral genotypes in the study population in order to establish the flowcharts on the follow-up to these women.

**Methods:** We studied 675 patients aged 25 to 65 years who attended the service of Colposcopy in the Regional Hospital "Adolfo Lopez Mateos", and on which the PCR technique with Cobas 4800 system was performed throwing positive results. The screening was complemented with a Pap smear and colposcopy.

**Results:** The distribution by age group reflects that 490 (72.3%) of the patients were between 25-50 years of age. The cytology results of patients under study were: 559 (82.81%) were reported as negative; 10 (1.48%) were reported with ASC-US; 50 (7.4%) with CIN 1; 5 smears (0.74 %) were reported with CIN 2; one cytology (0.17%) with CIN 3; one smear (0.17%) with NIVA and 49 of the smears (7.25%) were negative. From the study results, 578 (82.65%) samples were reported as PCR positive for "pool"; 61 samples (9.0%) were positive for type 16 and 56 samples (8.35%) were positive for genotype 18.

**Conclusions:** The importance of using a test for HPV DNA-AR separately, is that it allows us to identify genotypes 16 and 18 in order to develop strategies that allow selective detection and monitoring of patients infected with these genotypes since they are women more likely to develop a severe intraepithelial lesion as well as an invasive lesion.

**Keywords:** HPV, PCR, low-grade intraepithelial lesions, high-grade intraepithelial lesion.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte en mujeres a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo.<sup>1</sup> El agente etiológico asociado al cáncer cervical es el Virus de Papiloma Humano (VPH), esta infección es una de las más prevalentes en cuanto a infecciones de transmisión sexual (ITS) en el mundo.<sup>2-3</sup> El cáncer de cuello está precedido por una serie de lesiones precursoras que generalmente se desarrollan de modo lento precediendo al cáncer invasivo.<sup>4</sup> Estas lesiones precursoras son las anteriormente llamadas displasias o neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y actualmente denominadas lesiones escamosas intraepiteliales (LEI).<sup>5</sup>

Una de las características de la historia natural del cáncer cervical es que en más del 50% de pacientes con lesiones de bajo grado regresan, mientras que pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer tienen una baja probabilidad de regresión; sin embargo, esto no es del todo claro.<sup>9</sup> Por esta razón, es importante desarrollar estrategias que lleven al conocimiento de factores virales moleculares con valor predictivo, con capacidad para indicar que personas muestran alto riesgo de desarrollar este tipo de patologías, esto con el fin de implementar medidas de prevención, seguimiento e intervención.

El VPH es un virus ADN que desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer cervical.<sup>7-8</sup> Hoy en día, se considera que la infección por VPH es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de esta neoplasia.<sup>10</sup> Alrededor del 99% de mujeres con cáncer cervical presentan esta infección.<sup>10</sup>

Hasta el momento se han aislado más de 118 tipos diferentes de HPV que incluyen aquellos de bajo y alto riesgo oncogénico, mencionándose también un riesgo intermedio. Al grupo de bajo riesgo pertenecen el 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81; los de alto riesgo son el 16, 18, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 y los de riesgo intermedio el 31 y 33. Los denominados de bajo riesgo se relacionan con lesiones benignas y

condilomas, en cambio los de alto riesgo están relacionados y se los encuentra en lesiones intraepiteliales y cáncer de cuello siendo el tipo 16 el de mayor frecuencia.<sup>12-13</sup>

Para el cribado de cáncer cervical, se ha utilizado tradicionalmente la citología. Aunque esta prueba ha contribuido enormemente a la reducción de la morbilidad del cáncer cervical, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es muy baja, aproximadamente del 55,4%. En comparación, la prueba de detección del ADN de los genotipos VPH-AR en muestras cervicales tiene una sensibilidad de hasta el 96,6% para detectar lesiones precancerosas aunque es menos específica que la citología.<sup>5</sup> El verdadero valor de la prueba de detección del ADN de los VPH-AR es su altísimo valor predictivo negativo cercano al 100% que permite espaciar los cribados con la seguridad de no desarrollar NIC3 en por lo menos 3 años y algunos autores aseguran que hasta 5 años.<sup>6-7</sup>

Hay que considerar que no todos los tipos de VPH-AR tienen el mismo potencial oncogénico. Los genotipos 16 y 18 se encuentran en el 70% de lesiones NIC 3 y en el 75% de los casos de cáncer cervical<sup>9-10</sup>. Está comprobado que el riesgo de desarrollar NIC 3 en las mujeres infectadas por estos genotipos es bastante mayor que en las infectadas por otros genotipos distintos. Recientemente se ha propuesto un seguimiento distinto de las pacientes mayores de 30 años infectadas con estos genotipos aunque la citología sea normal o células atípicas de significado incierto (ASC-US).<sup>5-10</sup> Por lo tanto, es muy importante que las pruebas de detección del ADN de VPH-AR detecten separadamente los genotipos 16 y 18 para hacer un seguimiento exhaustivo a estas pacientes.

La detección temprana del virus podría revelar pacientes con lesiones precursoras. En este sentido, la PCR es el método más sensible para la detección de secuencias del ADN del VPH en muestras clínicas.<sup>13-14</sup>

El sistema cobas 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) está compuesto por el automático cobas X, el termociclador cobas Z y

el software necesario para la realización de una PCR a tiempo real con *primers* de la región L1 del VPH. Los resultados aparecen en pantalla diferenciados en cuatro canales: genotipo 16, genotipo 18, otros AR-VPH (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66) y beta-globina que se usa como control interno en cada muestra.

## MATERIAL Y MÉTODO

Previa autorización del comité de investigación y ética del hospital, se estudiaron 675 pacientes en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, durante el periodo de Marzo a Diciembre del 2012, con colaboración de los servicios de

Colposcopia y Patología, las pacientes fueron referidas del primer nivel de atención con resultado positivo de la prueba de PCR y que se acompañó siempre del resultado de una citología tradicional. Todas las muestras de PCR y citológicas fueron tomadas siempre de la zona de transformación del cérvix con la misma técnica y con una brocha de polietileno (Colpotre®), inicialmente se llevó a cabo el extendido para la citología y posteriormente se depositó el resto del material de la brocha en el vial para ser procesadas por el sistema cobas 4800 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). **Figura 1.**

**Figura 1.**

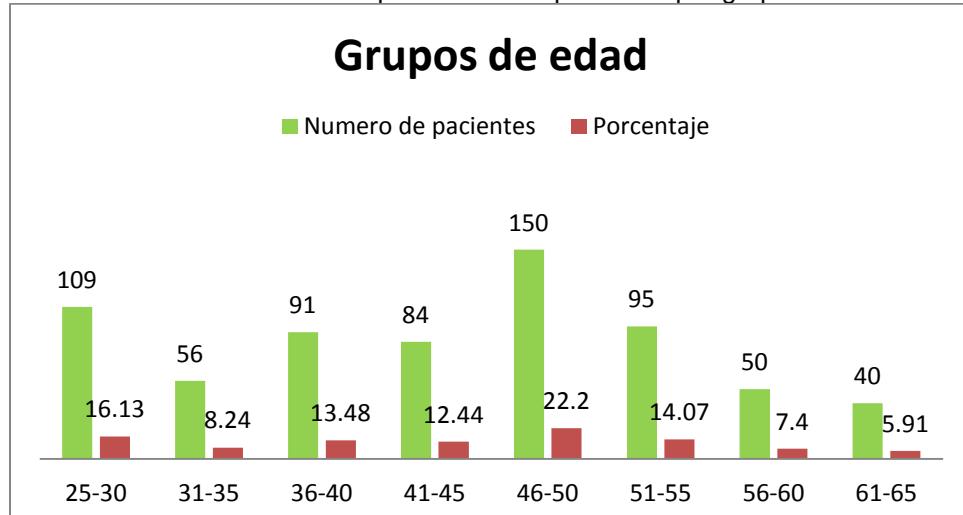


Todas las pacientes fueron enviadas para llevar a cabo una colposcopia y complementar su estudio de acuerdo al protocolo institucional. Se procedió a la toma de una muestra para patología bajo visión colposcopica si así lo ameritaba.

## RESULTADOS

Se incluyeron 675 pacientes, las cuales se distribuyeron en 8 grupos etarios. La distribución fue la siguiente: 25-30 años 109 pacientes (16.13%), de 31-35 años 55 pacientes (8.24%), de 36-40 años 90 pacientes (13.48%), de 41 a 45 años 83 pacientes (12.44%), de 46-50 años 149 pacientes (22.2%), de 51-55 años 94 pacientes (14.07%), de 56-60 años 50 pacientes (7.4%) y de 61-65 años 40 pacientes (5.91%). **Ver Grafica 1.**

Grafica 1. Distribución porcentual de pacientes por grupo etario.



Los diagnósticos citológicos fueron los siguientes: negativo en 559 pacientes (82.8%), negativo con inflamación 49 pacientes (7.2%), con NIC 1 se diagnosticaron 50 pacientes (0.7%), con resultado de NIC 2 a 5 pacientes (0.74%), una paciente

(0.15%) con resultado de NIC 3, ASC-US en 10 pacientes (1.48%) y NIVA en una paciente (0.15%). El porcentaje de distribución se describe a continuación. **Ver Tabla 1.**

Tabla 1. Distribución en porcentaje de pacientes de acuerdo a resultados citológicos.

Citología	Porcentaje
Negativo	82.81
Negativo/Inflamación	7.25
NIC 1	07.4
NIC 2	0.74
NIC 3	0.15
ASCUS	1.48
NIVA	0.15
TOTAL	100

Mediante la prueba de PCR procesada con el sistema robotizado Cobas 4800, se obtuvieron los siguientes resultados: fueron positivos para el panel 618 muestras (91.89%); positivas al genotípico 16 fueron 61 muestras (9.10%) y positivas

para el genotípico 18 fueron 56 muestras (8.35%). Es importante mencionar que con la técnica de PCR no se han reportado muestras inadecuadas desde el inicio del tamizaje en el primer nivel de atención. **Ver Tabla 2.**

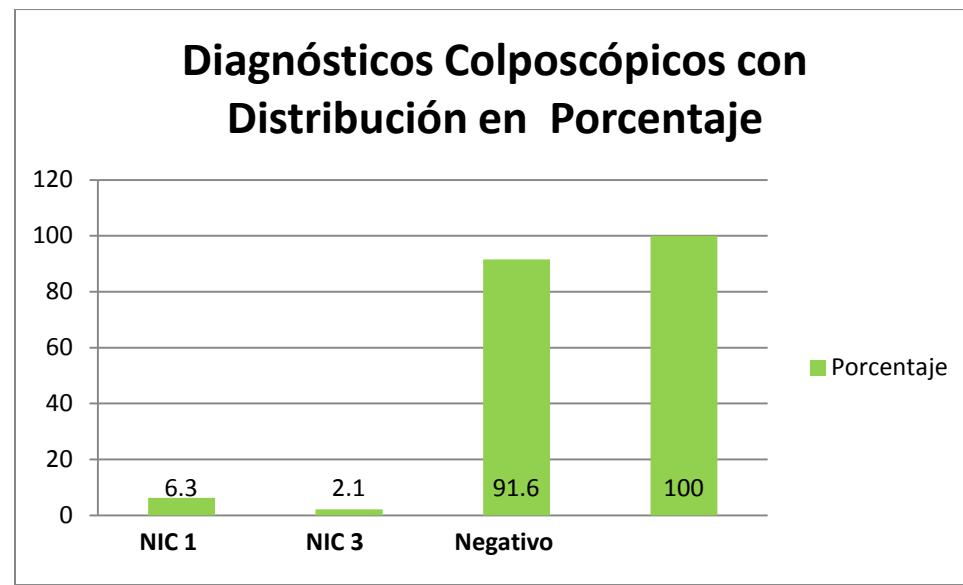
Tabla 2. Distribución de pacientes por resultado de prueba de PCR con cobas 4800.

Resultado de PCR	No.	%
VPH 16	61	9.0
VPH 18	56	8.35
POSITIVOS AR-VPH (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 66)	558	82.65
TOTAL	675	100

La impresión colposcopica de evaluación cervical fue la siguiente: estudio colposcopico sin imágenes sospechosas de lesión intraepitelial cervical normal en 618 pacientes (91.6%), con datos de neoplasia intraepitelial cervical grado I (NICI) 43 pacientes (6.3%), con neoplasia intraepitelial cervical grado III

(NIC 3+) 14 pacientes (2.1%). Ver diagnósticos colposcopicos en porcentajes; se realizó la toma de una biopsia dirigida en estas 57 pacientes por sospecha de lesión intraepitelial cervical. Ver Gráfica 2.

Gráfica 2. Distribución porcentual de pacientes de acuerdo a resultados del estudio colposcopico.



## DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, principalmente en países en vías de desarrollo.<sup>1</sup> El agente etiológico asociado al cáncer cervical es el Virus de Papiloma Humano (VPH), esencialmente los tipos oncogénicos o de alto riesgo. No obstante, se trata de una patología altamente curable si se detecta a tiempo.<sup>3-4</sup> El cáncer de cuello está precedido por una serie de lesiones precursoras que generalmente se desarrollan de modo lento precediendo al cáncer invasivo, típicamente durante un período mayor a 10 años.<sup>5</sup>

Hasta el momento se han aislado más de 118 tipos diferentes de HPV que incluyen aquellos de alto riesgo oncogénico los cuales son el 16, 18, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Para el

cribado de cáncer cervical, se ha utilizado tradicionalmente la citología o prueba de

Papanicolaou. Aunque la citología cervical ha contribuido enormemente a la reducción de la morbilidad del cáncer cervical, su sensibilidad para detectar lesiones precursoras de cáncer es muy baja, aproximadamente del 55,4%.

En comparación, la prueba de detección del ADN de los genotipos VPH-AR en muestras cervicales tiene una sensibilidad de hasta el 96,6%.<sup>6-7</sup> Por esta razón, como en este estudio es importante desarrollar estrategias que lleven al conocimiento de factores virales moleculares con valor predictivo, con capacidad para indicar que personas muestran alto riesgo de desarrollar este tipo de patologías, esto con el fin de implementar guías de flujo institucionales así como medidas de prevención, seguimiento e intervención oportuna.

Es importante tener en cuenta que la identificación y tratamiento de las pacientes con lesiones cervicales NIC 3+ es el objetivo principal de las campañas de detección para la prevención del cáncer cervical. Cuando se utilizan ambas pruebas, la citología y la detección de PCR para VPH-AR,

hay un importante número de mujeres con resultados citológicos negativos y detección de ADN de VPH-AR positivo. El verdadero valor de la prueba de detección del ADN de los VPH-AR es su altísimo valor predictivo negativo cercano al 100% que permite espaciar los cribados con la seguridad de no desarrollar NIC 3+, por lo menos de 3 a 5 años.<sup>6-7</sup>

Está comprobado desde hace tiempo, que el grupo de mujeres infectadas con los genotipos 16 y 18 tiene un riesgo muy importante de presentar NIC 3+ entre 20% y el 17% respectivamente frente al 1-2% si están infectadas con otros VPH-AR.<sup>14</sup> El VPH es un virus que desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer cervical.<sup>7-8</sup> Hoy en día, se considera que la infección por VPH es una causa necesaria, pero no suficiente, para el desarrollo de esta neoplasia.<sup>9</sup> Alrededor del 99% de mujeres con cáncer cervical presentan esta infección.<sup>11</sup> Igualmente, se ha descrito su presencia en las lesiones precancerosas. El virus actuaría conjuntamente con otros factores, no totalmente conocidos para el desarrollo final de la lesión invasora.<sup>4-11</sup>

Recientemente se ha confirmado la sospecha de que los cánceres cervicales invasivos ocasionados por los genotipos 16 y 18 se presentan en mujeres más jóvenes que los producidos por otros genotipos.<sup>15</sup> Por esto es imprescindible utilizar los instrumentos adecuados para garantizar una buena toma cervical y una prueba de detección de ADN de AR-VPH que identifique separadamente los genotipos 16 y 18 con el objetivo de hacer un seguimiento colposcópico a las pacientes infectadas por dichos tipos de VPH.

## CONCLUSIONES

La prueba de detección del ADN de los genotipos AR-VPH tomadas de muestras cervicales adecuadas con los instrumentos adecuados (brocha de polietileno), tiene una sensibilidad de hasta el 96,6% para detectar lesiones precancerosas aunque es menos específica que la citología. Actualmente se ha confirmado que los cánceres cervicales invasivos ocasionados por los genotipos 16 y 18 se presentan en mujeres más jóvenes que los producidos por otros genotipos. La importancia radica en utilizar una prueba de detección de ADN de VPH-AR que identifique separadamente los genotipos 16 y 18 con el objetivo de hacer un seguimiento colposcópico a

las pacientes infectadas por estos genotipos a diferencia de otros genotipos AR-VPH.

La detección temprana del virus podría revelar pacientes con lesiones precursoras. Este tipo de acciones innovadoras para la detección oportuna de la enfermedad que precede al cáncer, permitirá enviar oportunamente a las paciente de más alto riesgo a la clínica de colposcopia para un tratamiento que impida la progresión de esta mortal enfermedad.

Con esta técnica de identificación del ADN del VPH de alto riesgo en nuestra experiencia, no se han reportado muestras con material inadecuado desde el inicio del tamizaje.

Este trabajo muestra que durante el tamizaje de estas 675 pacientes que fueron positivas en la prueba de PCR para VPH-AR, en su gran mayoría al panel de 12 tipos de VPH así como al 16 Y 18, junto con los resultado de la citología tradicional y la colposcopia, nos permitieron implementar guías institucionales de flujo para cada una de las pacientes con seguimiento estricto de aquellas pacientes con reporte de los dos tipos de virus de más alto riesgo.

Se concluyó que el total de estas pacientes positivas son portadoras asintomáticas y que el aclaramiento de la infección no se ha dado en muchas ocasiones, debido a que es una enfermedad multifactorial en la que no han sido modificados estos promotores.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsagué X, et al. Papillomavirus research update: Highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol. 2001;54:0-12. National Cancer Institute Workshop.
2. Brown D., Shew, M., Qadadri, B., Neptune, N., Vargas, M., Tu, W., Julian, B., Breen, T., & Fortenberry J. (2005). A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis, 191 (2), 182 - 192.
3. Gravitt P y cols. "A Comparison between Real-Time Polymerase Chain Reaction and Hybrid Capture 2 for Human Papillomavirus DNA Quantitation". Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention 12: 477-484, 2003.

4. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2000; 342:792-800. Pubmed
5. Genital HPV Infection. CDC Fact Sheet. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Ga. Disponible en <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFactHPV.htm/cancer> Agosto 2007.
6. Maynard MH, Duarte Franco E, Rodríguez I, Stephen DW, Hanley J, Ferenczy A, et-al, for the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357:1579-88. Pubmed
7. Sotlar D, Diemer A, Dethleffs Y, Hack A, Detection and Typing of Human Papilomavirus by E6 Nested Multiplex PCR, Jorunal of Clinical Microbiology, July 2004, Vol 42, nº 7, 3176-3184.
8. Cortés J, Martinón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et-al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol.* 2010; 53(Suppl 1):1-19.
9. Clavel C, Coucherousset J, Lorenzato M, Caudroy S, Nou JM, Nazeyrollas P, et-al. Negative human papillomavirus testing in normal smears selects a population at low risk for developing high grade cervical lesions. *Br J Cancer.* 2004; 90:1803-8. Pubmed
10. Nubia Muñoz M.D., F: Xavier Bosch M.D., Epidemiological Classification of Human Papillomavirus Types associated with cervical cancer. *The New England journal of Medicine* 2005.
11. Wrigth TC, Schiffman M, Solomon D, Cox T, García F, Goldie S, et-al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004; 103:304-9. Pubmed
12. Brown, D, Legge, D., & Qadadri, B. (2002) Distribution of human papillomavirus types in cervicovaginal washings from women evaluated in a sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis,* 29 (12), 763-768.
13. Mateos Lindemann ML, Sánchez Calvo JM, Chacón de Antonio, Sanz I, Díaz E, Rubio MD, de la Morena ML. Prevalence and distribution of high-risk genotypes of HPV in women with severe cervical lesions in Madrid, Spain: importance of detecting genotype 16 and other high-risk genotypes. *SAGE-Hindawi Access to Research. Advances in Preventive Medicine.* 2011. 269468: 4. doi:10.4061/2011/269468
14. Wright T. C. Jr., M.D., Schiffman M. M.D. Adding a test for human Papillomavirus DNA to Cervical-Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine* 2005.
15. Janet R. Kornegay, y cols. "International Proficiency Study of a Consensus L1 PCR Assay for the Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA: Evaluation of Accuracy and Intralaboratory Agreement". *Journal of Clinical Microbiology* 41: 1080–1086, 2003.

*Articulo original**Nivel de evidencia III*

## **Correlación de resultados positivos de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del virus del papiloma humano de alto riesgo, con los resultados de la citología tradicional.**

Carlos Mauricio Morales Cervantes. \* Oscar Augusto Trejo Solórzano. \*\* José Luis López Velázquez. \*\* Fernando de la Torre Rendón\*\*\*

\*Ginecólogo y Obstetra. Curso de Alta Especialidad “Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia”. UNAM.

\*\*Ginecólogo y Obstetra Colposcopista. Profesores del Curso de Alta Especialidad “Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia”.

\*\*\* Patólogo Jefe de Servicio.

Correspondencia: Dr. Carlos Mauricio Morales Cervantes.[drcmmc@hotmail.com](mailto:drcmmc@hotmail.com). [oscarcolpotre@hotmail.com](mailto:oscarcolpotre@hotmail.com)

Av. Universidad 1321, Florida, Álvaro Obregón, 01030 Ciudad de México, Distrito Federal.

### **RESUMEN**

**Antecedentes.** El cáncer cervicouterino (CaCu) se manifiesta por alteraciones celulares en el epitelio cervical denominadas lesiones intraepiteliales (LEI). Esta neoplasia sigue siendo la segunda causa de muerte por enfermedad maligna en México. El Virus del Papiloma Humano (VPH) está asociado directamente con el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer anogenital, siendo los genotipos de alto riesgo (AR) los más frecuentemente encontrados. Para el cribado del cáncer cervical se ha utilizado tradicionalmente la citología, el cual ha contribuido a la disminución de la morbilidad del cáncer cervical en algunos países. La prueba para detección de PCR para determinar el ADN de los VPH de alto riesgo comienza a ser una herramienta de detección principal en mujeres con factores riesgo partir de los 35 años de edad. Este sistema detecta separadamente el DNA los genotipos 16 y 18, además de un panel (“pool”) de otros doce más.

**Objetivo.** Relacionar los resultados de la prueba PCR positiva con el estudio de citología convencional a fin de estandarizar las acciones diagnósticas, de seguimiento y terapéutica oportuna.

**Material y métodos.** Se incluyeron a 636 pacientes a las cuales se les realizaron de manera conjunta, una prueba de PCR para detección del virus del papiloma humano de alto riesgo, así como una citología convencional, tomadas ambas muestras de la zona de transformación del cérvix con una brocha de polietileno.

**Resultados:** Se detectaron a 70 pacientes con resultados positivos para los genotipos 16, 18 y el “pool” del VPH encontrando una prevalencia 11.00 % en esta población y se reportaron de la siguiente manera: 34 pacientes (48.57%) presentaron resultado negativo en la citología, en 25 pacientes (35.71 %) con LEIBG, 7 pacientes (10%) con ASCUS, en 3 pacientes (4.28%) con LEIAG, una paciente (1.42%) reportada como Adenocarcinoma.

**Conclusiones:** La presencia del VPH documentada con una prueba de PCR positiva en esta población, tiene una prevalencia del 11.0 %, el 51.0 % de estas pacientes se encontraron la citología con lesiones premalignas y malignas del cérvix, y el 49.0 % con alteraciones inflamatorias. Los genotipos que con mayor frecuencia fueron encontrados en la PCR fueron los del “pool” relacionado a procesos inflamatorios o lesiones de bajo grado, mientras que el genotipo 18 es más significativo ya que asocia a lesiones de alto grado. Estos resultados son de gran importancia en un programa de cribado, ya que de forma oportuna estas mujeres serán enviadas a una clínica de colposcopia, siempre y cuando se encuentre asociado a una citología cervical anormal para un manejo adecuado.

**Palabras Clave:** Virus del Papiloma Humano, Reacción de Cadena Polimerasa, Genotipo, Panel.

### **SUMMARY**

**Background.** (CaCu) Cervical Cancer is caused by cellular alterations in the cervical epithelium which initially is shown through precursor wounds called intraepithelial lesion that gradually grow into an invasive cancer. It is the second cause of mortality in women from malignant neoplasms. The Human Papilloma Virus (HPV) is the only virus associated with the development of precancerous wounds and cancer of the anus-genital tract, these are divided - according to their oncogenic capacity- in: low-risk (LR): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61.72, 73, 81; and high risk (HR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59. Traditionally Cytology has been used for cervical cancer screening, this study has greatly contributed to the reduction of cervical cancer morbidity and mortality.

The test for PCR detection to determine the DNA of high-risk HPV begins to be a main screening tool for women at risk from 35 years of age and on. The Cobas 4800 HPV Test System (Roche) is an automated system for PCR determination in real time which separately detects the HPV DNA types 16 and 18, as well as other ten high risk genotypes (pool).

**Objective.** To compare the PCR positive test results for high-risk genotypes with conventional cytology in order to standardize the diagnostic, monitoring and timely therapy actions in the prevention of cervical cancer.

**Material and methods:** 636 patients were included in which they were held together, a PCR test for detection of high risk HPV and cytology conventional virus, both samples taken from the transformation zone of the cervix with a brush of polyethylene.

**Results:** Were detected in 70 patients with positive results for the genotypes 70 patients were found with positive results for the genotypes 16, 18 and HPV "pool" out of which: a) 34 patients (48.57%) presented negative results in the cytology with an inflammatory process, 25 patients (35.71%) with LSIL, 7 patients (10%) with ASCUS, 3 patients (4.28%) with HSIL, 1 patient (1.42%) with Adenocarcinoma.

**Conclusions:** The presence of HPV documented with a positive PCR test in this population has a prevalence of 11.0%, 51.0% of these patients were found on cytology with premalignant and malignant lesions of the cervix, and 49.0% with inflammatory changes. The genotypes that were found most frequently in the PCR were the "pool" related to inflammatory processes or low-grade lesions, while genotype 18 is more significant since it associates a high-grade lesions. These results are of great importance in a screening program, timely since these women will be sent to a clinic of colposcopy, as long as it finds associated to an abnormal cervical cytology for a handle adapted.

**Key words:** HPV, Polymerase Chain Reaction, genotype, Panel.

## ANTECEDENTES.

El cáncer cérvicouterino (CaCu) continúa siendo un problema de salud pública en nuestra población. Es la causa más común de cáncer en mujeres en todo el mundo, de los cuales 78% de los casos ocurren en países en desarrollo, siendo el segundo cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo. En México, el 13.9 % de las defunciones en mujeres corresponde a CaCu y 15% a cáncer de mama.<sup>1,3</sup> El CaCu es originado por alteraciones celulares en el epitelio cervical el cual se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución denominadas lesiones intraepiteliales hasta un cáncer in situ o invasor.<sup>2,3</sup>

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el único virus asociado directamente con el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer en el tracto anogenital, señalándose como agente etiológico del mismo. La infección persistente por VPH oncogénico es la causa principal de este tipo de neoplasia y es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo.<sup>1,2,3</sup> La infección causada por el VPH se ha incrementado de forma alarmante sólo en los últimos 20 años y las tasas de mayor prevalencia son en adolescentes y mujeres jóvenes, con incremento en los casos de lesiones intraepiteliales en este grupo.<sup>2,3</sup> La exposición al VPH produce típicamente una infección de transmisión sexual (ITS), la gran mayoría de éstas ITS (>90%) se resuelven espontáneamente en dos años. Una minoría de infecciones por VPH Alto Riesgo (AR) persiste durante 5 a 20 años, y estas infecciones

persistentes son las verdaderas precursoras del cáncer. La infección persistente por los VPH-AR es un paso necesario para el desarrollo de algunos cánceres.<sup>4,5</sup> El VPH es altamente prevalente en poblaciones jóvenes sexualmente activas, con una incidencia de hasta el 20 %.

El virus del papiloma humano contiene ADN de doble cadena y sin envoltura, su tamaño es aproximadamente 55nm de diámetro, todos comparten una organización genómica similar que consta de una región genética precoz (E), una región genética tardía (L) y una región reguladora. Las cinco proteínas "precoces" E1, E2, E5, E6 y E7 son necesarias para la replicación viral y/o transformación celular. La proteína L1 comprende la mayoría de la envoltura del virus. El gen L1 es el gen más conservado entre los tipos individuales de VPH y la proteína L2 se conoce como la proteína de cápside menor porque contribuye en un menor porcentaje a la masa de la cápside que la proteína L1.<sup>3</sup> todos los tipos de VPH son epiteliotropos, y se requiere un epitelio escamoso totalmente diferenciado para que se complete el ciclo vital del VPH.<sup>3</sup> Existen más de 200 diferentes tipos de VPH, casi 40 de estos tipos infectan superficies mucosas, incluyendo el epitelio anogenital, se dividen de acuerdo a su capacidad oncogénica en: bajo riesgo (BR): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73, 81; y alto riesgo (AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68.<sup>4</sup>.

La infección puede considerarse transitoria pasajera, con una duración media de unos ocho meses en los tipos de VPH-BR y de 13 meses en los tipos carcinógenos de VPH. En una minoría de

individuos infectados, los tipos carcinógenos de VPH se vuelven persistentes y predisponen a las mujeres al cáncer 10 a 40 años más tarde.<sup>5</sup>

Para el cribado del cáncer cervical se ha utilizado tradicionalmente la citología o prueba del Papanicolaou, aunque la citología cervical ha contribuido enormemente a la reducción de la morbilidad del cáncer cervical, su sensibilidad para detectar lesiones es muy baja, aproximadamente 55.4%. En comparación, la prueba de detección del ADN de los genotipos VPH-AR en muestras cervicales tiene una sensibilidad hasta del 96.6% para detectar lesiones precancerosas aunque es menos específica que la citología.<sup>8</sup> Sin embargo, el verdadero valor de la prueba de detección del ADN de los VPH-AR es su alto valor predictivo negativo cercano al 100% que permite espaciar los cribados con la seguridad de no desarrollar una lesión escamosa Intraepitelial (LEI) en por lo menos tres años y algunos autores aseguran que hasta 5 años.<sup>5</sup> La aplicación extensa del cribado por citología cervical ha reducido dramáticamente la incidencia y las muertes por cáncer cervicouterino en la mayoría de los países desarrollados. Ya que la infección aparece muchos años antes que la neoplasia, la prueba de detección de ADN del VPH ofrece la posibilidad de reducir mucho más la incidencia del cáncer si se aplica razonable y extensamente.<sup>6</sup>

La prueba para detección de ADN de VPH de alto riesgo comienza a ser una herramienta de detección principal a partir de los 35 años de edad, a medida que baja la incidencia de las infecciones por VPH y el riesgo subyacente de que puedan ocurrir cambios clínicamente significativos es más alto cuando los resultados de la prueba de VPH son positivos.<sup>7</sup>

El sistema Cobas 4800 HPV Test , es un sistema automatizado para determinación de PCR en tiempo real que detecta separadamente el DNA del virus del Papiloma Humano de los tipos 16 y 18, además de otros doce genotipos de alto riesgo (pool). Dicha prueba utiliza la amplificación del fragmento de ADN objetivo, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación de ácidos nucleicos para la detección de 12 tipos de VPH de alto riesgo (AR) en un único análisis.<sup>1,7</sup>

## MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio de tipo prospectivo, observacional y descriptivo en el que se incluyeron a 636 pacientes derechohabientes y de población abierta, que acudieron al servicio de colposcopia del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, en el periodo comprendido de 1º. de Abril del 2012 al 31 Marzo de 2013, a las cuales se les fue tomada una citología de la zona de transformación con una brocha de polietileno, se llevo a cabo el extendido en la laminilla y fijado de manera tradicional, el material excedente de la brocha se coloco en el vial correspondiente para su procesamiento en el laboratorio de biología molecular. Este estudio se llevó a cabo en el servicio de colposcopia. Se procedió a recabar mediante una base de datos generales de las pacientes.

En estas pacientes se obtuvo el resultado de la citología y se compararon con el resultado de PCR positivo a los genotipos del Virus del papiloma Humano 16 y 18 y del panel o "pool" de 12 genotipos.

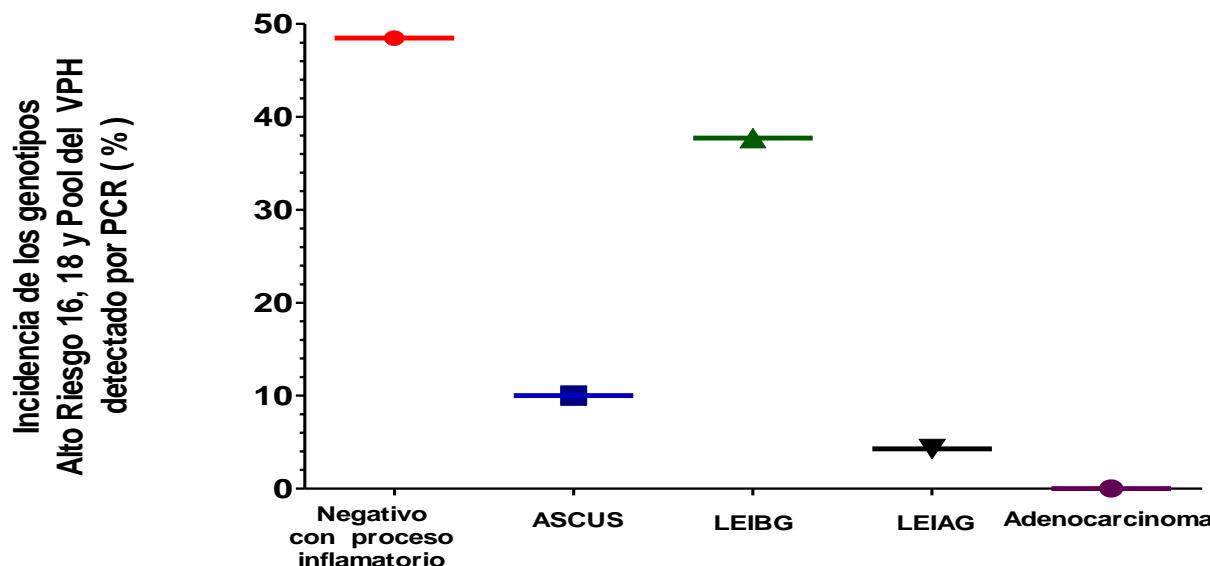
La información obtenida se coloco en una hoja en formato Excel 2013 de recolección de datos con la Identificación de la paciente, así como los resultados del estudio de citología cervical anotándose el resultado citológico de acuerdo a la clasificación de Bethesda, además de los resultados de PCR anotándose la positividad a VPH 16, VPH 18 y/o "pool" así como el formato digital del estudio de Papanicolaou y de PCR de la base de datos del sistema <http://www.vph-pcr-issste.mx>

## RESULTADOS

De las 636 pruebas realizadas de PCR encontramos a 70 pacientes con resultados positivos para los genotipos 16, 18 y "pool" del VPH las cuales fueron comparados con los resultados de la citología de cada una de las pacientes.

De este grupo con PCR para los genotipos VPH de Alto Riesgo positivos:

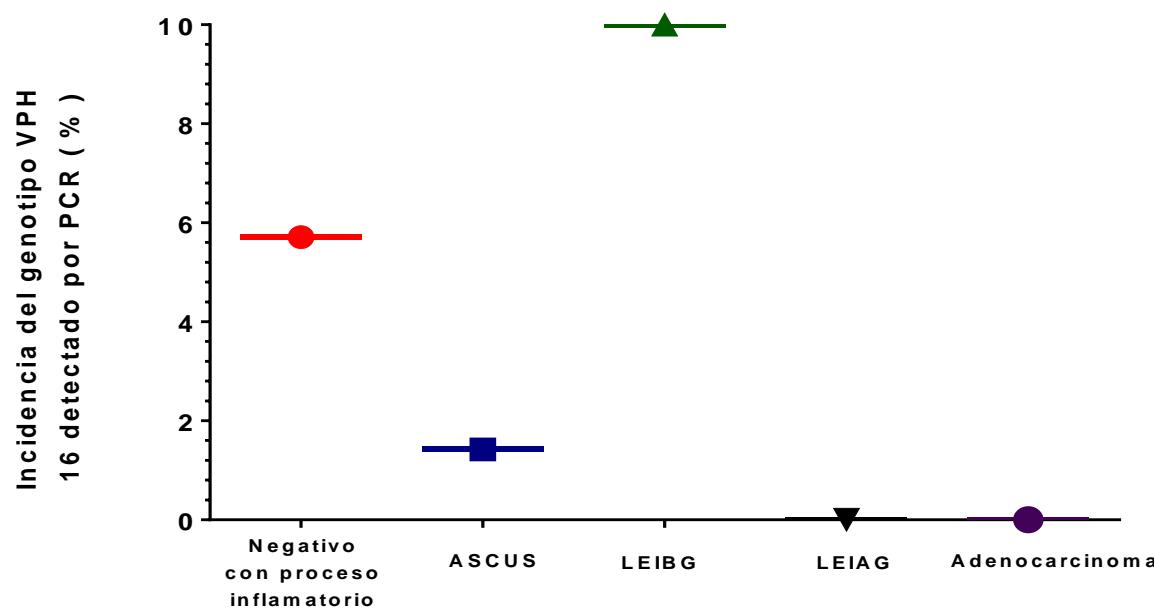
- 34 pacientes (48.57%) presentaron resultado negativo en la citología con proceso inflamatorio,
- 25 pacientes (35.71 %) con lesión escamosa Intraepitelial de bajo grado (LEIBG).
- 7 pacientes (10%) con ASCUS,
- 3 pacientes (4.28%) con Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LEIAG),
- una paciente (1.42%) con Adenocarcinoma. **Figura1.**



**Figura 1.** Se muestran los resultados de la prueba de PCR del Virus del papiloma humano para los genotipos de Alto Riesgo y su relación con los resultados de citología convencional.

Los resultados obtenidos para la PCR dirigida contra el genotipo 16 del VPH que mostraron lo siguiente: a) 4 pacientes (5.71%) se encontraron

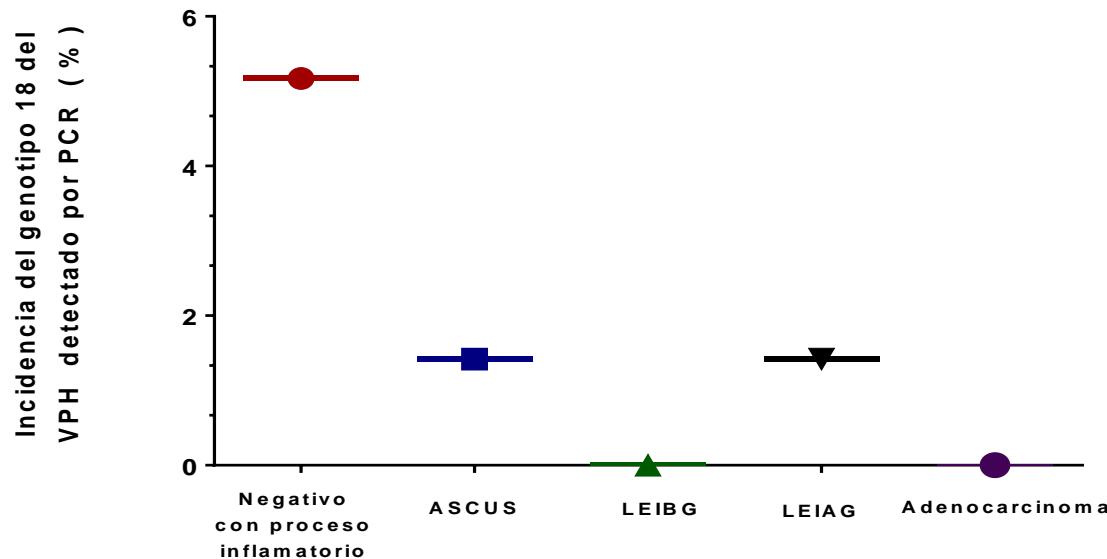
con citología negativo con proceso inflamatorio, b) 1 paciente (1.42%) con ASCUS, c) 7 Pacientes (10 %) con LEIBG. **Figura 2.**



**Figura 2.** Se muestra el resultado de la prueba de PCR del Virus del papiloma humano para el genotipo 16 encontrándose relativamente su relación con LEIBG.

Se efectuó la misma comparativa en las pacientes con PCR positiva al genotipo 18 del VPH y encontramos los siguientes resultados: a) 4 pacientes (5.71%) con resultado Negativo con

proceso inflamatorio y b) 1 paciente (1.42%) con ASCUS, c) 1 paciente (1.42%) con LEIAG. **Figura 3.**

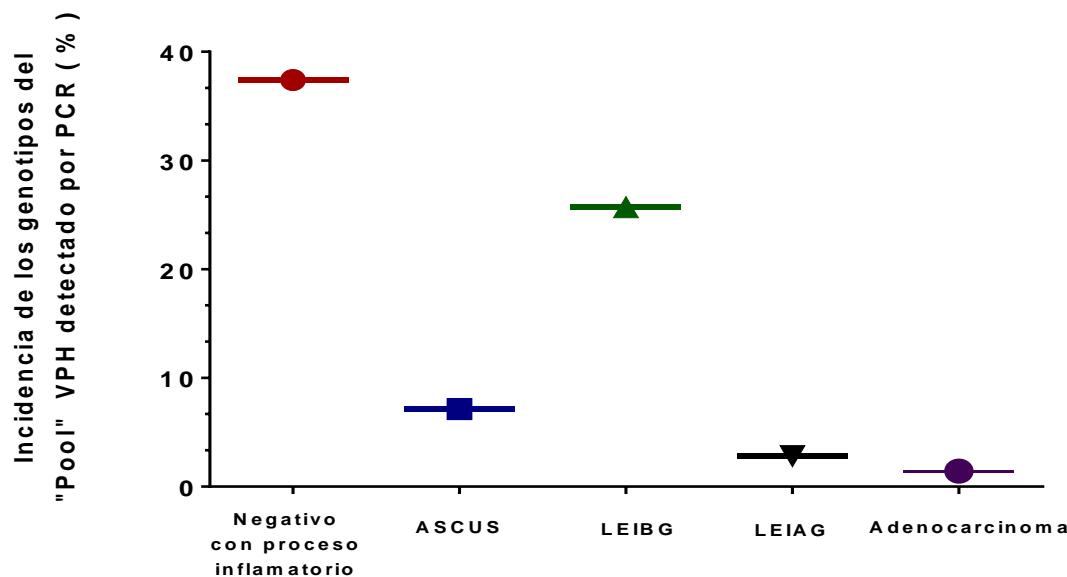


**Figura 3.** Se muestra el resultado de la prueba de PCR del Virus del papiloma humano para el genotipo 18 encontrándose un bajo porcentaje pero significativo al relacionarse con LEIAG.

Para los resultados de PCR positivos a los genotipos del “pool” observamos los siguientes resultados: a) 26 pacientes (37.4%) con citología negativa con proceso inflamatorio, b) 5 pacientes

(7.14%) con ASCUS c) 18 pacientes (25.71%) con LEIBG, d) 2 pacientes (2.8%) con LEIAG, e) 1 paciente (1.42%) Adenocarcinoma.

**Figura 4.**



**Figura 4.** . Se muestra el resultado de la prueba de PCR del Virus del papiloma humano para los genotipos del “pool” encontrándose en mayor relación con lesiones premalignas y malignas del cérvix.

## COMENTARIO

Con los estudios de citología y la determinación de PCR del VPH se reduce la incidencia del CaCu si se aplican ambas de forma conjunta, ofreciendo un manejo adecuado cuando la prueba de PCR del virus de papiloma humano es comparada con la de la citología, con el objetivo de estandarizar las acciones diagnósticas, de seguimiento y terapéutica oportuna en la prevención del cáncer cervicouterino.

## CONCLUSIONES

La presencia del VPH documentada con una prueba de PCR positiva en esta población, tiene una prevalencia del 11.0%, el 51.0% de estas pacientes se encontró la citología con lesiones premalignas y malignas del cérvix, y el 49.0% con alteraciones inflamatorias. Los genotipos que con mayor frecuencia fueron encontrados en la PCR fueron los del "pool" relacionado a procesos inflamatorios o lesiones de bajo grado, mientras que el genotipo 18 es más significativo ya que asocia a lesiones de alto grado, esto último en concordancia con lo reportados en la literatura mundial como causa principal del CaCu.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens CM, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(3):468-475.
2. Gutiérrez Rojo R. Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino, Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior, Año III – Núm. 5: 16-24, octubre 2011.
3. Gravitt P y cols. "A Comparison between Real-Time Polymerase Chain Reaction and Hybrid Capture 2 for Human Papillomavirus DNA Quantitation". *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 12: 477-484, 2003
4. Brown D., Shew, M., Qadadri, B., Neptune, N., Vargas, M., Tu, W., Julian, B., Breen, T., & Fortenberry J. (2005). A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis*, 191 (2), 182 - 192.
5. Grettell, L, Diego, B., & de Jesús, O. Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino *Rev. cuba. obstet. ginecol*, 2005, 31, (1).
6. Lacruz C, Fariña J, Citología Ginecológica, de Papanicolaou a Bethesda, Editorial Complutense, España 2003.
7. Mateos ML, Chacón de Antonio J, Rodríguez-Domínguez M, et al. Evaluación de un sistema de PCR a tiempo real (cobas 4800) para la detección separada de los genotipos 16 y 18 y otros genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical. *EnferInfeccMicrobiolClin*. 2011;29(6):411-414.
8. Maynard MH, duarte Franco E: Rodríguez J, Stephen DW, Hanley J, Ferenczy A, et al. For the Canadian Cervical Cancer Screening Trial Study Group. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2007; 357:1579-88.
9. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervico-vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-428.
10. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis*. 2012
11. Lazcano-Ponce E. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. *Int. J Cáncer*: 2001; 91: 412-420.
12. HVP Today .Newsletter Human PapilomaVirus .Num 25 Mayo de 2012 .pp1-16
13. Diaz ML. Human papilloma virus: prevention and treatment. *ObstetGynecolClin N Am* 2008; 35: 199-217.
14. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología* 2009; 4: 205-216.
15. Apgar B, Brotzman, Spitzer M. Coloscopía principios y práctica. ElsevierMasson. España 2<sup>a</sup> Ed. 2009, pp: 21-34, 79 -100, 411-436.
16. Tatti S. Coloscopia y patología del tracto genital inferior. Panamericana. Argentina. 2008, pp 57-87, 284-288.
17. Castle P, Stoler M, Wright T et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV 18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study.
18. Guía Práctica Clínica GPC. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino. Consejo de Seguridad General 1-59

## Caso Clínico

Nivel de evidencia III

# Diagnóstico y seguimiento de lesión intraepitelial de alto grado: reporte de un caso

Arantxa Padilla Orozco\*, Yurixi Milene García Nataren\*, Grecia Delgado Reyes\*, Maricela Campos Solórzano \*\* y Rosa Casco Munive\*\*\*.

Clínica Universitaria de Salud Integral (CUSI), Facultad de Estudios Superiores (FES) Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

\* Pasantes en Servicio Social de la carrera de Médico Cirujano de la FES Iztacala.

\*\* Ginecoobstetra adscrita al servicio de Colposcopia de la CUSI en la FES Iztacala. Corresponsable de colposcopia de la FES Iztacala.

\*\*\* Maestra Profesor asociado C, definitivo del módulo del sistema genital y urinario de la carrera de Medicina de la FES Iztacala, responsable de colposcopia de la CUSI FES Iztacala, adscrita al proyecto PAPCA

Correspondencia a: Rosa Casco Munive e-mail. [xoricas@prodigy.net.mx](mailto:xoricas@prodigy.net.mx)

## RESUMEN

El virus del papiloma humano (VPH) es el responsable de la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. La mayoría de los casos se resuelven espontáneamente sin dejar secuelas. Los tipos 16 y 18 predisponen al desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCu) que es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres en nuestro país. Existen lesiones predisponentes de CaCu que pueden diagnosticarse mediante Colposcopia utilizando ácido acético para visualizarlas complementando con estudio histopatológico para visualizar los coilocitos.

**Caso reportado.** Paciente femenina de 23 años atendida en el servicio de colposcopia de la CUSI Iztacala con reporte previo de citología exfoliativa alterada. Se realizó colposcopia y nueva citología exfoliativa encontrándose lesión intraepitelial de bajo grado y displasia cervical ligera; histopatológicamente se reportó lesión escamosa de alto grado. En Hospital del ISSSTE se realizó conización cervical y el estudio histopatológico confirmó la lesión escamosa intraepitelial de alto grado y bordes quirúrgicos libres de lesión. A los 4 meses la nueva colposcopia fue adecuada con citología Negativa II, alteración inflamatoria.

## ABSTRACT

The HPV (human papiloma virus) is the most common transmission sexual infection; it cures itself spontaneously in the majority of the cases without consequences. The types 16 and 18 predispose for the cervical cancer develop. This is the second type cancer in women in our country. Before we detect cancer cells, we found abnormal cells.

**Clinic case:** Female patient 23 years old was sent in colposcopy service at CUSI Iztacala, because they found abnormal cervical cytology pap, in consequence we made a new cervical cytology Pap, it reported LG-SIL (low grade squamous intraepithelial lesion) and the colposcopy confirmed lesion. It was performed cervical biopsy, and reported HG-SIL (High grade squamous intraepithelial lesion). Later a cono cervical was practiced at the Hospital Adolfo López Mateos of ISSSTE supporting of CUSI Iztacala. The pathology report confirms HG-SIL and surgery borders free. Four months later, she went to a new examine of cervical cytology Pap, it reported Negative II and satisfactory colposcopy.

## INTRODUCCIÓN

El VPH es el responsable de las frecuentes infecciones del epitelio cervical uterino transmitidas por vía sexual<sup>1,2</sup>. Se calcula que el 80% de las mujeres sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento de su vida<sup>2</sup>. La mayor parte de las infecciones por VPH se resuelven hasta en un 90% espontáneamente sin dejar secuelas<sup>1,2,3</sup>; la etapa de la vida donde hay mayor

remisión de la infección es en la adolescencia<sup>1</sup>. De las que tienen resolución, solo el 25% presentan alteraciones citohistológicas LGSIL y/o NIC I. El 10% del total de las infecciones persistirán, dependiendo del genotipo, tendrán el riesgo de desarrollar CaCu<sup>2</sup>.

La clasificación clásica, en términos de displasia (OMS. 1979) dio paso al sistema de las NIC (Neoplasia Intraepitelial Cervical)<sup>2</sup> en 1989 se

propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas y se incluyen nuevos conceptos sobre infección por el VPH, además se asocian los simples cambios producidos por el VPH en la categoría NIC I. En el sistema Bethesda se introduce el término lesión escamosa intraepitelial (LIE), con dos categorías: bajo grado y alto grado, en donde hay un crecimiento anormal mínimo (bajo grado), y progresar en espesor hasta llegar a la capa más superficial del epitelio (alto grado).<sup>1</sup>

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero, existe crecimiento tisular desorganizado producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción en los tejidos del cuello uterino, suele crecer lentamente por un período de tiempo.<sup>5,6</sup>

Antes de que se encuentren células cancerosas en el cuello uterino, sus tejidos experimentan cambios y empiezan a aparecer células anormales, llamadas lesión intraepitelial (LIE), la cual se detecta con citología vaginal (Papanicolaou); posteriormente, las células precursoras de LIE comienzan a crecer y se diseminan con mayor profundidad en el cuello uterino y en las áreas circundantes.<sup>6</sup>

El CaCu es el tipo de cáncer con mayor prevalencia entre las mujeres, quedándose atrás en las estadísticas por el cáncer de mama.<sup>7,8</sup> Son varios los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino, sin embargo, la infección por el VPH es considerada como el agente etiológico de ese tumor, pues en el 99% de las neoplasias intraepiteliales e invasivas del tracto genital de la mujer son causadas por uno de los 15 tipos oncogénicos del VPH el subtipo 16 y 18 los más comunes.<sup>7</sup>

Además del VPH, existen varios factores de riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino como los antecedentes de enfermedades sexualmente transmisibles, el inicio precoz de las relaciones sexuales (antes de los 18 años), el tabaquismo, el bajo nivel socioeconómico y escolar, la multiparidad (7 o más partos), múltiples compañeros sexuales, uso de anticonceptivos hormonales (más de 5 años), no usar preservativo, desnutrición, deficiencia de antioxidantes, nunca haberse practicado una citología, inmunosupresión y estrés.<sup>2,5,6,7,8,9,10,11,12,13</sup> Existen factores de persistencia de la infección que además de los

antes mencionados se agregan: coinfección con el VIH, VHS-2, Chlamydia, inmunosupresión y la dieta.<sup>2</sup>

El tratamiento actual de las lesiones intraepiteliales va desde la observación y vigilancia con seguimiento citológico y colposcópico semestral hasta los quirúrgicos, que incluyen desde la resección de las lesiones con asa electroquirúrgica hasta la histerectomía.<sup>3</sup>

En técnicas de exéresis, intentan obtener la lesión en una sola pieza. El informe histológico debe registrar las dimensiones de la pieza y el estado de los márgenes de resección en cuanto a la enfermedad intraepitelial o invasiva.<sup>2</sup>

En las lesiones exocervicales, se debe extirpar el tejido en una profundidad > 8 mm. Puede hacerse tratamiento en la primera visita cuando la revisión del material identifique NIC en > 90% de la pieza extirpada. Solo en casos excepcionales realizarlo cuando la citología sea ASC-US o lesión de bajo grado, si se desea conservar la fertilidad se practica exéresis local.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 23 años de edad, la cual acude al servicio de consulta ginecológica en la Clínica Universitaria de Salud Integral Iztacala ubicada en Tlalnepantla Estado de México, donde se le realiza Papanicolaou mismo que reporta alteraciones, razón por la que es enviada al servicio de colposcopia y Papanicolaou de la misma.

Presenta los siguientes antecedentes ginecoobstétricos de importancia: Menarca 12 años, gesta 0, para 0, cesárea 0, aborto 0, número de parejas sexuales 1, método de planificación familiar: preservativo

En la primera sesión se lleva a cabo colposcopia y se repite citología exfoliativa cervical.

Resultado colposcópico (31/10/12): zona de transformación tipo 2, lesión acetoblanca en 9 a 2 horarias, prueba de Shiller positiva con hipocaptación de lugol en labio cervical anterior, que penetra al canal endocervical, única, sin relieve, no hay puntilleo ni mosaico, el diagnóstico colposcópico es: probable Lesión Intraepitelial de Bajo Grado. (Fig. 1).



Imagen A. Cervix después de ácido acético.



Imagen B. Cervix con filtro verde.

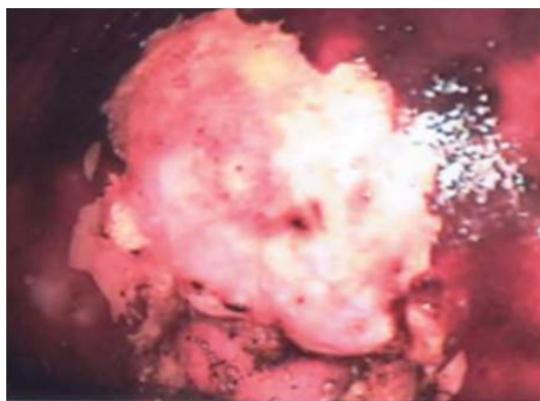


Imagen C. Después de solución de Lugol.



Imagen D. Vulva de aspecto normal.

**Figura 1 . Colpofotografía. Hallazgos colposcópicos sugestivos de lesión intraepitelial de bajo grado.**

En el segundo estudio citológico (31/10/12) se mostró Flora bacteriana bacilar, reacción inflamatoria, Displasia cervical ligera, actividad estrogénica buena.

Por lo que se decide realizar biopsia cervical (6/11/12) encontrándose cortes histológicos que muestran epitelio plano escamoso estratificado (ectocervical) con alteración de la maduración del total del espesor del epitelio en algunas zonas y en otras ocupa dos tercios del epitelio, pérdida de la polaridad, macronucleosis, mitosis aumentadas en cantidad, pérdida de la relación núcleo- citoplasma a favor de este último, núcleos hiperchromáticos y con irregularidades en su membrana; cromatina irregularmente distribuida. Estos cambios se extienden hacia un pequeño fragmento de epitelio glandular (endocervical), existen fragmentos de epitelio exocervical que no presentan alteraciones histológicas, adicionalmente se identifica infiltrado

inflamatorio leve compuesto por linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares que involucra tanto el epitelio como el estroma. Concluye: Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (neoplasia intraepitelial cervical grado 2-3) con extensión glandular y cervicitis crónica agudizada leve o específica.

Posterior a la evaluación se practica conización diagnóstico-terapéutico (01/12/12) en el Hospital Adolfo López Mateos del ISSSTE cuyo estudio histológico confirmó lesión escamosa intraepitelial de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical grado 2) con cervicitis crónica agudizada moderada inespecífica, metaplasia escamosa madura y bordes quirúrgicos libres de lesión.

Se decide seguimiento en 48 hrs para retiro del material de hemostasia sin datos de importancia.

Cuatro meses posteriores a la primera sesión y con resultado histológico de cono se realiza colposcopia y Papanicolaou para valoración.

Colposcopia: zona de transformación normal tipo 2.

Papanicolaou: muestra adecuada, proceso inflamatorio crónico, Negativo.

## DISCUSIÓN

El agente responsable de las alteraciones a nivel del epitelio cervical uterino es el Virus del Papiloma Humano, De la Fuente y cols. Presentan en su estudio que la prevalencia de la infección en adolescentes sexualmente activas es del 25-65%,

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coromoto ABD; Lesión intraepitelial de bajo grado en endocervix: conducta. Venezuela; Rev Obstet Ginecol Venez, 2009; 69 (1): 41-47.
2. De la Fuente J; Patología tumoral benigna del cérvix y lesiones cervicales intraepiteliales. Fundamentos de ginecología (SEGO). En línea:  
[http://www3.univadis.net/microsites/area\\_salud\\_mujer/pdfs/30-Patologia\\_tumoral\\_benigna\\_del\\_cervix\\_y\\_lesiones\\_cervicales\\_intraepiteliales.pdf](http://www3.univadis.net/microsites/area_salud_mujer/pdfs/30-Patologia_tumoral_benigna_del_cervix_y_lesiones_cervicales_intraepiteliales.pdf) revisado junio 2013.
3. Gómez GG. Tratamiento de las lesiones intraepiteliales en cérvix, vulva y vagina. En: Medina Villaseñor, disponible en:<http://oncologabetania.com/site2011/libro-fundamentos-de-oncologia/Seccion7-numero53.pdf> Revisado Junio 2013.
4. Suárez E, Guía Clínica Cancer Cervicouterino, Chile; MINISTERIO DE SALUD. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005, pp 1-47.
5. Guía Clínica Cáncer Cervicouterino, Chile; Ministerio de salud. 2<sup>a</sup> Ed. 2010, pp 1-62.
6. Fernández SARG, Identificación de Virus de Papiloma Humano tipo 18 en pacientes con cáncer cervico uterino, lesión intraepitelial cervical y sin lesión, México; Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, 2007, pp 1-111.
7. Amorim LPR; Presencia de lesiones intraepiteliales de alto grado a las mujeres privadas de libertad: estudio documental. Brasil, Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2012, 20(2):[09].
8. Agüero A; Neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años. Venezuela; Rev Obstet Ginecol Venez, 2012; 72(2):89-102.
9. Chavarro VN; Cáncer cervicouterino, México; Anales de Radiología México, 1, 2009, pp 61-79.
10. Llanes CA; El cáncer cervico uterino, enemigo número uno de la salud de la mujer, México; Revista electrónica Medicina, Salud y Sociedad, 1, 2011, pp 1-15.
11. Valderrama CM; Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del Virus del Papiloma Humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima, Perú; Revista de Salud Pública Perú, 24, 2007, pp 234-239.
12. Verdessi A; Prevalencia de displasia de cuello uterino en pacientes portadoras de Virus Papiloma Humano, Chile, Chile; Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana, 2006, 11, pp 78-82.
13. Corral F; La baja escolaridad como factor de riesgo en el cáncer de cuello de útero, Ecuador; Boletín Oficina Sanitaria Panam, 1996, 121, pp 511-517.

la mayoría son transitorias en un 90% y de estas solo un 25% producirán alteraciones citohistológicas, solo 10% persistirá este es el grupo predispuesto para desarrollar lesiones de alto grado y cáncer cervicouterino. La paciente se encuentra en este último grupo.

Coromoto y colaboradores mencionan la importancia de conocer más acerca de la historia natural de la patología cervical, mejorar los procedimientos diagnósticos, innovar en los mismos, así como en la terapéutica. En la literatura consultada no se encontraron investigaciones que estudien el comportamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado y su regresión después de tratamiento para poder realizar una comparación objetiva.

## Propuesta académica

# Modelo educativo por competencias profesionales en colposcopia y neoplasia intraepitelial del tracto anogenital.

\*Sergio Anaya Coeto, \*\*Jorge Ojeda Ortiz, \*\*\*Humberto Veras Godoy, \*\*\*\*Gilberto Solorza Luna,  
\*\*\*\*\*Carlos E. Aranda Flores, \*\*\*\*\*Drusso Vera Gaspar.

\*Facultad de Estudios Superiores Iztacala. UNAM, \*\* Hospital General de Pachuca, Hidalgo SSAH, \*\*\*Asociación Nacional de Escuelas y Facultades de Medicina, \*\*\*\*Instituto Nacional de Cancerología, \*\*\*\*\*Instituto Oncológico de Morelos, \*\*\*\*\*Práctica Privada.

### RESUMEN

Los problemas de salud-enfermedad que atienden las instituciones públicas y privadas, nos obligan a realizar funciones altamente diferenciadas y específicas, sujetas a revisiones constantes que orillan a cambios en los modelos educativos. En consecuencia se establece promover: el desarrollo de planes académicos pertinentes y flexibles, dotados de contenidos relevantes para la vida profesional; métodos de enseñanza eficaces, mejores servicios y herramientas de apoyo al aprendizaje y una infraestructura que permita la operación de redes interinstitucionales de colaboración entre los diferentes subsistemas educativos. El modelo por competencias profesionales integradas intenta formar profesionales que conciban el aprendizaje como un proceso abierto y permanente, no solamente limitado al periodo escolar. El propósito de este plan de estudios es que sea un programa único de formación en colposcopia y neoplasia intraepitelial del tracto anogenital en centros de formación.

### ABSTRACT

Health problems and disease attending public and private institutions, require us to perform highly differentiated and specific, subject to constant revision that border changes in educational models functions. Therefore set to promote: the development of relevant academic and flexible plans, equipped with relevant content for professional life; effective teaching methods, better services and learning support tools and an infrastructure that allows the operation of interagency collaboration networks different educational subsystems. The model attempts to integrated skills training professionals who conceive learning as an open and ongoing process, not just limited to the school year. The purpose of this curriculum is that it is a unique training program in colposcopy and intraepithelial neoplasia of the anogenital tract in all training centers.

### INTRODUCCIÓN

La sociedad médica actual, como grupos de seres humanos organizados en instituciones públicas y privadas dinámicas está determinada por una tendencia de la globalización que afecta a los procesos económicos, tecnológicos, sociales, culturales y educacionales a escala nacional e internacional que consiste en la creciente comunicación y en un sistema capitalista de producción, situación que propicia cambios continuos en los procesos sociales y en la consecuente generación de necesidades que lo conducen a la modernización de los sistemas educacionales actuales.<sup>1,2</sup>

Este cambio afecta a los sistemas educativos y de formación de los recursos humanos para la Salud, el desafío es lograr el ajuste y adecuaciones al cambio y enlazar la educación

con las transformaciones de la estructura productiva y las necesidades de desempeño del médico con formación en colposcopia y en enfermedades del tracto anogenital.<sup>3,4,5</sup>

### COMPETENCIAS PROFESIONALES

Le educación fundamentada en competencias profesionales es una opción prometedora ya que brinda al estudiante un perfil de aptitudes y actitudes que le permitan evolucionar en forma personal y social.<sup>4</sup>

Este modelo curricular puntuiza una competencia como el conjunto de conocimientos (habilidades) y actitudes armonizadas e integradas en el quehacer, alcanzadas a través de la formación profesional que permite al educando la actuación personal en contextos específicos; resolver problemas de forma

independiente y flexible en escenarios singulares.<sup>5,6</sup>

Este modelo educativo por competencias profesionales busca formar profesionales en colposcopia y neoplasia intraepitelial del tracto anogenital con sustento en los postulados pedagógicos de la UNESCO para brindar todas las oportunidades al educando en el desarrollo del saber (conocimientos), saber hacer (habilidades) y saber ser y convivir (valores-actitudes); lo que implica una educación para la vida .<sup>4</sup>

Una competencia profesional es el conjunto de capacidades profesionales obtenidas con la finalidad de realizar consistentemente funciones y tareas inherentes a su campo de acción y en diferentes escenarios específicos del médico con formación en colposcopia y en enfermedades del tracto anogenital.<sup>5</sup>

El perfil de egreso se logra una vez que el alumno cumpla satisfactoriamente con las cuatro unidades de competencia que se encuentran incluidos en los ejes curriculares: eje disciplinar, metodológico y socio humanística. Por último, la parte que expresa lo que una persona debe ser capaz de hacer en forma específica se denomina elemento de competencia; cada unidad tiene los elementos fundamentales para el logro de la competencia integral.

### Misión.

Profesional capaz de identificar, el desarrollo, transformación, identificación y tratamiento de la neoplasia Intrepitelial cervical, vaginal, vulvar, anal y patologías relacionadas que permitan disminuir la morbilidad y mortalidad a través de la observación colposcopica así como realizar actividades de educación e investigación en diversos escenarios médicos y de la comunidad.

### Visión.

Profesional que brinda una atención de la más alta calidad, dentro de un marco de humanismo que satisfaga las necesidades de la población para la identificación, el desarrollo, transformación y tratamiento del cáncer cervicouterino y las patologías del tracto genital inferior que permitan disminuir la morbilidad y mortalidad por estas patologías, en estrecha colaboración con el personal de la Salud.

### Perfil Profesional

Profesional Médico capaz de identificar, tratar y hacer seguimiento de la neoplasia intraepitelial del tracto anogenital, mediante la colposcopia en

unidades de atención médica con calidad y principios bióticos.

### Ejes curriculares

Para la elaboración del perfil profesional se consideran tres ejes curriculares el Disciplinar, Metodológico y Socio humanístico.

En el Eje Curricular Disciplinar se incluye el Método de Abordaje Integral en la salud de la mujer con riesgo de cáncer cervico uterino y enfermedades del tracto anogenital.

En el Eje Metodológico a los métodos epidemiológico, citológico, colposcopico, histológico, científico, educativo, documental y administrativo.

En el Eje Socio humanista a la Bioética, Legislación, trabajo en equipo y relaciones interpersonales, en estos tres ejes se integra la competencia general o globalizadora.

### Módulos

El programa educativo se desarrolla en cuatro módulos:

1. Bases de la interpretación colposcopica.
2. Interpretación colposcopica de lesiones intraepiteliales de bajo grado del tracto anogenital.
3. Interpretación colposcopica de lesiones intraepiteliales de alto grado y neoplasicas del tracto anogenital.
4. Prevención, diagnóstico y tratamiento de las lesiones neoplasicas intraepiteliales del tracto anogenital.

### Unidades Didácticas

En la formación del médico en colposcopia y en neoplasia intraepitelial del tacto anogenital se incluyen conocimientos disciplinarios de ramas de estudios afines y complementarias a su formación para integrar **el saber** que debe alcanzar el estudiante durante el transcurso de los módulos y que es sustento del saber hacer

Conocimientos metodológicos conjunto de procedimientos racionales utilizados para alcanzar una gama de objetivos que rigen en una tarea, investigación científica que requiere habilidades o cuidados específicos para integrar **el saber hacer** y conocimientos humanísticos que es **el saber ser y convivir**, situación que origina los valores de responsabilidad, honestidad, amor, justicia, altruismo y respeto.

El programa consta de 4 módulos con 28 unidades didácticas y 121 contenidos temáticos teórico - prácticos.

## ESTRUCTURACURRICULAR

### Competencia General:

Profesional médico, competente en el manejo de los equipos de colposcopia, con habilidad en la identificación y tratamiento de la patología del tracto anogenital y con actitudes para establecer relaciones cordiales con el paciente, la familia y el equipo de salud.

MODULO 1 <b>BASES DE LA INTERPRETACION COLPOSCOPICA</b>	MODULO 2 <b>INTERPRETACION COLPOSCOPICA DE LESIONES DE BAJO GRADO DEL TRACTO ANOGENITAL</b>	MODULO 3 <b>INTERPRETACION COLPOSCOPICA DE LESIONES DE ALTO GRADO Y NEOPLASICAS DEL TRACTO ANOGENITAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• CURSO PROPEDEUTICO.</li> <li>• CITOLOGIA CERVICO VAGINAL</li> <li>• COLPOSCOPIA</li> <li>• ANATOMIA MACROSCOPICA DEL APARATO GENITAL FEMENINO.</li> <li>• ANATOMIA MICROSCOPICA DEL APARATO GENITAL FEMENINO</li> <li>• ASPECTOS BASICOS DE LA FISIOLOGIA DEL APARATO GENITAL FEMENINO.</li> <li>• INMUNOLOGIA Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.</li> <li>• VPH-HIV</li> <li>• ORGANIZACIÓN Y EQUIPAMIENTO DE LA CLINICA DE COLPOSCOPIA.</li> <li>• METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN.</li> <li>• LEGISLACIÓN Y ETICA EN LA SALUD.</li> <li>• DIDACTICA BASICA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FISIOPATOLOGIA DE LA INFLAMACION,</li> <li>• MICROBIOLOGIA</li> <li>• COLPOSCOPIA DE INFECCIONES ESPECIFICAS E INESPECIFICAS</li> <li>• BASES CLINICAS DE LAS LESIONES DE BAJO GRADO.</li> <li>• CLASIFICACIONES COLPOSCOPICAS</li> <li>• CONTROL DE CALIDAD.</li> <li>• METODOLOGIA PARA DISEÑO DE PROTOCOLOS</li> <li>• ADMINISTRACION</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LESIONES PRENEOPLASICAS, NEOPLASICA Y LA INFECION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.</li> <li>• NEOPLASIA INRAEPITELIAL, Y EMBARAZO</li> <li>• LESIONES PRECURSORAS E INVASORAS.</li> <li>• EXPRESION COLPOSCOPICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CANCER.</li> <li>• ETAPAS CLINICAS DE LAS LESIONES PREMALIGNAS Y DEL CANCER..</li> <li>• CONTROL DE CALIDAD INTERNO.</li> </ul>
COMPETENCIA	COMPETENCIA	COMPETENCIA
COMPETENTE PARA IDENTIFICAR LOS ELEMENTOS NORMALES DEL APARATO GENITAL FEMENINO Y LA APLICACIÓN DE LOS PROCESOS TECNICO-MEDICOS-ADMINISTRATIVOS CON SENTIDO ETICO HUMANISTICO Y TRABAJO EN EQUIPO.	APTO PARA INTERPRETAR LOS CAMBIOS COLPOSCOPICOS EN LA PATOLOGIA DEL TRACTO ANOGENITAL DE LAS LESIONES NO NEOPLASICAS, LOS AGENTES CAUSALES Y APlicar LOS CRITERIOS DE CALIDAD CON RESPONSABILIDAD PROFESIONAL Y SOCIAL	APTO PARA IDENTIFICAR LOS CAMBIOS COLPOSCOPICOS EN LA PATOLOGIA DEL TRACTO ANOGENITAL, DE LAS LESIONES NEOPLASICAS, LOS AGENTES CAUSALES Y APlicar LOS CRITERIOS DE CALIDAD DE LA CON RESPONSABILIDAD PROFESIONAL Y SOCIAL.
ESCENARIOS	ESCENARIOS	ESCENARIOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AULA</li> <li>• CLINICA DE COLPOSCOPIA</li> <li>• CENTRO DE DOCUMENTACION</li> <li>• UNIDAD DE ATENCION MEDICA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AULA</li> <li>• CLINICA DE COLPOSCOPIA</li> <li>• CENTRO DE DOCUMENTACION</li> <li>• UNIDAD DE ATENCION MEDICA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AULA</li> <li>• CLINICA DE COLPOSCOPIA</li> <li>• CENTRO DE DOCUMENTACION</li> <li>• UNIDAD DE ATENCION MEDICA</li> </ul>

## Mapa Curricular

MODULO 4 <b>PREVENCION, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS LESIONES DEL TRACTO ANOGENITAL Y DEL CANCER.</b>		

<ul style="list-style-type: none"> <li>• PREVENCION PRIMARIA EN LA PATOLOGIA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR.</li> <li>• TRATAMIENTO DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO.</li> <li>• TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO</li> <li>• TRATAMIENTO DEL CANCER.</li> <li>• REPERCUSIONES EN LA VIDA REPRODUCTIVA DESPUES DEL TRATAMIENTO.</li> </ul>		
COMPETENCIA	COMPETENCIA	COMPETENCIA
COMPETENTE PARA APLICAR LOS DIFERENTES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN LAS ENFERMEDADES DEL TRACTO ANOGENITAL Y APLICAR LOS CRITERIOS DE CALIDAD CON RESPONSABILIDAD PROFESIONAL Y SOCIAL.		
ESCENARIOS	ESCENARIOS	ESCENARIOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AULA</li> <li>• CLINICA DE COLPOSCOPIA</li> <li>• CENTRO DE DOCUMENTACIÓN</li> <li>• UNIDAD DE ATENCIÓN MEDICA</li> </ul>		

## Estrategias educativas

Las estrategias educativas son las actividades de enseñanza-aprendizaje que se planean para lograr las competencias que requiere el educando en los escenarios y momentos de su desempeño profesional.

Las estrategias educativas con el enfoque de competencias están fundamentadas en la flexibilidad, en donde la interacción entre profesor o tutor, alumno, escenarios, contenidos y circunstancias propias del objeto de estudio serán los factores determinantes para facilitar el aprendizaje significativo.

Actividades de Aprendizaje para desarrollar estrategias educativas.

- Tutoría
- Medicina basada en evidencias
- Recuperación eficiente de la información.
- Análisis Crítico de la Literatura Médica.
- Discusión Dirigida
- Práctica Clínica.
- Sesión de casos clínicos.
- Sesión Bibliográfica.
- Lectura Crítica
- Práctica análoga

- Práctica equivalente.
- Aprendizaje basado en problemas.
- Elaboración de ensayos clínicos.

## Escenarios

Los contextos donde se desarrollarán y demostrarán los elementos y unidades de competencia son:

- Aulas y laboratorios.
- Centros de documentación.
- Unidades de atención médica.
- Clínicas de displasia o colposcopia.

## CONCLUSIONES

- Nuestro objetivo final es crear la enseñanza de la patología del tracto genital inferior y colposcopia en unidades hospitalarias con clínica de displasias, centros de formación privados y facultades de medicina con las siguientes propuestas:
- Programa único de formación a nivel Nacional.
- Diplomado a distancia vía Internet emitido por Institución Educativa.

- Promover la práctica clínica en centros regionales que se acrediten como centros formadores.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guía técnica para elaborar programas educativos por competencias para profesionales del área de salud. Dirección de Prestaciones Médicas, Coordinación de Educación Médica. IMSS. México: mayo 1999.
2. Bertha Alicia Rodríguez Sánchez et al: Modelo educativo basado en competencias.115
3. Medina Sara Rosa, Domínguez Humberto. Revista Académica UNAM, México, 1997.
4. Miikos Tomás. Mecanograma, Educación Basada en Competencias, mayo 1997.
5. Acosta Arreguín E. et.al. El desarrollo de una utopía llamada competencias. Dirección de Prestaciones Médicas. Coordinación de Educación Médica. IMSS. México: 1998.
6. Chávez U. Las Competencias en la Educación para el trabajo. Seminario sobre Formación Profesional y Empleo. México D.F., 1998.
7. Diaz, F y Hernández, G. Estrategias docentes para un aprendizaje significativo. México. Editorial Mc Graw Hill. 1998.
8. Gómez E., Jairo. Lineamientos pedagógicos para una educación por competencias. Capítulo del libro: El concepto de competencia II. Una mirada interdisciplinar. Santa fe de Bogotá. Sociedad Colombiana de Pedagogía. 2002.
9. Hamilton, J.D. (2000) Editorial: International standards of medical education: a global responsibility, Medical Teacher, 22 (6), pp.547-548.
10. Harden, R.M., Crosby J.R. & Davis, M. H. (1999) AMEE Education Guide No. 14: Outcome-based education, Part 1: An introduction to outcome-based education, Medical Teacher, 21(1), pp.7-14.
11. Giovanni. Evaluación integral de aprendizajes. Taller. Universidad de Antioquia. Abril 29 y 30 de 2004.
12. ICFES. Nuevo examen de estado, Propuesta General. Santa Fe de Bogotá: ICFES, 1999.
13. Marin A., Luis. Competencias: "Saber hacer", ¿en cuál contexto?. Capítulo del libro: El concepto de competencia II. Una mirada interdisciplinar. Santa fe de Bogotá. Sociedad Colombiana de Pedagogía. 2002.
14. Schawrs, M.R. (1998) On moving towards international standards in health professions education, Changing Medical Education and Medical Practice (World Health Organization, Geneva).



La Facultad de Estudios Superiores Iztacala es una de las Unidades Multidisciplinarias de la UNAM más grandes y con más relevancia social, dado su función en los ámbitos de la Salud, Educación e Investigación.

**Revisión temática**

# Vigencia y utilidad de los índices colposcopicos

Hugo Briseño Hanon\*

\*Jefe de Ginecología y Obstetricia y de la unidad de Colposcopia del Hospital General de Zapopan, Jalisco, México. Profesor del CUCS de la Universidad de Guadalajara y de la Universidad Guadalajara LAMAR. Ginecólogo y colposcopista certificado.  
[hugobh57@gmail.com](mailto:hugobh57@gmail.com)

## RESUMEN

Los índices colposcopicos permanecen vigentes, son una herramienta esencial en la formación académica de los colposcopistas, el más utilizado es el de Reid, es fácil de aprender y su correlación colposcopia/biopsia es de 89% con una alta precisión para diferenciar entre LEIBG y LEIAG (con una  $p < 0.05$ ). La mayor especificidad de los signos colposcopicos se relacionó con la tinción de ácido acético. El esquema Coppleson y el índice de CENACLID ofrecen mejores elementos para la detección de cáncer invasor de cérvix, finalmente la media del índice colposcopico de Reid para detectar LEIAG en especificidad fue de 91.3% y un valor predictivo negativo de 81.3%.

**Palabras clave:** Índice colposcopico de Reid, LEIBG, LEIAG. Signos colposcopicos.

## ABSTRACT

The colposcopic indices remain in active, are an essential tool in the academic training of colposcopists, the most used is that of Reid, is easy to learn and a colposcopy / biopsy correlation is 89% with high accuracy to differentiate between LSIL and HSIL  $p < 0.05$ ). The higher specificity of colposcopic signs related to acetic acid staining. The Coppleson schema and index CENACLID offer best elements for the detection of invasive cervical cancer; finally the average Reid colposcopnic index to detect HSIL in specificity was 91.3% and negative predictive value of 81.3%.

**Keywords:** Reid colposcopnic index, LSIL, HSIL. Colposcopnic signs.

## INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de los índices colposcopicos es calificar la gravedad de las lesiones cervicales, basados en los signos y características que exhibe la imagen colposcopica antes y después de la detersión de acido acético y prueba de yodo, mediante un esquema de puntaje que a medida que aumenta su graduación representara mayor significado clínico, simultáneamente es importante excluir o confirmar la presencia de carcinoma cervicouterino.

Existen varios índices colposcopicos, así como esquemas y sistemas de graduación de las

imágenes colposcopicas. Entre los que destacan son el índice colposcopico de Reid,<sup>1</sup> sistema de valoración de Rubin y Barbo, sistema de valoración de Burghardt,<sup>2</sup> esquema de Coppleson<sup>3</sup> índice del Centro Nacional de Clínicas de Displasias (CENACLID)<sup>4</sup> y el índice del Hospital del ISSSTE Licenciado Adolfo López Mateos.<sup>5</sup> El índice colposcopico de Reid es el mas utilizado y aceptado, comprende cuatro signos colposcopicos: Margen, color epitelial, patrón vascular y tinción de yodo.

### Comparativos y combinaciones de índices colposcopicos

En la tabla 1 se presentan dos signos colposcopicos con colpofotografías de LEIBG

corroborados por histología ejemplificándose con las figuras 1 y 2.

Tabla 1. CAMBIOS COLPOSCOPICOS MENORES COMPATIBLES CON LEIBG\*

Autor	Color	Borde
Reid	Epitelio acetoblanco tenue transparente	Indefinidos en forma de pluma
Rubin y Barbo	Blanco lustroso, blanco nieve	Difuso emplumado. Geográfico
CENACLID	Blanco tenue	Menos elevado

\*LEIBG= Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado



Figura 1. Blanco tenue emplumado

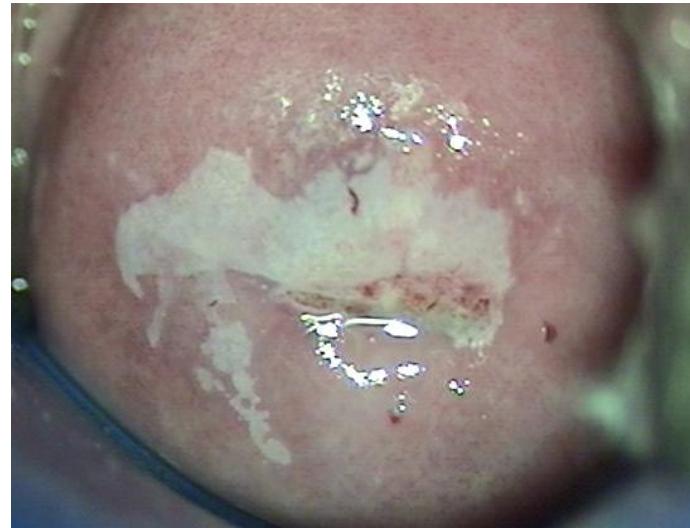


Figura 2. Epitelio blanco geográfico

En lo que respecta a las lesiones con cambios mayores con histología de lesión de alto grado se representan en la tabla 2 y con las figuras 3 y 4.

Tabla 2. CAMBIOS COLPOSCOPICOS MAYORES COMPATIBLES CON LEIAG\*\*

Autor	Color	Borde
Reid	Denso, opaco, blanco ostra; gris	Borde dehiscentes, enrollados, demarcaciones
Rubin y Barbo	Blanco mate, blanco ostión	Preciso, Recto
CENACLID	Blanco denso	Elevado

\*\*LEIAG= Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.



Figura 3. Blanco denso ostión



Figura 4. Borde recto hacia canal

Los cambios vasculares con sospecha de malignidad del esquema Coppleson son: distancia intercapilar aumentada, vasos individuales con trayectoria elíptica y en transición a vasos atípicos, el contorno superficial irregular y epitelio microexofítico.

El índice de CENACOLID señala que en carcinoma micro invasor de cérvix se aprecia puntilleo y mosaico muy grueso y vasos rectificados, y en carcinoma invasor vasos tortuosos con variación de calibre. Figura 5 mujer con CA CU microinvasor. Figura 6 mujer de 32 años de edad con CA CU invasor.



Figura 5. Microinvasor vasos atípicos R3

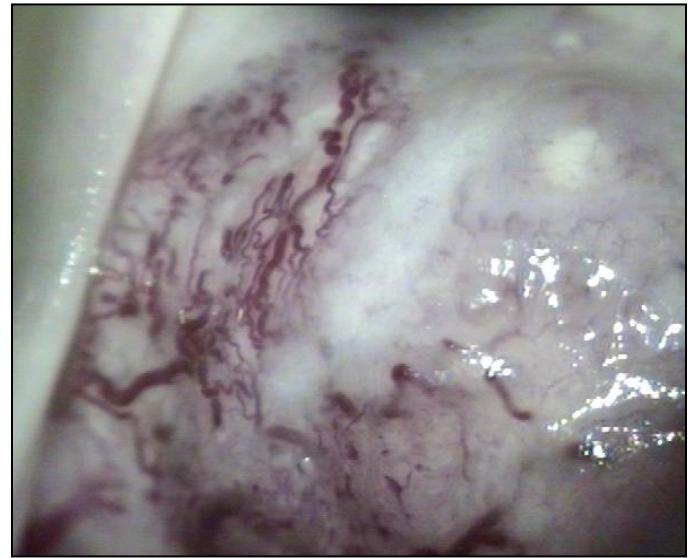


Figura 6. Invasor vasos tortuosos

En la tabla 3 se presentan los resultados para determinar la eficacia del índice de Reid para detectar lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG).

**Tabla 3. VALORES UTILIZANDO EL ÍNDICE COLPOSCOPICO DE REID PARA DETECTAR LEIAG**

Autor	Año	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Ferris	2006	37.3%	89.7%	30.8%	92.1%
Mousavi	2007	74.0%	90.7%	92.0%	70.5%
Hong	2010	91.3%	92.9%	93.6%	90.3%
Promedio		64.3%	91.3%	62.2%	81.3%

VPP=Valor predictivo positivo VPN=Valor predictivo negativo

## DISCUSIÓN

Después de difundirse el índice colposcopico de Reid, aparecieron publicaciones en la literatura internacional, uno de los primeros trabajos fue el de González SL y col. Estudio prospectivo, comparativo de 142 pacientes aplicando el índice colposcopico de Reid y el del Hospital "Luis Castelazo Ayala", del IMSS, la correlación con el diagnóstico histológico fue de 91.42% para el Índice de Reid contra 84.7% para el del hospital del referido.<sup>6</sup> Ferris DG en 1994 infiere que el índice colposcopico de Reid ayuda al clínico a tomar la biopsia de la lesión anormal más significativa y predecir su grado histológico, facilitando diferenciar entre LEI de bajo y alto grado.<sup>7</sup>

En otro estudio de Ferris DG sobre la predicción de los resultados histológicos del cérvix con índice colposcopico de Reid durante el estudio triage en casos de ASCUS y LEIBG (ALTS) los colposcopistas fallaron para detectar LEIAG reportando sensibilidad de 37.3%, especificidad 89.7%, VPP 30.8 y VPN 92.1%.<sup>8</sup>

Shojaei consideró al índice colposcopico de Reid (RCI) un método viable y aceptable para la detección de NIC 2-3, obteniendo la mayor especificidad con la tinción de ácido acético.<sup>9</sup> La combinación de los signos colposcopicos del RCI mostró 89.0% de correlación con la histología y alta precisión en diferenciar LEIAG de LEIBG con una con una  $p <0.05$ .<sup>10</sup>

El trabajo de Hong propone incorporar en el RCI la localización de la lesión dentro de la zona de

transformación en lugar de la tinción de yodo, logrando una mejoría en la detección de LEIAG.<sup>11</sup>

Mousavi determina que El RCI es reproducible y fácil de aprender con una asociación entre colposcopia y biopsia significativa con ( $p <0,001$ ).<sup>12</sup> La opacidad acetoblanca del epitelio cervical demostró en un estudio una sensibilidad y especificidad del 94 y 87% respectivamente, para la discriminación de displasia de alto grado (CIN2+) de metaplasia inmadura y LEIBG.<sup>13</sup>

Así, Massad y colaboradores advierten que todas las lesiones acetoblancas deben evaluarse con biopsia para maximizar la sensibilidad del diagnóstico colposcopico con buena especificidad.<sup>14</sup>

Los índices colposcopicos permanecen vigentes, el más utilizado es el de Reid, la correlación colposcopia /biopsia del índice de Reid es viable y aceptable con una alta precisión para diferenciar entre LEIBG y LEIAG, la mayor especificidad de los signos colposcopicos esta relacionada con la tinción de ácido acético, la especificidad del índice colposcopico de Reid para detectar LEIAG oscila entre 89.7 a 92.9% con un valor predictivo negativo de 70.5 a 92.1%.

Los índices, esquemas y sistemas de valoración colposcopica tienen similitudes, su valor más importante es reconocer adecuadamente la lesión de mayor severidad, alcanzar correlaciones colposcopia/biopsia por arriba del 80% y no pasar por inadvertido enfermedad cervical invasora.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reid R, Stanhope CR, Herschman BR, Crum CP, Agronow SJ. A Colpocopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 1984 Aug 15;149(8):815-23.
2. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia principios y práctica, McGraw-Hill Interamericana. 2003, 199-239.

3. Coppleson M. Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:451.
4. Cruz TF, CENACLID. Programa y manual de procedimientos. Hospital General de M閼ico, S.S. 1993. 15-18.
5. Trejo SO y col. Rev. Fac. Med. UNAM Vol.50 No.6 Dic. 2007.
6. González SJ y col. El ´ndice colposcópico combinado como un modo de diagnóstico de la IVPH y la NIC Ginecol Obstet Mex.1993 Mar; 61:72-5.
7. Ferris DG, Greenberg MD. Reid's Colposcopic Index. *J Fam Pract.*1994 Jul;39(1):65-70
8. Ferris DG, Litaker MS; Am J Obstet Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Gynecol.* 2006 Mar;194(3):704-10.
9. Shojaei H, Yarandi F. Acceptable predictive accuracy of histopathology results by colposcopy done by Gynecology residents using Reid index. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Feb;287(2):345-9.
10. Boonlikit S. Correlation between Reid's colposcopic index and histologic results from colposcopically directed biopsy in differentiating high-grade from low-grade squamous intraepithelial lesion at Rajavithi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2011 Mar;94 Suppl 2:S59-65.
11. Hong DG, Seong WJ, Kim SY, Lee. Prediction of high-grade squamous intraepithelial lesions using the modified Reid index. *J Clin Oncol.* 2010 Feb;15(1):65
12. Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Jul;11(3):147-50.
13. Li W, Venkataraman S, Ferris DG. Using acetowhite opacity index for detecting cervical intraepithelial neoplasia. *J Biomed Opt.* 2009 Jan-Feb;14(1):014020.
14. Massad LS, Jeronimo J, Katki HA, Schiffman M; The accuracy of colposcopic grading for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2009 Jul;13(3):137-44.



## Mirada Cultural

# DOCTOR HARALD ZUR HAUSEN

## PARA ERRADICAR AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DEBE APLICARSE LA VACUNA

**El premio Nobel de Medicina 2008 ofreció conferencia magistral en el Congreso Internacional de Avances en Medicina de los Hospitales Civiles de Guadalajara.**



Dr. Harald Zur Hausen, impartiendo una conferencia magistral en el marco del XVI Congreso: Avances Recientes en Medicina 2014, de los Hospitales Civiles de Guadalajara.

El doctor Harald Zur Hausen, Premio Nobel de Medicina 2008 se dijo preocupado por las cifras de vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) en Jalisco, ya que de 2009 a 2012 se refleja una baja considerable. Un decremento de 18 mil dosis a 14 mil; lo anterior lo dijo durante la conferencia magistral “Virus y cáncer humano: Prevención y curación”, que impartió dentro del XVI Congreso Internacional de Avances en Medicina 2014, que tiene lugar en Expo Guadalajara.

Posteriormente a su ponencia, en rueda de prensa señaló que muchas personas tienen un temor exagerado a los efectos adversos de la vacuna.

Existen algunas compañías aseguradoras que se niegan a pagar los gastos de la vacunación, y agregó que en algunas regiones del mundo, por cuestiones religiosas o culturales, hay prejuicios contra la vacuna del VPH, que puede adquirirse a través de la transmisión sexual.

Zur Hausen dijo que es importante administrar a niños la vacuna contra el VPH, no solo por tener la posibilidad de ser en el futuro un medio de transmisión, sino también porque la vacuna puede ser de mucha ayuda para otros tipos de cáncer, como el anal y el orofaríngeo. Detalló asimismo que en Australia se han dado avances en el suministro de la vacuna a niños y niñas. Y en Alemania solo un estado ha logrado suministrarla a ambos géneros, siempre y cuando la compañía de seguros cubra esta vacunación.

El ponente recomendó que antes de que una persona tenga actividad sexual debe aplicarse la vacuna. La edad variará de acuerdo con el país, pero, en términos generales, debe oscilar entre los 9 y los 14 años.

En cuanto a las contraindicaciones de la vacuna contra el VPH detalló que se ha vacunado a mujeres embarazadas por error, y no sin consecuencias negativas. Se ha aplicado la vacuna a pacientes con VIH con resultados exitosos, ya que se ha logrado aumentar la cantidad de anticuerpos. Las contraindicaciones serían para pacientes alérgicos a la proteína de la vacuna.



Dr. Harald Zur Hausen: Premio Nobel de Medicina 2008

Mencionó que hay 189 tipos de VPH. De estos, entre trece y quince son de alto o intermedio riesgo para cáncer. Hay también alrededor de 40 de bajo riesgo. El VPH y el de la pre-hepatitis B representan de 12 a 13 por ciento de la carga global de cáncer.

Señaló, además, que las vacunas contra el cáncer de cérvix, disponibles en el mercado, tienen las cepas 16 y 18, y pueden prevenir 80 por ciento de este mal; sin embargo, el 20 por ciento restante no es protegido por éstas, pero las personas que quieran vacunarse no pueden esperar un año o más para que aparezca la vacuna que cubra todas las cepas. El riesgo de infección y de contagio sería mayor.

La rueda de prensa también fue presidida por los doctores Héctor Raúl Pérez Gómez, director general del OPD Hospital Civil de Guadalajara; Francisco Martín Preciado Figueroa, director del Hospital Civil “Juan I. Menchaca”; Benjamín Becerra Rodríguez, director del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” y Sergio Fajardo Dueñas, presidente ejecutivo del CIAM 2014.

*Universidad de Guadalajara (<http://www.udg.mx>)  
Coordinación General de Comunicación Social  
Informativo0314\_Martha Eva Loera  
28 de Febrero 2014.*



La revista: “Archivos M閎icos de Actualizaci髇 en Tracto Genital Inferior”, es una publicaci髇 semestral en la especie de difusi髇 v韆 computo, distribuci髇 gratuita.

The journal “Medical Records Update in Lower Genital Tract”, is published twice a year in the kind of computing via diffusion of free distribution.

## Mirada Cultural

# Doctor Francisco Alfaro Baeza es Maestro Emérito U de G



Es referencia indiscutible en la historia y presente de la ginecología, así como en los campos de la endoscopía y la laparoscopía: Bravo Padilla.

El pionero en la laparoscopía ginecológica operatoria mexicana, reconocido en el ámbito internacional, Doctor Francisco Alfaro Baeza, recibió el nombramiento de Maestro emérito por parte de la Universidad de Guadalajara por su “excepcional” trayectoria en esta área, la docencia y la investigación.

La ceremonia es un homenaje a un “ilustre universitario”, destacó el Rector General de la UdeG, maestro Itzcóatl Tonatiuh Bravo Padilla, quien dijo que es un “ejemplo del espíritu emprendedor y solidario promovido en las aulas de la Universidad”, la cual le reconoce “su impecable” trayectoria profesional y sus aportes a la salud y la sociedad. “Valoramos su preocupación e interés en la evolución del conocimiento, lo cual lo ha hecho

referencia indiscutible en la historia y el presente de la ginecología, en la endoscopía y la laparoscopía en nuestro país y en el continente Americano”, dijo el Rector ante médicos, estudiantes, familiares y amigos del homenajeado en el paraninfo Enrique Díaz de León.

El Rector del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, doctor Jaime Federico Andrade Villanueva, resaltó por su parte que la UdeG entrega este grado a uno de sus destacados académicos, por sus conocimientos, tenaz esfuerzo y devoción por la educación médica; y por su incansable productividad, que dan renombre a la Universidad y al Hospital Civil de Guadalajara.

Sus colegas, a través de un video, subrayaron que Alfaro Baeza, junto con otros médicos, consiguieron el primer nacimiento por fertilización *in vitro* en Guadalajara. Además, fue promotor de nuevos programas académicos de especialidad,

maestría y doctorado en las ciencias de la salud y "gran guía", "ejemplo" y una persona "admirable".

Alfaro Baeza, reconocido por los asistentes de pie y con fuertes aplausos al inicio y término de la ceremonia, se mostró emocionado por la distinción, la cual representa uno de los más altos galardones que puede recibir "un modesto profesor universitario". Dijo "es el día más feliz" de su vida, y agradeció a sus padres, maestros, amigos, a la UdeG y a los nosocomios universitarios.

"Llenen cada minuto de vida con 60 segundos de trabajo bravío", convocó a los jóvenes y a los estudiantes Alfaro Baeza, nacido en Guadalajara,

decano de los HCG y quien en 2013 cumplió 51 años como académico de esta Casa de Estudio.

Al acto, realizado en el marco del XVI Congreso Internacional Avances en Medicina (CIAM 2014), asistieron el Vicerrector Ejecutivo, doctor Miguel Ángel Navarro Navarro; el Secretario General, maestro José Alfredo Peña Ramos; los doctores Mario Rivas Souza y Horacio Padilla Muñoz, maestros eméritos y el ex Rector de la UdeG, licenciado Raúl Padilla López, entre otros funcionarios del gobierno del Estado, la UdeG y los hospitales civiles.

Publicado en Universidad de Guadalajara (<http://www.udg.mx>)

Guadalajara, Jal., 27 de febrero 2014

Texto: Eduardo Carrillo. Fotografía: Abraham Aréchiga



La revista: "Archivos M閎icos de Actualizaci髇 en Tracto Genital Inferior", es una publicaci髇 semestral en la especie de difusi髇 v韆 computo, d distribuci髇 gratuita.

The journal "Medical Records Update in Lower Genital Tract", is published twice a year in the kind of computing via diffusion of free distribution

## NORMAS PARA AUTORES

**1- El texto deberá enviarse** a través de internet, en Words a: [displasias\\_hcivil@live.com.mx](mailto:displasias_hcivil@live.com.mx); o [dramlag@hotmail.com](mailto:dramlag@hotmail.com).

**2- La extensión máxima de los originales** será de cuatro hojas (8 cuartillas - páginas), incluyendo figuras o cuadros. Letra Arial #11, interlineado 1.5, márgen normal.

**3- Título** del trabajo sin superar los 85 caracteres. Identificar los nombres de los autores, servicios o departamentos o institución (es) al que pertenece (n) y la dirección del primer autor. La identificación de los autores deberá hacerse con asteriscos (\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\*), o números en superíndice.

**4- Identificación de cada hoja de manuscrito**, con número progresivo o iniciales.

**5- si desea enviar imágenes obtenidas mediante colposcopia, serán valoradas para utilización en la sección “Imagenología Colposcopica de un Experto” agregando el crédito de cada autor.** a) Las imágenes deberán ser nítidas y rigurosamente: ORIGINALES. B) Cada Imagen colposcopica deberá de ir acompañada de un texto-viñeta con una breve descripción de la misma (máximo 100 palabras), c) siempre se agregara el crédito de cada autor

**6- Tipo de artículos:** la revista publica información médica relacionada con el Tracto Genital Inferior, como: artículos originales, artículos de revisión, comunicación de casos, imágenes colposcopicas originales y cartas al editor.

**7- Resumen:** 250 palabras como máximo y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave en orden alfabético. En seguida se incluirá éste resumen (abstract) en inglés.

**8- Texto:** Los Artículos originales, se ordenan en secciones de la siguiente manera: página del título, resumen, abstract, introducción, material, método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.

a) **Introducción.** Exprese brevemente el propósito del artículo. Resuma el fundamento lógico del estudio u observación

b) **Material y Métodos.** Describa claramente, de manera breve y ordenada

c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras.

d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio. Proponga una hipótesis cuando haya justificación para ello.

**9- Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis. No debe utilizarse el término "comunicación personal.

**10- Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá un manuscrito adjunto, con la carta firmada por todos los autores contenido los siguientes párrafos: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización de los autores.

### 11- Utilizamos los siguientes “Niveles de Evidencia”

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
I	Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado diseñado de forma apropiada.
II-1	Ensayos clínicos controlados bien diseñados, pero no aleatorizados.
II-2	Estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, preferentemente multicéntricos.
II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, y resultados sorprendentes en experiencias no controladas.
III	Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos.

*U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF)*

**12- La revista “Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior”** se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

**12- Toda correspondencia relacionada** con trabajos que deseen ser publicados en ésta revista deberán dirigirse a: Clínica de Displasias: Dra. Ma. de Lourdes Aguilar Garay; "Revista: Archivos Médicos de Actualización, en Tracto Genital Inferior"; Servicio de Oncología, Calle Coronel Calderón # 715, Piso 3. Col. El Retiro, C.P. 44280. Guadalajara, Jal, México y/o a: [displasias\\_hcivil@live.com.mx](mailto:displasias_hcivil@live.com.mx); [dramlag@hotmail.com](mailto:dramlag@hotmail.com); Tel, y Fax: (33) 36 40 14 82; (33) 36 42 49 77; (33) 36 14 55 01 (190).

