

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

INSPECCIÓN VISUAL
CON ÁCIDO ACÉTICO (IVAA)
EN LA DETECCIÓN PRECOZ
DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO
- ESTUDIO COMPARATIVO

Trabajo de Tesis para optar
al Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Ana María del Valle Foresi

Córdoba
República Argentina
2009

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

DIRECTOR

Prof. Dr. Héctor David Ferreyra

INTEGRANTES

Prof. Dr. Carlos Rafael López

Prof. Dra. Sofía P. de Fabro

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Medicina
“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE
SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”.

DEDICO ESTE TRABAJO A

*mi esposo
mis hijas
la memoria de mis padres
mis amigas y amigos*

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros:

Prof. Dr. Tobías Goldsman

Prof. Dr. José A. Sarría

Prof. Dr. Héctor D. Ferreyra

Prof. Dra. Emilia Matsuzaki

Índice

Resumen.....	1
Summary.....	2
Capítulo I - Introducción.....	3
Epidemiología.....	5
Métodos de tamizaje: Reseña histórica y situación actual.....	8
Historia natural.....	9
Cómo surge el Cáncer Cervical.....	9
Factores de riesgo.....	10
Prevención primaria.....	10
Prevención secundaria.....	11
Citología Exfoliativa Oncológica.....	11
Control de calidad.....	12
Inspección Visual con Ácido Acético.....	13
Inspección Visual con Iodo Lugol.....	13
Prueba del Virus del Papiloma Humano.....	14
Fundamentación.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	15
Objetivo general.....	15
Objetivos específicos.....	16
Capítulo II - Materiales y métodos.....	17
Cálculo del tamaño de la muestra.....	18
Material utilizado.....	19
Información Científico técnica de chequeo.....	20
Clasificación de IVAA.....	20
Clasificación de VILI.....	21
Clasificación de Papanicolaou.....	22
Control de calidad.....	23
Clasificación de Coloscopia.....	23
Anatomía patológica.....	24
Algoritmo propuesto para el cribado.....	25
Capacitación y adiestramiento.....	26
Capítulo III - Resultados.....	28
Análisis estadístico.....	29
Frecuencia de Enfermedades Preneoplásicas y Neoplásicas de Cuello de Útero.....	29
Comparación del desempeño general de las tres pruebas.....	32
Prueba IVAA (reagrupada) vs. Gold Standard o Patrón de Oro.....	33
Prueba VILI (reagrupada) vs. Gold Standard.....	33

Prueba Papanicolaou (reagrupada) vs. Gold Standard.....	34
Pruebas IVAA y Papanicolaou al menos una positiva vs. Gold Standard.....	35
Pruebas IVAA, VILI y Papanicolaou al menos una positiva vs. Gold Standard.....	35
Pruebas IVAA y VILI al menos una positiva vs. Gold Standard.....	36
Detección de LIE de Escasa Malignidad (L-SIL): IVAA, VILI y Citología Exfoliativa	36
Detección de LIEGM (H-SIL) o más intensa: IVAA, VILI, Papanicolaou	37
Características demográficas de la población estudiada	38
Capítulo IV - Discusión	40
Secuencia de las pruebas utilizadas para el tamizaje y diagnóstico	44
Norma de referencia	45
Aplicación de la Norma de referencia.....	45
Resultados positivos de la IVAA, VILI y Papanicolaou	46
Prevalencia	47
Exactitud de la IVAA	48
Positividad por edad	49
Análisis de costo	51
Conclusiones	54
Corolario	55
Cap. V - Bibliografía	56
Apéndice	63
Términos estadísticos utilizados	63
Lista de abreviaturas	65
Certificado del Comité de Ética.....	66
Certificado del Hospital Nacional de Clínicas	68
Certificado de Clínica Sanagec	69

Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA) en la detección precoz del Cáncer de Cuello Uterino - Estudio comparativo

Resumen

La Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA) constituye una alternativa frente a la Citología Exfoliativa en el examen de detección del Cuello de Útero en lugares de escasos recursos o como complemento del Papanicolaou en zonas de medianos recursos.

Objetivos: Examinar la sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo de los tres métodos de pesquisa (inspección visual con Ácido Acético, inspección visual con Iodo Lugol y Papanicolaou), individualmente y asociados entre sí.

Materiales y métodos: Se examinaron 2.230 mujeres que concurren en forma espontánea al Consultorio de Ginecología del Hospital Nacional de Clínicas y la Clínica Sanagec de la ciudad de Córdoba. Se excluyeron las mujeres con tratamiento previo de lesiones preneoplásicas, embarazadas o con alteraciones graves de la anatomía cervicouterina.

En un estudio transversal, médicos residentes debidamente capacitados, tomaron muestras para Papanicolaou, y realizaron simultáneamente IVAA, VILI y Colposcopia a cada paciente. Los estudios de tamizaje fueron realizados por un examinador, excepto la Colposcopia en la cual intervino un segundo examinador (muestras enmascaradas). Un tercer agente informó los Papanicolaou. Se realizó Biopsia en los casos indicados por la Colposcopia y en el 10% de Colposcopias Negativas pero con alguno de los otros métodos positivos. Se usó como prueba de referencia Colposcopia más Biopsia, sin influencia del sesgo de verificación.

Resultados: La sensibilidad (IC de 95%) fue de 75,7% (68,5 - 82,9) para la IVAA, 83,7% (77,5 - 89,9) para VILI y 57,5% (49,1 - 65,9) para la Citología Exfoliativa.

La especificidad fue de 91,3% (90,1 - 92,5) para IVAA, 89% (87,6 - 90,3) para VILI y 98,4% (98 - 98,8) para la Citología Exfoliativa.

La sensibilidad de IVAA fue mayor para Lesiones de Bajo Grado, mientras que la del Papanicolaou lo fue para las Lesiones de Alto Grado.

El Valor Predictivo Positivo fue de 36,7% (31,1 - 42,3) para la IVAA, 36,6% (28,6 - 38,6) para VILI y 71,3% (62,7 - 79,9) para el Papanicolaou.

El Valor Predictivo Negativo fue de 98,3% (97,9 - 98,7) para la IVAA, 98,8% (98,4 - 99,2) para VILI y 97,1% (96,5 - 97,7) para el Papanicolaou.

En el análisis de costos, IVAA y VILI, mostraron mayor ahorro económico comparado con la Citología Exfoliativa.

Asociando IVAA con Papanicolaou, la sensibilidad aumentó a 91,2% y la especificidad a 90,2%.

Conclusiones: La elevada sensibilidad de la IVAA demuestra que la prueba podría ser útil en la detección de lesiones precancerosas de cuello uterino, ya sea como único método de pesquisa o asociado al Papanicolaou, además, al disponer del resultado en forma inmediata, se evitaría el alto grado de deserción con relación al seguimiento y tratamiento de mujeres con sospecha de patología de cuello uterino, asegurando así su correcto manejo que llevaría a disminuir la prevalencia de esta enfermedad.

Visual Inspection with Acetic Acid in early detection of Cervical Cancer - A comparative study

Summary

Visual inspection with acetic acid represents an alternative to exfoliative cytology for the detection of Cervical Cancer in low resource settings or as an adjunct to Papanicolaou in medium resource settings.

Objective: to assess sensibility, specificity, negative and positive predictive value of the three search methods, Visual Inspection with Acetic Acid (VIAA), Visual Inspection with Lugol's Iodine (VILI) and Papanicolaou, individually and associated.

Methods and materials: 2.230 women were examined. They voluntarily attended the Consultorio de Ginecología del Hospital Nacional de Clínicas and Clínica Sanagec in Córdoba city. Pregnant women and women with prior treatment of preneoplastic lesions or with severe uterine-cervix disorders were excluded.

In a transversal study highly trained physicians performed Pap smears samplings VIAA, VILI and colposcopy simultaneously to each patient. Screening studies were carried out by one evaluator with the exception of colposcopy which was also carried out by a second evaluator (masked samples).

Pap smears were reported by a third expert. Biopsies were performed as indicated by colposcopy and in the 10% of negative colposcopy but with some of the other positive methods.

Colposcopy and biopsy were used as a reference proof without influence of verification bias.

Results: Sensitivity (CI of 95%) was of 75% (68,5 - 82,9) for the VIAA, 83,7% (77,5 - 89,9) for the VILI and 57,5% (49,1 - 65,9) for the exfoliative cytology.

Specificity was of 91,3% (90,1 - 92,5) for VIAA, 89% (87,6 - 90,3) for VILI and 98,4% (98 - 98,8) for exfoliative cytology.

VIAA sensibility was greater for low grade lesions, while Papanicolaou sensibility was greater for high grade lesions.

Positive predictive value was 36,7% (31,1 - 42,3) for VIAA, 36,6% (28,6 - 38,6) for VILI and 71,3% (62,7 - 79,9) for Pap.

Negative predictive value was 98,3% (97,9 - 98,7) for VIAA, 98,8% (98,4 - 99,2) for VILI and 97,1% (96,5 - 97,7) for Pap.

As regards costs, VIAA and VILI proved to be less expensive as compared to Exfoliative Cytology.

Associating VIAA with Pap, sensibility increased to 91,2% and specificity to 90,2%.

Conclusion: High via sensitivity showed that the test could be useful in screening for pre cancerous cervical lesions, either as unique searching method or associated with Pap; In addition, as results can be obtained immediately, high desertion rates in follow up and treatment would be avoided.

Women suspected of having cervical pathologies would ensure right management and this would lead to a decrease in the prevalence of the disease.

Capítulo I
Introducción

Introducción

El Cáncer de Cuello Uterino es el segundo Cáncer de la mujer más frecuente en el mundo, representando cerca del 10% de todas las neoplasias malignas femeninas⁽¹⁾. Cada año se diagnostican alrededor de 500.000 casos nuevos de carcinoma cervicouterino invasor (*Figura N° 1*) y se reportan 274.000 muertes por su causa⁽²⁾, de los cuales, el 80% se encuentra en los países en vía de desarrollo. La razón es que solamente el 5% de las mujeres de estos sitios se realizan un examen de detección precoz de Cáncer Cervical; mientras que en los países desarrollados, este porcentaje alcanza a un 40 o 50%^(3, 4).

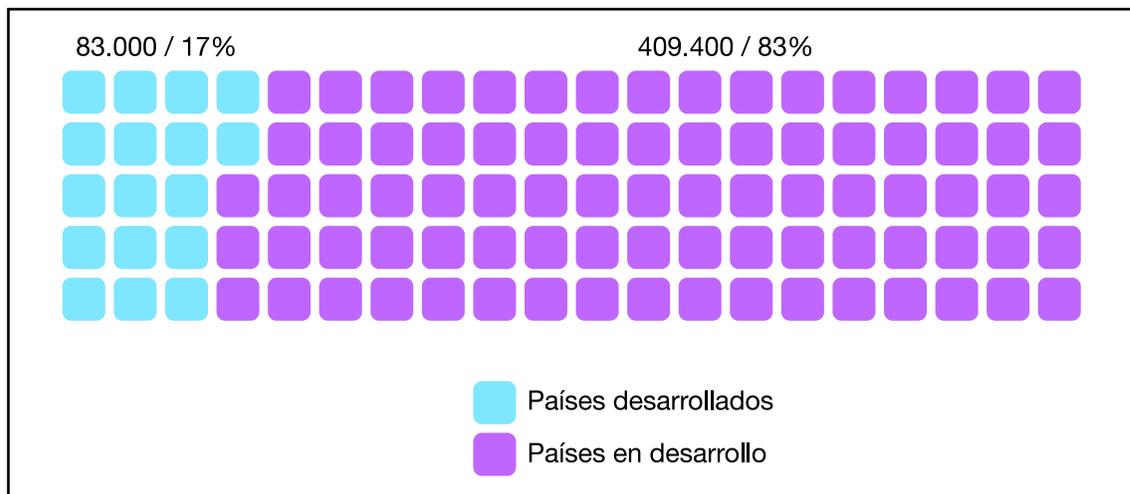


Figura N° 1: **Nuevos casos de Cáncer Cervical en el Mundo. Estimaciones del año 2002.**

Fuente: J. Ferlay et al., GLOBOCAN 2002 (2004)⁽²⁾.

De las mujeres con diagnóstico de Cáncer invasor en los países en vías de desarrollo, menos del 50% sobreviven más de 5 años y muchas de las víctimas son generalmente jóvenes en edad fértil, en contraste con los países desarrollados, donde la supervivencia alcanza cifras del 66% a 5 años⁽⁵⁾.

El Cáncer de Cérvix es una de las consecuencias de las infecciones de transmisión sexual causadas por el Virus del Papiloma Humano (HPV)⁽¹⁾. Cada año, a nivel mundial, 300 millones de mujeres se infectan con alguno de los casi 200 tipos diferentes de HPV, 30 millones padecen lesiones leves, 10 millones sufren patologías más graves y 500.000 desarrollan Cáncer de Cuello Uterino^(6, 7), lo que equivaldrían al 1,6 por mil del total de mujeres infectadas. Es por ello, que la noticia de la posibilidad de que en poco tiempo la vacuna puesta en vigencia desde hace tres años disminuya el riesgo de infección por HPV, renovó las esperanzas de evitar tanta morbimortalidad por esta patología, dependiendo su implementación de las decisiones político-económicas de los sistemas de salud de cada país.

En lugares de escasos recursos^(8, 9) existen muchas barreras para la puesta en marcha de programas de detección precoz del Cáncer Cervicouterino, entre ellas la necesidad de responder a otros problemas de salud⁽¹⁰⁾, a lo que suma la inaccesibilidad para muchas mujeres a los servicios de salud⁽¹¹⁾. En la mayoría de estos países, los programas de exámenes de detección de Cáncer son pobremente desarrollados o no existen^(12, 13), por consiguiente, hay

pocas oportunidades para diagnosticar enfermedades precancerosas, por lo que muchas de las pacientes acuden al médico con la enfermedad en estado avanzado^(14, 15).

De las pruebas de tamizaje para la detección de lesiones cervicales preinvasoras, el método más comúnmente usado es la Citología Exfoliativa (Papanicolaou). Un método más actual, usado como screening en Estados Unidos es el PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) y la Hibridización, para determinar la presencia e identificación de los tipos de HPV.

Otros métodos utilizados en el tamizaje del cuello uterino para identificar lesiones macroscópicas son: la **Inspección Visual con Acido Acético (IVAA)**, la Inspección Visual con Acido Acético Magnificada (IVAM), la Cervicografía, la Especuloscopia y la **Inspección visual con Iodo Lugol (VILI)**. Un resultado positivo obtenido con una de estas técnicas indica un mayor riesgo de sufrir Cáncer Cervicouterino.

En la República Argentina se realiza screening de citología exfoliativa desde hace más de 30 años, pero la cobertura del test a nivel poblacional es muy baja, estimada entre el 10 y 25% según los lugares⁽⁷⁾. Por lo general las mujeres que se realizan el estudio, son las que tienen mayor nivel educativo y un menor riesgo de padecer la enfermedad. Se realizan su control ginecológico especialmente en sector privado y a pedido de la paciente, donde no es tan costo-efectivo como los programas de prevención implementados por el sector público.

En los establecimientos oficiales donde concurren las mujeres de mayor riesgo, el acceso a esta estrategia se ve dificultado por múltiples barreras. No se realizan controles de calidad de la lectura del Papanicolaou y se malgastan los escasos recursos disponibles para estos programas, efectuando citologías a mujeres muy jóvenes y en forma repetida, a veces no justificada. Estos son algunos de los aspectos que ayudan a comprender el poco beneficio del test de Papanicolaou en la Argentina además de otras causas como el no retorno de las pacientes en busca de los resultados y la falta de recursos para el ajuste de estos seguimientos. Es por ello que, para garantizar la eficacia de un programa de tamizaje, un factor crítico suele ser la disponibilidad inmediata de los resultados y de las técnicas citadas anteriormente, sólo la IVAA, VILI, IVAM y Colposcopia suministran resultados instantáneos, lo que disminuye la deserción de las pacientes y a la vez permite, en caso de ser necesario, iniciar de inmediato los estudios confirmatorios y el tratamiento. Gran parte de la discusión sobre cómo mejorar la eficacia de los programas de detección precoz, se ha centrado en el análisis de la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de tamizaje^(16, 17).

La colposcopia, método que requiere de personal altamente capacitado, seguida por la histología (Patrón de Oro), es el examen de verificación más utilizado cuando se han identificado lesiones.

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista de la salud pública, el conocimiento de la epidemiología, así como la necesidad de establecer un programa de control del Cáncer de Cuello de Útero, son aspectos salientes para disminuir la morbimortalidad por esta enfermedad, ya que las muertes por Cáncer Cervical son el indicador más revelador del impacto de la enfermedad sobre las mujeres, sus familias y comunidades^(18, 19).

A nivel mundial, el número de casos de Cáncer de Cuello de Útero alcanza el 10% de todos los tumores malignos en la mujer (*Figura N° 2*)⁽¹⁾, ocupando el quinto lugar como causa de muerte de todos los tumores⁽²⁰⁾.

Alrededor de 1,4 millones de mujeres en todo el mundo tienen Cáncer Cervical⁽²⁾, lo que refleja la acumulación de casos. Ésto indica que son pocas las mujeres de los países en desarrollo que reciben tratamiento. Según la evolución de este tipo de Cáncer, es posible que entre el doble y el quintuple de dicho número (hasta 7 millones) de mujeres en todo el mundo tengan estados precancerosos, que deben detectarse y tratarse⁽²⁾.

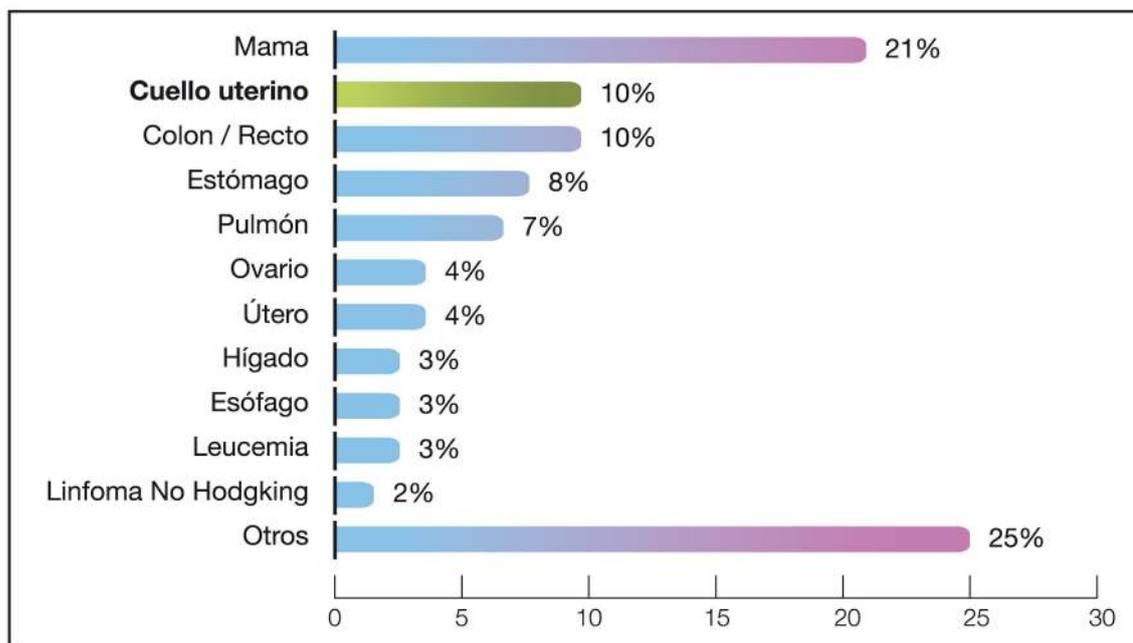


Figura N° 2: **Incidencia mundial de Cáncer en mujeres, por localización. Año 2002.**

Fuente: J. Ferlay et al GLOBOCAN 2002 (2004)⁽²⁾

Las tasas* más altas de mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino se notifican en América Latina, Asia, África y Europa Oriental (30 por cada 100.000 mujeres)⁽²¹⁾.

En el año 2002, en América Latina, las tasas de incidencia* y mortalidad* estandarizadas por edad fueron de 28,6 y 12,9 por 100.000 mujeres respectivamente⁽²²⁾, ya que se registraron 48.328 mujeres con Cáncer de Cuello de Útero, de las cuales 21.402 murieron por esta causa.

Cuando se mide la carga de morbilidad en Años de Vida Ajustados en función de la Discapacidad (AVAD), según lo cual un AVAD es igual a la pérdida de un año de vida saludable, cálculos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugieren que, en las Américas, el Cáncer Cervicouterino actualmente causa 471.000 AVAD⁽²³⁾.

Se estima que, si no se detectan las lesiones precancerosas causadas por el HPV que hoy sufren mujeres jóvenes, en el año 2030 morirán 70.000 de ellas^(23, 24).

Según los últimos datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC), la tasa de incidencia estimada de neoplasias malignas de cuello uterino en Argentina es de 23,2 ajustada cada 100.000 mujeres y la prevalencia de 21,4 por 100.000 mujeres, o sea por encima de la media mundial que es de 12,4 por 100.000⁽²⁾.

Existen diferencias dentro de un mismo país, así, en la Argentina, cuya tasa de mortalidad por este Cáncer de 4,4 por 100.000 mujeres, es más alta en las provincias con menor desarrollo económico (Noroeste)⁽²⁴⁾, existiendo además, un sub-registro, lo cual permitiría suponer una situación peor a la registrada. (Figura N° 3)^(25, 26).

*Ver Apéndice⁽²¹⁾

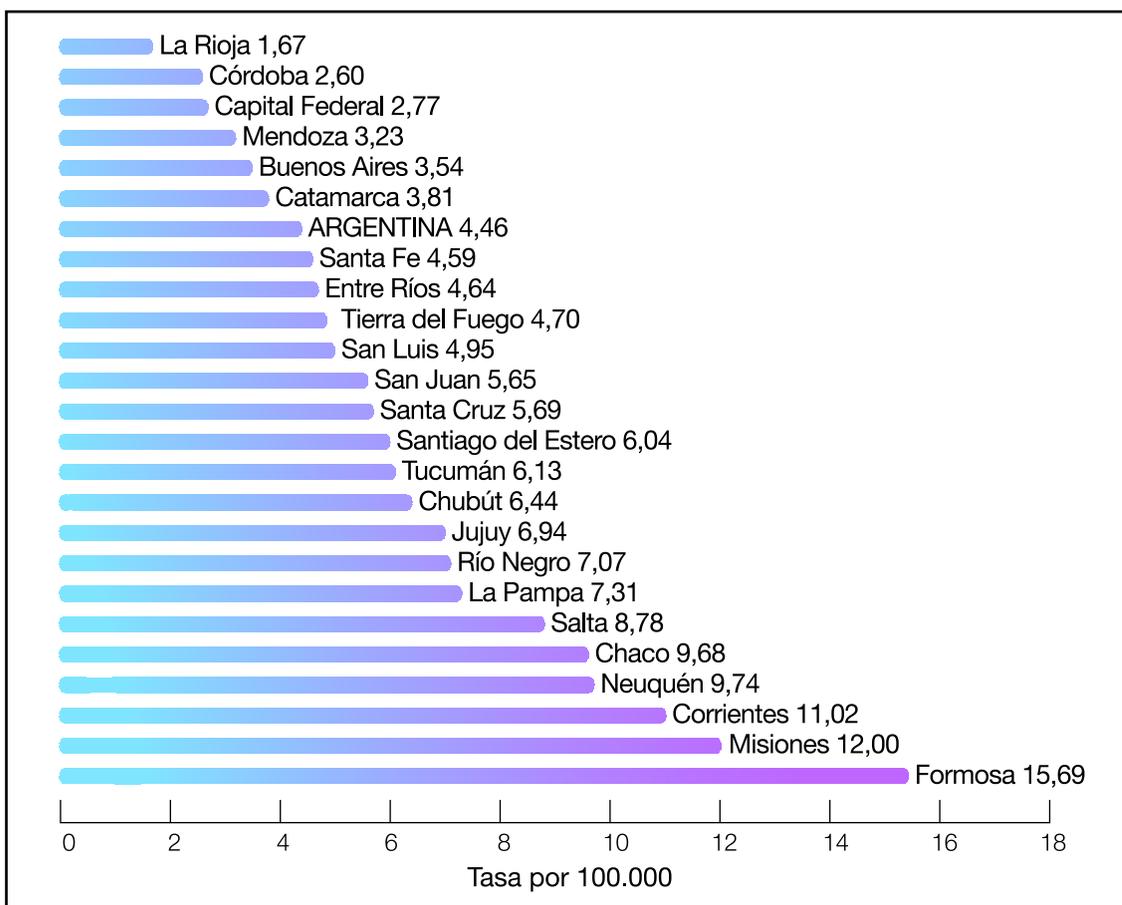


Figura N° 3: **Mortalidad por Cáncer de Cuello de Útero por jurisdicciones de residencia. República Argentina - Año 1999.**

Fuente: Mortalidad por Cáncer de Útero en Argentina – OPS – OMS. Ministerio de Salud de la Nación⁽²⁵⁾.

Según la distribución por edades, en la República Argentina, en el año 2007, según Certificados de Defunción, murieron por Cáncer de Cuello Uterino 999 mujeres, observándose que la década de mayor mortalidad se encuentra entre los 50 y 59 años (*Figura N° 4*). Se debe tener en cuenta que aproximadamente el 70% de las causas de defunción “Útero sin especificar” corresponderían a Cáncer de Cuello de Útero, lo cual aumentaría aún más la mortalidad por esta causa⁽²⁷⁾.

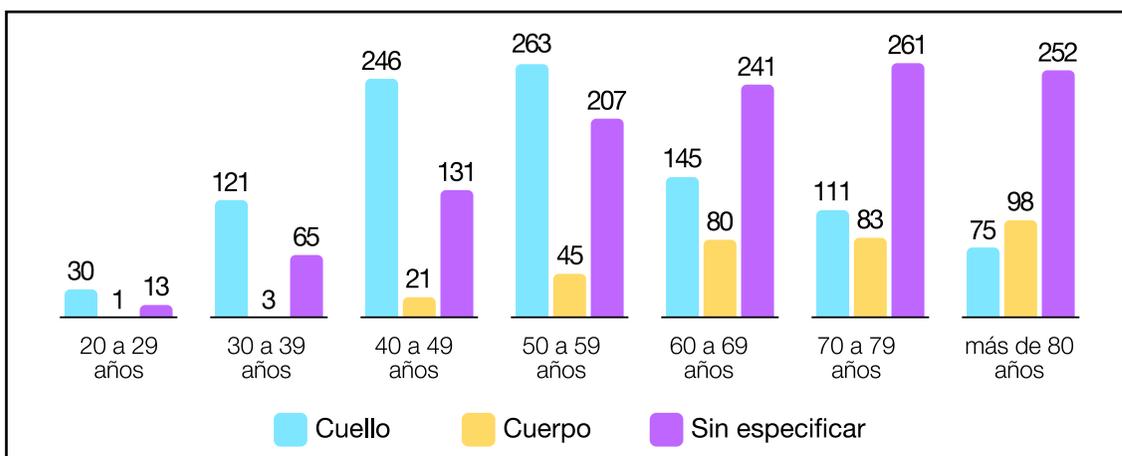


Figura N° 4: **Defunciones según edad por Cáncer de Útero. República Argentina - Año 2007.**

Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina⁽²⁷⁾

En la **Provincia de Córdoba**, según el número de casos registrados entre los años 2004 y 2006, el Cáncer de Cuello de Útero ocupa el cuarto lugar en frecuencia, después del Cáncer de Mama, Piel y Colon⁽²⁸⁾. La Tasa de Incidencia Bruta o Cruda* del Cáncer de Cérvix en este mismo período fue de 14, 9 por 100.000 mujeres, la Tasa Ajustada (TEE)* de 14 por 100.000 mujeres (*Tabla N° 1*) y la Tasa de Mortalidad* de 3, 8 por 100.000 mujeres, siendo la década de mayor mortalidad entre los 40 y 49 años de edad⁽²⁸⁾.

Tabla N° 1: **Tasa de Incidencia de Cáncer de Útero (por 100.000 mujeres). Provincia de Cordoba. Años 2004 a 2006.**

	Tasa cruda	Tasa ajustada (TEE)
Cuello	14,9	14
Cuerpo	7,6	5,9
Útero sin especificar	4,9	3,5

Fuente: Registro de Tumores. Ministerio de Salud. Provincia de Córdoba⁽²⁸⁾.

MÉTODOS DE TAMIZAJE: RESEÑA HISTÓRICA Y SITUACIÓN ACTUAL

Ya en 1882 en Berlín, Carl Ruge y Hohan Velt proponen la Biopsia de cuello como el único método para el diagnóstico correcto, por lo que son considerados los padres de la histopatología ginecológica. En 1889 Friedrich von Esmarch, profesor de cirugía de Kiel apoya la Biopsia realizada en cuatro cuadrantes sin la guía colposcópica. Es a partir de 1925, cuando Hinselmann introduce el colposcopio, que la Biopsia de Cuello de Útero adquiere real jerarquía⁽²⁹⁾.

En la década del 40 aparece y se difunde rápidamente en el mundo la citología exfoliativa con el método de Papanicolaou como método de screening o detección poblacional. Se impone entonces una dupla diagnóstica que prevalece hasta nuestros días, especialmente en nuestro país: El screening citológico y el diagnóstico a través de la Biopsia Colposcópica dirigida a la zona de mayor sospecha.

Sin embargo, hoy, a poco menos de un siglo de la utilización de ambos métodos en el mundo, no se ha logrado una implementación masiva del Papanicolaou como método de detección poblacional, ni se ha reducido la mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino, especialmente en los países pobres^(30, 31, 32).

El enfoque debe estar dirigido a superar los obstáculos logísticos y sociales, y mejorar el acceso de las mujeres a los servicios de prevención. Entre las alternativas más prometedoras al Papanicolaou, se encuentran los métodos de inspección visual y el análisis de detección del Virus del Papiloma Humano (HPV) en el cuello uterino⁽³³⁾. Dichos enfoques están apenas evaluándose, pero todos ellos ofrecen la posibilidad de salvar más vidas con menor costo que el método tradicional de Papanicolaou. En países desarrollados, el costo del test Reacción en Cadena Polimerasa (PCR), es muy inferior al de la Citología Exfoliativa y aún más al de la Colposcopia; mientras que sucede lo inverso en los países más pobres, donde el costo del Test PCR es muy elevado y sólo tienen acceso a él una fracción muy reducida de la población, que precisamente no es la de mayor riesgo⁽³⁰⁾.

El gran éxito de la citología en el tamizaje del Cáncer de Cuello Uterino ha generado una expectativa irreal de que éste es un test perfecto. Sin embargo, la sensibilidad de la citología para detectar lesiones intraepiteliales de alto grado oscila en el rango de 50 a 80%⁽³⁴⁾.

*Ver Apéndice⁽²¹⁾

HISTORIA NATURAL

La progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado toma un promedio de 9 años, y la progresión de la displasia de alto grado a Cáncer invasor, de 3 meses a 2 años; la historia natural de la displasia cervical ha demostrado que la progresión de lesiones de bajo grado a cáncer es evitable. De hecho, hasta el 70% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado se resuelven espontáneamente en 1 ó 2 años⁽³⁵⁾.

La infección por HPV es la infección de transmisión sexual más común del mundo y se estima que afecta por lo menos una vez en la vida del 50% al 80% de las mujeres con vida sexual^(36, 37).

La prevalencia de la infección viral es de alrededor de un 30% antes de los 30 años de edad⁽³⁸⁾, la mayoría de estas mujeres expuestas al HPV desarrollan una inmunidad natural limitada y en general se hacen negativas en un plazo variable de hasta 24 meses. Por otra parte, el virus puede persistir por meses e incluso años en un 10 a 20% de las mujeres que son aquellas que potencialmente irán a desarrollar una lesión intraepitelial o un cáncer invasor a menos que sean oportunamente diagnosticadas y tratadas⁽³⁹⁾.

Cómo surge el Cáncer Cervical⁽⁷⁾

La infección por HPV generalmente se produce en mujeres jóvenes al inicio de las relaciones sexuales, especialmente por la presencia de células metaplásicas de la Zona de Transformación, con gran actividad mitótica. Allí el Virus se replica para infectar luego las capas celulares más superficiales.

Cuando el HPV involucrado es de alto riesgo, sumado a los factores de riesgo propios del huésped, luego de permanecer en estado episomal, el virus pasa al núcleo a integrarse con el genoma celular, produciendo así lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado y también Cáncer invasor (*Figura N° 5*).

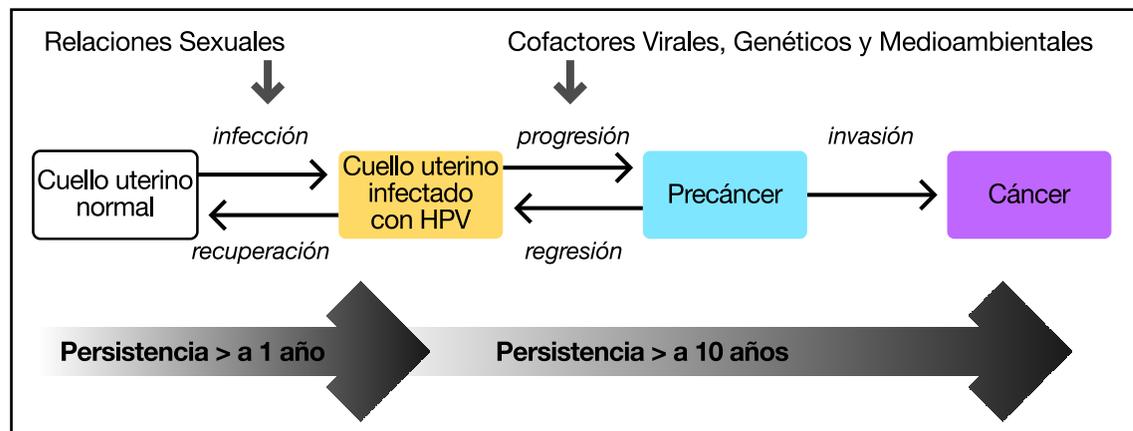


Figura N° 5: **Historia Natural de la Infección por HPV.**

Fuente: Marzo-Castillejo ⁽⁴¹⁾

El diagnóstico de certeza de estas lesiones siempre debe hacerse exclusivamente por anatomía patológica de una Biopsia de la lesión. En las primeras etapas de la infección, las lesiones son de bajo grado, algunas regresan, otras persisten y la mayor cantidad progresan a lesiones de mayor grado (*Tabla N° 2*).

Tabla N° 2: **Carcinogénesis cervical: Tasas de regresión, persistencia y progresión de las lesiones por HPV**⁽⁴⁰⁾

	Regresión	Persistencia	Progresión	
			CIS	Invasión
CIN I	57%	32%	11%	1%
CIN II	43%	35%	22%	5%
CIN III	32%	Menor 56%	-	Mayor 12%

La infección por HPV puede ser:

- Latente: La presencia del virus sólo es detectada por hibridización.
- Subclínica: Detección de las lesiones mediante la Colposcopia y el Papanicolaou.
- Clínica: Detección de las lesiones a simple vista (verrugas genitales o condilomas acuminados).

Se estima que cada 1 millón de mujeres infectadas, el 10% (cerca de 100.000) desarrollarán cambios precancerosos en su tejido cervical (Neoplasia Intraepitelial Cervical). De éstos, cerca de 8% (8.000 mujeres) desarrollarán Cáncer temprano limitado a las capas externas de las células cervicales (Carcinoma in situ) y cerca de 1.600 desarrollarán Cáncer invasor^(33, 42).

FACTORES DE RIESGO

La infección por HPV es necesaria pero no suficiente para desarrollar cáncer cervical.

Generalmente se observa una gran asociación a la persistencia de la infección por HPV y en particular al tipo viral de alto riesgo.

Otros factores que también influyen son:

- Primer coito muy joven y una variedad de compañeros sexuales, 4 ó 5 en su vida^(43, 44).
- Factores hormonales: primer embarazo o parto a una edad muy joven.
- Alta paridad⁽⁴⁵⁾.
- Uso de anticonceptivos orales que podrían aumentar hasta cuatro veces el riesgo de cáncer en mujeres infectadas con el HPV, ya que disminuirían la respuesta inmunológica local⁽⁴⁶⁾.
- Inmunosupresión: VIH, embarazo, quimioterapia, fármacos, diabetes.
- Baja condición socioeconómica: limitaciones para acceder a los servicios de atención de salud, nutrición deficiente y escasa educación sanitaria.
- Predisposición genética: produce riesgo relativo pequeño.
- El tabaquismo aumenta la concentración de N-Nitrosaminas carcinógenas en el moco cervical, pudiendo duplicar el riesgo en las mujeres fumadoras⁽⁴⁷⁾.
- La infección por Chlamydia Trachomatis, Virus-2 de Herpes Simple y Neisseria Gonorrhoeae aumenta el riesgo de Cáncer, ya que la infección por HPV se hará efectiva solamente si hay acceso a células epiteliales basales en división activa y es probable que estas infecciones faciliten las microabrasiones epiteliales.
- Bajo consumo de Vitamina C, Carotenoides y tal vez Vitamina E y Folatos.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Si bien la prevención primaria de la infección por HPV reduciría considerablemente los índices de mortalidad por Cáncer Cervical, prevenir la transmisión del HPV presenta más

desafíos que la mayoría de las Infecciones de Transmisión Sexual. La infección por el HPV, por lo general, es asintomática y fácilmente transmisible. El virus puede existir en gran parte del área anogenital (incluyendo las áreas que el condón masculino no cubre), por lo tanto existen dudas sobre la protección que el condón suministraría. Entre estas estrategias se incluyen: promoción de estilos de vida, evitar los factores de riesgo, fomentar la educación sexual y las actividades encaminadas a producir un cambio en las conductas sexuales (OMS)⁽⁴⁸⁾.

La vacuna, puesta en vigencia desde hace 2 años, no está disponible en todos los países, y a su vez el tipo de cepa viral varía de una región a otra^(48, 49).

Teniendo en cuenta las dificultades de introducir vacunas en los países en desarrollo, y el tiempo que se tarda entre su lanzamiento y la reducción de los índices de mortalidad, los programas en dichos países tendrán que continuar haciendo pruebas de detección como medida secundaria de prevención por algún tiempo^(49, 50).

Según la OMS, en un período de diez años, la vacuna podría evitar medio millón de muertes en la región, pero podría suponer un coste significativo para los sistemas de salud de los países implicados⁽²³⁾, por ésto ningún país latinoamericano puede incluirla en su programa nacional de salud⁽⁵¹⁾. Por lo tanto, es necesario fortalecer la prevención secundaria a nivel nacional, ampliar la cobertura de métodos de detección precoz y tratamiento y disminuir el sub-registro de los casos de cáncer de cuello uterino^(23, 52).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas forman la base para la reducción de la incidencia de cáncer cervicouterino que es en definitiva la verdadera medida de la eficacia de un programa de tamizaje.

El 92% de las mujeres sobreviven 5 años cuando el cáncer se encuentra localizado al cuello del útero, pero solamente el 13% lo hacen cuando la enfermedad se ha diseminado a distancia. La introducción de programas de screening redujo el índice de mortalidad por cáncer de cuello entre el 20 y 60% en las poblaciones implementadas. Esta reducción de la mortalidad y morbilidad fue gracias a la introducción del Papanicolaou⁽⁵³⁾.

Los métodos de tamizaje utilizados hoy en Estados Unidos son la Prueba de Captura Híbrida de HPV o PCR y luego la Citología Exfoliativa Oncológica, mientras que en los países en vías de desarrollo se usa para tamizaje la Citología Exfoliativa, a veces complementada con Colposcopia.

CITOLOGÍA EXFOLIATIVA ONCOLÓGICA

La introducción de la valoración de material celular del cuello uterino y la vagina para el diagnóstico de Carcinoma Cervical se atribuye en general a George N. Papanicolaou, que en 1928, publicó un artículo titulado “Nuevo diagnóstico de Cáncer”. En colaboración con Herbert Traut, Ginecólogo, mejoró la técnica para obtener material celular del fondo de saco vaginal. Otro Ginecólogo, J. Ernest Ayre, introdujo el uso de una espátula de madera para raspar el cuello uterino y reunir células directamente de la zona de transformación⁽⁵⁴⁾.

En 1943, Papanicolaou introduce la Citología Exfoliativa y en 1954 diseña el primer sistema para notificar los resultados de Citología Cervical en cinco clases, basando la clasificación en el grado de certeza de la presencia de células malignas. En 1958, la OMS añade a esta clasificación en cinco clases, una forma descriptiva. En 1968, Richard, introduce el concepto de Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN)⁽⁵⁴⁾.

En 1988, un grupo de expertos se reúne en Bethesda bajo los auspicios del Nacional Cancer Institute, e introduce la actual nomenclatura citológica cervical⁽⁵⁵⁾. El Sistema Bethesda (TBS) clasifica las anomalías celulares en Células Escamosas Atípicas de Importancia Indeterminada (ASCUS), Células Glandulares Atípicas de Importancia Indeterminada (AGUS) y Lesión Intraepitelial Escamosa (LIE) de bajo grado y de alto grado⁽⁵⁵⁾.

Con base en un metaanálisis de 84 estudios clínicos apropiadamente diseñados y efectuados en 1999, la Agency for Health Care Policy and Research publicó que la citología convencional tenía una especificidad de 98% y sensibilidad de 51%. Los estudios han demostrado que tan sólo entre el 20% y el 50% de las mujeres con alteraciones precancerosas son identificadas correctamente^(56, 57), por lo que hay que repetir la prueba en un lapso de tiempo para no pasar por alto ningún caso. La obtención de la muestra es la mayor causa de falsos negativos (70%) con la consiguiente disminución de la sensibilidad cercana a 51%⁽⁵⁸⁾. Los errores de laboratorio son responsables del 30% de los falsos negativos⁽⁵⁹⁾.

Control de calidad

La Clinical Laboratories Improvement Act (CLIA; Ley para el Mejoramiento de los Laboratorio Clínicos) de Estados Unidos, establece en 1988 que todo laboratorio debe realizar:

- Re-screening del 10% de todos los extendidos negativos.
- Re-screening de todos los negativos hasta 5 años antes en pacientes con lesiones de alto grado o Cáncer invasor^(1, 65).

El Papanicolaou como método de screening masivo tiene fortalezas y limitaciones.

Fortalezas de la citología:

- Éxito histórico en los países desarrollados.
- Una alta especificidad (86 a 100%).
- Un método de tamizaje bien caracterizado.
- Buen costo-rendimiento en países de medianos ingresos.

Limitaciones de la citología:

- Sensibilidad de moderada a baja: del 37 a 84%, y 51% para SIL de bajo grado.
- Tasa elevada de resultados falsos negativos.
- Las mujeres deben someterse al tamizaje con frecuencia.
- Requiere infraestructura compleja y personal sumamente capacitado⁽⁶⁰⁾, además de sistemas de comunicación y seguimiento. Los resultados no están disponibles de inmediato^(61, 62, 63, 64).
- Requiere visitas múltiples⁽⁶⁰⁾.

El éxito de la Citología Exfoliativa en países en desarrollo se ve limitada debido a:

- Retraso en su lectura y entrega de resultados.
- Dificultad para localizar al paciente una vez que el informe esté disponible.

Así, el Papanicolaou puede ser un método de tamizaje apropiado en los entornos de medianos recursos con mecanismos confiables de control de calidad, pero, en general, los requisitos de infraestructura lo convierten en un método poco práctico para entornos de bajos recursos^(65, 66), y por ello, existe cada vez más interés en nuevos enfoques de detección de los estados precancerosos.

INSPECCION VISUAL CON ACIDO ACETICO

La Alianza para la Prevención del Cáncer (ACCP) ha explorado la exactitud y la aceptación de la inspección visual en la detección del cáncer y las afecciones precancerosas del cuello uterino. La IVAA consiste en pincelar el cérvix con una torunda de algodón embebida en solución de ácido acético al 3 a 5% y realizar examen del cuello uterino con el ojo desnudo con iluminación de lámpara común por personal capacitado. La “aceto blancura” del tejido puede indicar un proceso benigno o neoplásico. El epitelio blanco es el aspecto clínico básico de la Zona de Transformación Atípica y se debe a una mayor densidad celular (número de núcleos y ADN).

El ácido acético produce una desnaturalización de las proteínas nucleares y deshidratación del citoplasma celular de manera reversible, lo que hace que los tejidos con relación núcleo: citoplasma más alta reflejen la luz blanca proyectada y aparezcan blancos. Este efecto puede observarse a simple vista, luego de un minuto posterior a su aplicación cuando se lo utiliza al 5%, mientras que si la concentración es del 3%, el tiempo que debe esperarse es de 2 minutos. La aparición de lesiones cervicales acetoblancas bien delimitadas, pueden corresponder a neoplasia cervical o sus precursores. Las células precancerosas tienen diferente estructura e índices de absorción que las células normales, y se ponen temporalmente de color blanco al entrar en contacto con la solución.⁽⁵⁶⁾

Fortalezas de la IVAA:

- Método sencillo, de bajo costo y fácil de aprender que requiere poca infraestructura.
- Puede ser realizado por prestadores de salud que no necesariamente sean médicos, siempre que reciban suficiente capacitación y supervisión.
- Requiere una sola visita, los resultados son inmediatos.
- Puede sumarse este tamizaje a los servicios de atención primaria de la salud.

Limitaciones de la IVAA:

- Es necesario adiestramiento y control de calidad.
- Los resultados falsos positivos, como la presencia de epitelio metaplásico inmaduro, pueden llevar a tratar a mujeres sin necesidad, cuando se ofrece el tratamiento inmediatamente después de la inspección.
- Puede ser menos precisa en mujeres postmenopáusicas.
- Depende de la subjetividad del evaluador.
- La acidez de la solución de ácido acético disminuye considerablemente después de exponerla al aire durante una semana.

INSPECCION VISUAL CON IODO LUGOL

La VILI es la observación del cuello uterino con ojo desnudo, luego de la aplicación de solución de iodo lugol al 25%. Dicha solución, con avidez por el glucógeno, tiñe de color caoba oscuro el epitelio escamoso normal, lo que indica que la célula contiene glucógeno. La falta de tinción significa un estado no glucogenado, presuntamente patológico.

El epitelio cilíndrico no cambia de color, ya que no contiene glucógeno, pero puede cambiar débilmente; la metaplasia inmadura o incipiente y las lesiones inflamatorias tienen un contenido parcial de glucógeno, y al teñirse aparecen como áreas de

captación dispersas y mal definidas. Las lesiones precursoras y el cáncer invasor no captan el yodo, ya que carecen de glucógeno, y aparecen como áreas bien definidas, gruesas, de color amarillo mostaza o azafrán.

Las zonas con Leucoplasia (Hiperqueratosis) no se tiñen con el Iodo. Los condilomas pueden no teñirse o, en ocasiones, teñirse de manera parcial⁽⁶⁶⁾.

Fortalezas de la VILI:

- Método sencillo, de bajo costo fácil de aprender, que requiere una mínima infraestructura.
- Puede ser realizado por muchos tipos de prestadores de salud.
- Los resultados están disponibles de inmediato.
- Menos mujeres abandonan el seguimiento.

Limitaciones de la VILI:

- Es necesario adiestramiento y control de calidad.
- Puede ser menos precisa en mujeres postmenopáusicas.
- Depende de la subjetividad del evaluador.

PRUEBA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

Esta prueba, usada con más frecuencia en países desarrollados, es la Captura Híbrida, que indica si la persona está infectada con una o más de las cepas de alto riesgo. Detecta ADN viral en células de los tejidos comprometidos. Esta prueba ya se incluye en algunos programas de detección, generalmente junto con el Papanicolaou.

Requiere equipo de laboratorio bastante sofisticado y caro, y una computadora especial. El proceso toma alrededor de seis horas y emplea técnicas moleculares para detectar la presencia del virus en las muestras, todo lo cual hace que sea demasiado costoso y difícil de aplicar en la mayoría de los contextos de bajos recursos⁽⁶⁷⁾.

FUNDAMENTACIÓN

En la ciudad de Córdoba, según datos de la Secretaría de Salud de la Municipalidad, sólo el 12% de las mujeres de 15 a 80 años se someten al chequeo anual citoginecológico, el cual consiste en: sólo Papanicolaou el 6% de estas mujeres y Papanicolaou más Colposcopia el otro 6%, que corresponde a las mujeres con cobertura de salud privada. Por ésto, sería de gran importancia cuando se tiene una sola oportunidad de detectar patología de cuello uterino, aprovechar el examen ginecológico cuando la mujer concurre a la consulta del Ginecólogo y realizar la mayor cantidad de métodos de screening o tamizajes posibles, aumentando así la sensibilidad de detección de lesiones preneoplásicas, ya que especialmente en los lugares de bajos recursos, con escasa educación sanitaria y sin concientización de la población sobre la prevención de la salud, en muchas ocasiones la mujer acude una vez en su vida o con intervalos de varios años a realizarse el chequeo ginecológico.

Según Koss⁽⁶⁸⁾, el Papanicolaou tiene una sensibilidad del 70 al 80% en la detección de las lesiones de alto grado ó más, dependiendo de los laboratorios y operadores, con un índice de falsos negativos que oscila entre el 8 y 20%. Si ese Papanicolaou se repite entre los 6 a 12 meses posteriores ese índice disminuye al 4% y si se obtiene una tercer muestra entre los 6 a 12 meses posteriores, los falsos negativos disminuyen aún hasta el 0,4%⁽⁶⁸⁾.

En nuestro medio, son pocas las mujeres que tienen el hábito de realizarse el chequeo anual. En la Municipalidad de la ciudad de Córdoba, de los 20.000 Papanicolaou anuales, sólo el 15% de las mujeres lo repiten una vez al año durante por lo menos 3 años consecutivos. De acuerdo a estas cifras informadas, deducimos que deben existir muchos casos de Papanicolaou falsos negativos, especialmente en lesiones precursoras que son las menos descamativas, y que durante mucho tiempo podrían seguir progresando ya que la mayoría de esas mujeres no concurren asiduamente a sus controles.

La IVAA y la VILI son métodos fáciles, sencillos, rápidos, baratos y accesibles a cualquier profesional y en cualquier medio e inclusive puede ser realizado por personal no médico como enfermeras y hasta líderes comunitarios, ya que no requieren de infraestructura especial ni de entrenamiento especializado y han probado tener una alta sensibilidad. Es por ésto que actualmente se encuentran cobrando vigencia en países en vías de desarrollo ya que la colposcopia requiere una práctica supervisada más extensa que los demás procedimientos endoscópicos, debido a la interpretación microscópica que debe hacerse in vivo, además de los aspectos técnicos del procedimiento en sí y de mayores inversiones en recursos materiales.

El cáncer de cuello es una de las neoplasias de más lento desarrollo y fácil detección, para su pesquisa es muy importante la cooperación de todas las partes involucradas en los programas de screening, es así cómo cada comunidad debe adecuar su screening de acuerdo a sus recursos económicos, haciendo un control lo más sensible y efectivo posible cada vez que la mujer concurre a la consulta.

La factibilidad de todo programa de prevención de cáncer cervical debería tener la siguiente tríada:

- a) Alta cobertura de la población de alto riesgo.
- b) Screening con un test preciso y veraz (alta sensibilidad) como parte de un servicio de alta calidad.
- c) Asegurar que las mujeres con resultados positivos del test, sean correctamente manejadas.

Las características esenciales de un servicio efectivo son:

- Coordinación de los componentes del Programa.
- Reducción del número de visitas.
- Mejorar la calidad del servicio.
- Flexibilidad en la distribución de los servicios.

HIPÓTESIS

La Inspección Visual con Ácido Acético (IVAA) y con Yodo Lugol (VILI) son métodos de pesquisa de patología de cuello uterino, de alta sensibilidad y poco conocida especificidad, y la Citología Exfoliativa es de alta especificidad y sensibilidad variable, por lo tanto, si a la Citología Exfoliativa se asocia otro método se aumentaría la sensibilidad sin mayor aumento de costos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la exactitud de la IVAA y la VILI como técnicas de screening primaria, sensibilidad, especificidad y su impacto como método de tamizaje en los programas de detección precoz del cáncer de cuello de útero y lesiones precursoras.

Objetivos específicos

- 1- Evaluar sensibilidad y especificidad de IVAA, VILI y Papanicolaou, independientes y asociados, en la detección de lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero.
- 2- Analizar el valor y utilidad del IVAA positivo y/o VILI positivo al resultado negativo de Papanicolaou para mejorar la sensibilidad del screening y su impacto en la tasa de falsos positivos.
- 3- Estimar eficacia y factibilidad de IVAA en función de costos a través de razón de sensibilidad entre pruebas (IVAA vs. Papanicolaou).
- 4- Comparar la exactitud y costos de IVAA respecto a Papanicolaou como protocolo de screening primario para displasia cervical.
- 5- Demostrar en forma prospectiva, randomizada y con resultados enmascarados, la influencia de la suma de cada uno de los elementos que se agregan, y por otro lado el cálculo de costos en programas masivos poblacionales y la ecuación costo/beneficio de la sumatoria de elementos de screening.

Dichos objetivos están contemplados para responderse dentro de un diseño de estudio transversal sobre una muestra poblacional representativa. Este estudio supone un screening para patología cervical con Papanicolaou e IVAA y VILI (de resultados enmascarados), evitando el sesgo de verificación en lo posible por aplicación de la regla de oro (Colposcopia - Biopsia) sobre toda la muestra.

Los objetivos también suponen que los resultados del screening (Papanicolaou e IVAA - VILI) están enmascarados para el operador del estudio de referencia (Colposcopia - Biopsia).

Dada la imposibilidad o dificultad de informar sobre la incidencia de cáncer cervical, la mejor alternativa disponible para demostrar eficacia es la detección de lesiones precursoras (LIE de alto grado o NIC2/NIC3), siendo la única manera de brindar evidencias de que la nueva prueba o tecnología es capaz de disminuir la incidencia de cáncer⁽⁶⁹⁾.

En nuestro país no existen antecedentes de este diseño de muestreo, lo que habla de la originalidad del mismo.

Capítulo II
Materiales y métodos

Materiales y métodos

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para cumplir con los objetivos, se requiere contar con una muestra poblacional representativa para asegurar que la prevalencia de lesiones de cuello en la muestra sea lo más próxima a la real en la población. Se aclara que es un objetivo explorador, ya que se desconoce la exactitud que pudiera tener este método en nuestro medio.

La sensibilidad y especificidad del Papanicolaou puede variar enormemente, entre 14 a 99% y 24 a 96% respectivamente⁽⁷⁰⁾. No obstante se establece en general una sensibilidad de 55 a 80%, para lesiones de alto grado, pudiendo ser menor para lesiones de bajo grado, así como una especificidad en general superior al 90%^(71, 72).

Se asume para nuestra población una “sensibilidad puntual desconocida”, pero probablemente en un rango amplio de 20% a 80%, lo que ubicaría la prevalencia real de Displasia/ Cáncer por Colposcopia/ Biopsia entre 3,35% y 0,84% respectivamente sólo considerando la proporción estimada de Papanicolaou falsos negativos.

Utilizando Papanicolaou/ Biopsia como procedimiento estándar para el tamizaje poblacional, un estudio basado en la comunidad para verificar que la prevalencia real de Displasia/ Cáncer Cervical se encuentra aproximadamente en 1% de las mujeres (1,34% máximo), se requeriría tomar una muestra representativa de 1.305 a 4.319 mujeres, dependiendo del nivel de confianza deseado para el estudio (*Tabla N° 3*). Encontrar una prevalencia real de Displasia/ Cáncer Cervical aproximada de 1% (y no mayor a 1,34), implica aceptar que la sensibilidad actual del Papanicolaou es próxima o superior a 67, 5% y no menor de 50%. Existe un particular interés en evaluar si la sensibilidad real de Papanicolaou es inferior a 50%, ya que esto requeriría tomar medidas inmediatas para mejorar la calidad en los procesos de su evaluación.

Se estima que la sensibilidad y especificidad de IVAA es próxima a 66% y 85% respectivamente^(69, 73), por lo tanto no se espera que difiera en mayor medida con la sensibilidad diagnóstica del Papanicolaou (“en condiciones científicas controladas”), aunque sí en especificidad (5 ó más puntos porcentuales menor). Para verificar una diferencia significativa de especificidad entre ambos métodos (+/-2% entre ambos), se requiere una muestra de 2.053 mujeres para un nivel de confianza del 90%. Esta hipótesis toma particular relevancia, ya que una pérdida de especificidad de tal magnitud (respecto a Papanicolaou) puede tornar inviable el uso de IVAA como screening primario, dado el fuerte incremento de los costos y el daño a la salud derivados de un exceso de falsas alarmas.

Tabla N° 3: Tamaño de muestra necesaria, cantidad de displasia/Cáncer en colposcopias y citología >=NIC1 o >=NIC3 esperadas, de acuerdo al nivel de confianza deseado para la verificación poblacional de prevalencia.

Nivel de confianza	Tamaño de muestra	Coloscopías displasia/ Cáncer	Coloscopías PreCa/ Ca	Pap >=NIC1	Pap >=NIC1
80%	1.305	8-18	1-5	5-13	1-2
90%	2.053	13-28	3-6	8-20	2-4
95%	2.781	18-38	4-12	11-27	3-6
99%	4.319	28-58	6-19	17-41	4-9

Desde el 30 de Marzo de 2006 al 3 de Junio de 2008, se estudiaron un grupo de pacientes que concurren en forma espontánea a Consultorio de Ginecología en el Hospital Nacional de Clínicas y en Clínica Sanagec de la ciudad de Córdoba.

Para alcanzar un nivel de confianza del 90%, el tamaño de la muestra fue de 2.053 mujeres examinadas, pero en el tamaño de la muestra final, que fue de 2.230 casos, debió contemplarse un incremento para dar lugar a analizar y comparar la exactitud de IVAA - VILI y Papanicolaou bajo condición científica controlada y bajo condición clínico - sanitaria real, ajustando los resultados a la curva de aprendizaje y a otros factores de confusión. Este objetivo plantea la necesidad de entrenamiento de los efectores habituales del screening en situación real.

Las pacientes fueron tomadas al azar para evitar sesgos, utilizando los siguientes **cri- terios de exclusión:**

- Tratamiento anterior de lesiones precancerosas de cuello uterino.
- Embarazo.
- Alteración grave de la anatomía Cervicouterina.

Material utilizado

Se utilizó el instrumental pertinente para realizar Examen Colposcópico, Papanicolaou y Biopsia en los casos requeridos. El Colposcopio fue un modelo CM-011 binocular estándar, con 13X de aumento, lámpara Halógena.

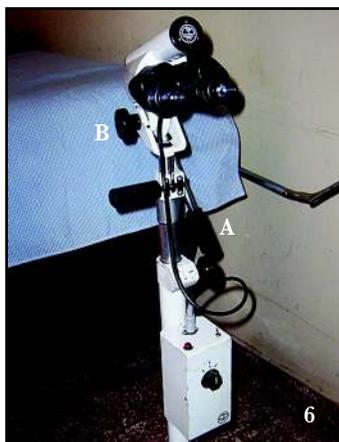


Figura N° 6: **Colposcopio con pedestal fijo.** Cabezal con perilla para enfoque fino (A) y perilla para enfoque en zoom (B).
Figura N° 7: **Fotóforo.** Con lámpara de iluminación de 100 Wats.



Figura N° 8: **Instrumentos necesarios para:** Papanicolaou (guantes, espéculo portaobjeto, espátula de Ayre; cepillo de endocérvix, alcohol 96°), IVAA (hisopo y ácido acético al 5%), VILI (hisopo y lugol al 25%), Colposcopia (hisopos, Ácido Acético al 5% y lugol al 25%) y Biopsia de cuello uterino (pinza en sacabocados y frasco con formol al 10%).

Información científico técnica de chequeo

Se toma como Patrón de Oro o Prueba de Referencia para Evaluar IVAA y VILI: Colposcopia más Biopsia, y para evitar el sesgo de verificación, todas las pacientes fueron evaluadas con esta prueba.

Todas las pacientes fueron sometidas a un breve cuestionario para determinar la incidencia de los factores de riesgo en esta población. El examen abarcó los siguientes pasos, en este orden:

- 1- Obtención de frotis para la prueba de Papanicolaou con espátula de Ayre para ectocérvix y cepillo para endocérvix, colocación en portaobjeto y fijación en alcohol 96°. Envío a Laboratorio de Citología.
- 2- Operador N°1: Inspección visual directa del cuello uterino luego de un minuto de la aplicación de ácido acético al 5%, con iluminación de lámpara de 100 Wats.
- 3- Operador N°2: Inspección de cuello con Colposcopio (se evita así el sesgo de derivación).
- 4- Operador N°1: Inspección visual directa del cérvix luego de la aplicación de Iodo Lugol al 25% con iluminación de lámpara de 100 Wats.
- 5- Operador N°2: Inspección de cuello uterino con Colposcopio (Prueba de Schiller).

Se informó a las mujeres de inmediato sobre los resultados de la inspección visual directa y Colposcopia, y se les pidió a todas acudir al consultorio de su médico de cabecera entre siete y diez días después del examen inicial, para que en caso de Papanicolaou y/o Colposcopia positivos, éste solicite la Biopsia de cuello uterino.

Clasificación de IVAA

La Inspección Visual de Ácido Acético se clasificó en:

Negativa (-): Cuello normal.

Cambios benignos (cervicitis, pólipos, cicatrices postparto).

Positiva (+): Zonas acetoblanco irregulares, sobreelevadas, espiculadas en Zona de transformación o contiguas a la misma.

Cáncer invasor: lesión exofítica, proceso hemorrágico ulcerativo.

Insatisfactoria: Cuando no se visualizó el Cuello de Útero, total o parcialmente por anatomía de la paciente o por fallas en el equipo.

Tanto la concentración del ácido acético como el tipo de iluminación podrían incidir en la identificación de las lesiones acetoblanco.

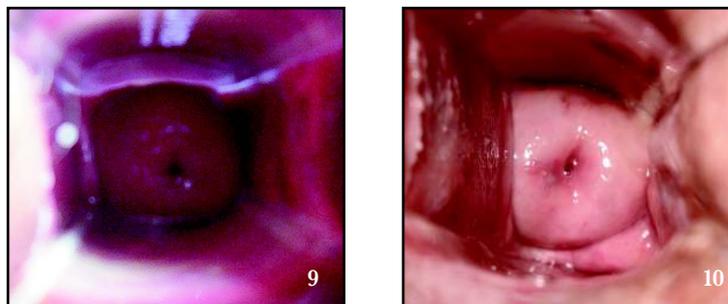


Figura N° 9: **IVAA negativo:** Cuello uterino con superficie epitelial normal, transparente rosada luego de la aplicación de ácido acético al 5%.

Figura N° 10: **IVAA negativo.** Cuello uterino con orificio puntiforme. Unión escamo cilíndrica en el orificio estrecho.

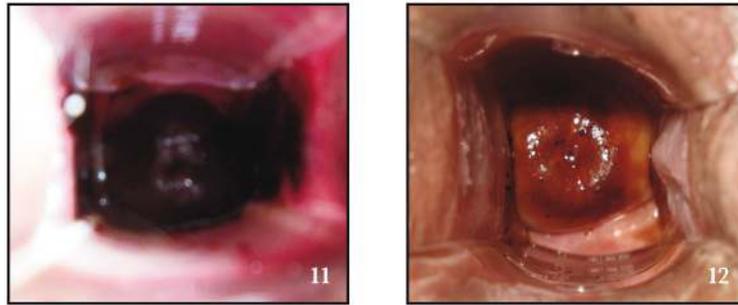


Figura N° 11: **VILI negativo:** Cuello uterino de color caoba luego de la aplicación de yodo al 25%.

Figura N° 12: **VILI negativo:** Cuello uterino posterior a la aplicación de lugol al 25%. Coloración caoba regular.

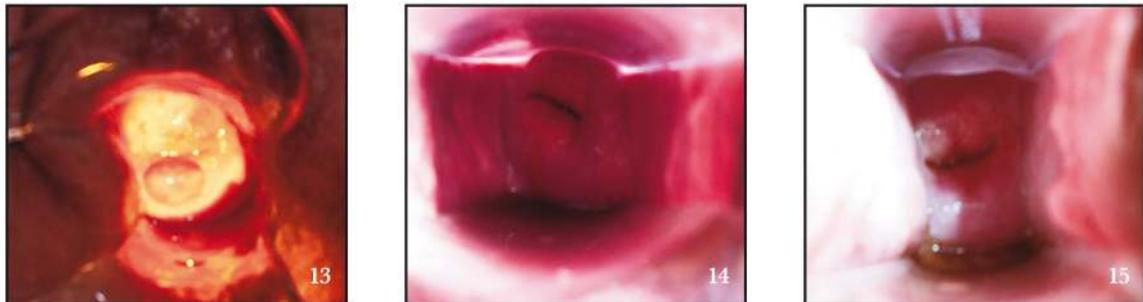


Figura N° 13: **IVAA positiva:** Epitelio Acetoblanco, denso, de bordes irregulares en labio anterior de cuello uterino. Biopsia: CIN2. H-SIL.

Figura N° 14: **IVAA positiva:** Zona acetoblanca de bordes geográficos alejada de orificio externo entre horas 3 y 5 de cuello uterino. Epitelio cilíndrico periorificial con Zona de Transformación y límite de epitelios en ectocérvix. Biopsia: L-SIL.

Figura N° 15: **IVAA positiva:** Imagen acetoblanca en labio anterior, de bordes esfumados en cuello uterino. Biopsia: CIN 1. L-SIL.



Figura N° 16: **IVAA positiva:** Imagen acetoblanca, débil en labio anterior. Sólo matices en el color sugieren una imagen sospechosa de lesión precursora de neoplasia uterina. Biopsia: L-SIL.

Figura N° 17: **IVAA positivo falso:** Zona acetoblanca tenue en labio anterior que bordea Zona de Transformación en unión de epitelio glandular endocervical y epitelio escamoso. Biopsia: Hiperqueratosis.

Figura N° 18: **VILI positivo falso** en la misma paciente de la figura anterior.

Clasificación de VILI

La Inspección Visual con Iodo Lugol se clasificó en:

Negativo (-): Tinción de Cuello Uterino color caoba oscuro o claro (por zona de transformación, inflamación y/o ectopía).

Positivo (+): Cuello blanco intenso o blanco amarillento irregular luego de la aplicación de Iodo Lugol. Lesión sobreelevada.

Insatisfactorio: Cuando no se visualizó el Cuello Uterino por anatomía de la paciente o por fallas en el equipo.

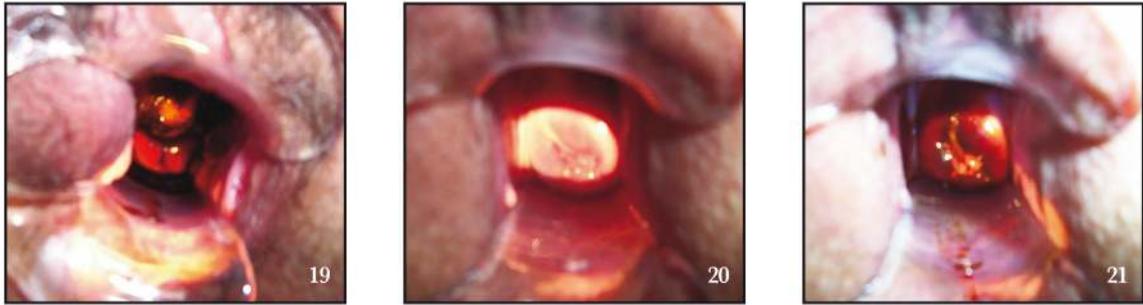


Figura N° 19: **VILI positiva:** VILI Positivo en cuello uterino. Imagen Yodo Negativa en labio anterior.

Biopsia: L-SIL

Figura N° 20: **IVAA positiva:** Lesión con epitelio acetoblanco, denso, en labio anterior (hora 11) y entre horas 3 y 4.

Biopsia: L-SIL.

Figura N° 21: **VILI positiva:** Misma paciente que la figura anterior con zona yodo negativa en hora 11 y horas 3 y 4.

Biopsia: L-SIL.

Clasificación de Papanicolaou

Las pruebas de Papanicolaou fueron evaluadas en el Laboratorio de Citopatología del Hospital Nacional de Clínicas de la Universidad Nacional de Córdoba, y en el Laboratorio de Citología de Clínica Sanagec de la Ciudad de Córdoba, utilizando la terminología del sistema de Bethesda⁽⁷⁴⁾, especificando o aclarando con terminología de la Clasificación original de Papanicolaou y de la clasificación de Richardt para lesiones premalignas. Se consideró:

Negativo (-): Citología normal o con cambios de origen inflamatorio según clasificación de Bethesda o Clase I ó II de la clasificación original de Papanicolaou.

Positivo (+): Citología con células escamosas atípicas de importancia indeterminada (CEAII), células glandulares atípicas de importancia indeterminada (CGAII), Lesión Intraepitelial de bajo grado (LIE de bajo grado), Lesión Intraepitelial de alto grado (LIE de alto grado), Carcinoma Invasor de origen Epitelial o Glandular de la clasificación de Bethesda; o Clase III, IV ó V de la clasificación original de Papanicolaou; o NIC1, NIC2, NIC3 y Carcinoma invasor de la clasificación de Richardt.



Figura N° 22: **Papanicolaou:** Extendido de ectocérvix con célula epitelial con Koilocito perinuclear, que sugiere infección por HPV. Biopsia: L-SIL. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

Figura N° 23: **Papanicolaou:** Extendido de ectocérvix inflamatorio con presencia de escamas que sugieren la presencia de queratina en ectocérvix. Biopsia: Hiperqueratosis. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

Figura N° 24: **Papanicolaou:** Extendido con células con núcleos atípicos que corresponden a Displasia Moderada. Biopsia: H-SIL. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

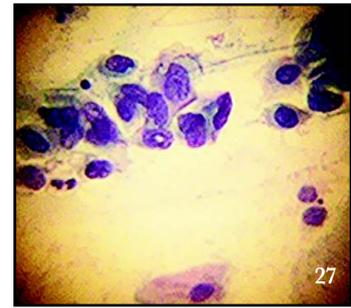
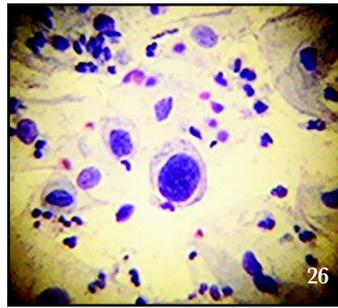
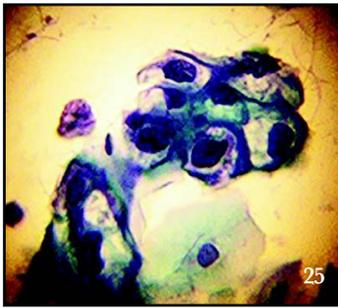


Figura N° 25: **Papanicolaou:** Extendido con la presencia de núcleos con atipia y koilocitos. Biopsia: H-SIL con HPV. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

Figura N° 26: **Papanicolaou:** Extendido inflamatorio. Se observa una célula con Koilocito y atipia nuclear compatible con CIN 3 (H-SIL) con HPV. Biopsia: H-SIL con HPV. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

Figura N° 27: **Papanicolaou:** Se observa un grupo de células con atipia nuclear compatible con CIN 3 (H-SIL). Biopsia: H-SIL. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

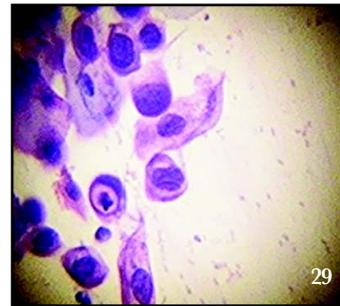
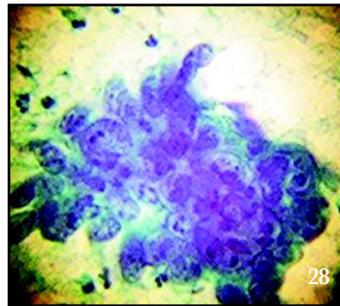


Figura N° 28: **Papanicolaou:** Grupo de células glandulares, “deflecionadas”, con atipia nuclear, algunas formando glándulas, con anisocariosis, pérdida de la polaridad, cromatina irregular, nucléolo). Biopsia: Adenocarcinoma invasor de cuello uterino originado en endocérnix. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

Figura N° 29: **Papanicolaou:** Grupo de células con atipia nuclear, macrocariosis, hiperchromacia, aumento de la relación núcleo citoplasma, cromatina irregular. Koilocitos. Biopsia: H-SIL con Infección por HPV. Coloración de Papanicolaou modificada. 40X.

Control de calidad

Todos los especímenes fueron informados por una Médica Citóloga que desconocía los resultados de las otras pruebas. Se realizó una segunda lectura por otra citóloga: al 10% de todos los extendidos negativos, y a todos los extendidos negativos con resultado de Colposcopia positiva.

Clasificación de Colposcopia

El procedimiento es el normal o habitual y la clasificación empleada es la de Tatti y Vásquez Ferro⁽⁷⁵⁾ en cinco clases. Se indicó Biopsia cuando el resultado correspondió a las Clases III, IV y V, ya que se las consideró positivas para patología cervical.

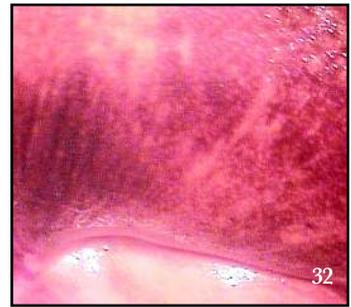
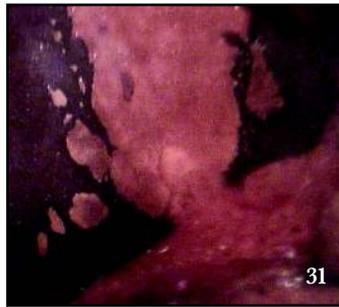


Figura N° 30: **Colposcopia:** Lesión de cara anterior de cuello uterino, con mosaico irregular sobre una base de leucoplasia, bien delimitada. Biopsia: L-SIL.

Figura N° 31: **Colposcopia:** Misma lesión que figura anterior, con Prueba de Schiller Positiva, o sea lesión yodo negativa en labio anterior de cuello uterino. Bordes de la lesión bien delimitados. Biopsia: L-SIL.

Figura N° 32: **Colposcopia:** Colpitis: punteado con poca captación de yodo, que produce un manchado en “piel de leopardo”, causante de VILI falsos positivos.



Figura N° 33: **Colposcopia:** Lesión de alto grado con epitelio blanco, denso, de bordes irregulares en labio anterior de cuello uterino. Biopsia: H-SIL.

Figura N° 34: **Colposcopia:** Áreas de puntillado fino y base con calles finas sobre un fondo de leucoplasia en labio anterior de cuello uterino. Biopsia: L-SIL.

Figura N° 35: **Colposcopia:** Misma paciente de la figura anterior, luego de la colocación de Yodo. Prueba de Schiller Positiva. Biopsia: L-SIL.

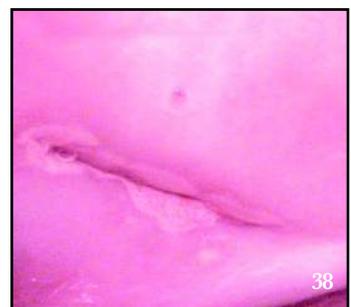
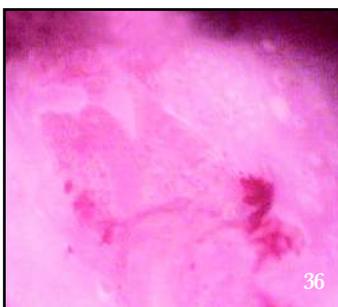


Figura N° 36: **Colposcopia:** Área acetoblanca, irregular, con orificios glandulares abiertos, irregulares y zona de transformación anómala. Focos residuales de epitelio cilíndrico después de aplicar ácido acético. Biopsia: H-SIL.

Figura N° 37: **Colposcopia:** La misma paciente de la figura anterior, la Prueba de Schiller es Positiva, presentando una imagen blanco nacarada, sobreelevada en labios anterior y posterior, que corresponde a la zona de transformación anómala. Biopsia: H-SIL.

Figura N° 38: **Colposcopia:** Epitelio acetoplancado en labio anterior y posterior de cuello uterino con imagen deficiente de la unión escamocilíndrica. Biopsia: L-SIL.

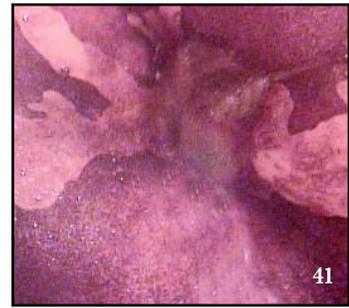


Figura N° 39: **Colposcopia:** La misma paciente de la figura anterior, a la colocación de yodo se agregan dos imágenes blancas en patrones geográficos en labio anterior. Prueba de Schiller Positiva. Biopsia: L-SIL.

Figura N° 40: **Colposcopia:** Cuello uterino aparentemente normal, revestido de epitelio escamoso maduro, sin rasgos característicos.

Figura N° 41: **Colposcopia:** Prueba de Schiller Positiva en la misma paciente de la figura anterior. La aplicación de yodo revela zonas de color amarillo yodo de forma caprichosa. Biopsia en hora 11: L-SIL.

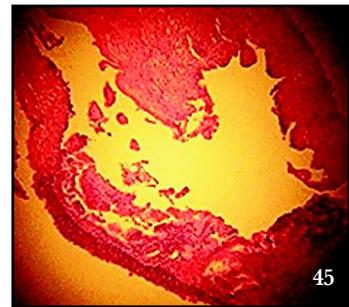
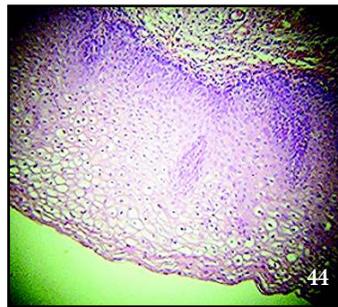
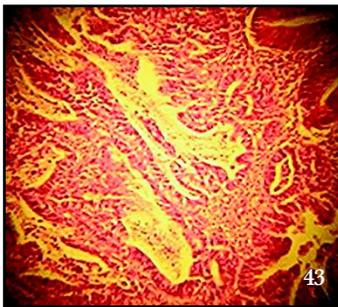


Figura N° 43: **Biopsia de pieza quirúrgica:** Adenocarcinoma de Endocervix, invasor. Seudoglándulas atípicas en el estroma.

Figura N° 44: **Biopsia de Cuello de Útero:** SIL de bajo grado. Presencia de Koilocitos, lo que indica lesión por infección de HPV.

Figura N° 45: **Biopsia de Cuello de Útero:** SIL de alto grado.

Algoritmo propuesto para el cribado

IVAA (-), VILI (-) y Colposcopia (-):

Esperar PAP: Negativo: Hacer control Anual

Positivo: Hacer nueva Colposcopia/Biopsia.

IVAA (+) y/o VILI (+):

Colposcopia: Positiva: Hacer Biopsia

Negativa: Hacer Biopsia en al menos 10%.

IVAA (-) y Lugol (-):

Colposcopia: Positiva: Hacer Biopsia.

Negativa: Control en tiempo asignado por su médico.

Para presentar los resultados histológicos se usó una terminología de LIE de escasa malignidad equivalente a la neoplasia intraepitelial cervicouterina grado I (NIC 1) y la LIE de gran malignidad equivalente a la NIC grados II y III, combinados⁽⁷⁴⁾.

CAPACITACIÓN Y ADIESTRAMIENTO

El personal que realizó la inspección visual con ácido acético y con Iodo Lugol, fueron residentes de primer año de ginecología, a los cuales se los entrenó para lograr el perfeccionamiento en la inserción del espéculo y recolección de material en frotis para la prueba de Papanicolaou.

El adiestramiento para IVAA y VILI, fue durante tres días, con una duración promedio de 3 horas por día, donde se repasaron ilustraciones de atlas colposcópicas con fotos de diversas patologías cervicales, además de exámenes prácticos realizados a pacientes con reconocimiento de anomalías y de lesiones acetoblancas.

El número de pacientes examinadas para lograr una buena evaluación de IVAA y VILI, oscilaron entre 40 a 60 mujeres, tomadas al azar.

La **coincidencia interobservador** se evaluó con una muestra consecutiva, conveniente de 30 pacientes. Ambos observadores lo hicieron en forma independiente (resultados enmascarados) tanto en IVAA como en VILI.

Tabla N° 4: **Tabla de Contingencia - Coincidencia interobservador de IVAA (n= 30).**

Recuento		2 ^{do} Observador IVAA		Total
		Negativo	Positivo	
1 ^{er} Observador IVAA	Negativo	24	2	26
	Positivo	0	4	4
Total		24	6	30

En IVAA hubo coincidencia en 28 pacientes, 24 fueron clasificadas Negativas y 4 Positivas por ambos observadores, mientras que en 2 mujeres el Primer observador las clasificó Negativo y el Segundo observador Positivo, lo que arrojó un Kappa*⁽²¹⁾ de 0,76 ($p < 0,05$) (Tablas N° 4 y 5).

Tabla N° 5: **Medidas simétricas – Proporción de coincidencia potencial sin participación del azar.**

		Valor	Error típ. asint.(a)	T aprox.(b)	Sig. aprox.
Medida de acuerdo	Kappa*	,762	,158	4,297	,000
Número de casos válidos		30			

a- Asumiendo la hipótesis alternativa.

b- Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

En VILI hubo coincidencia también en 28 pacientes, 23 fueron clasificadas Negativas y 5 Positivas por ambos observadores, mientras que en 2 mujeres el Primer observador las clasificó Positivo y el Segundo observador Negativo, lo que arrojó un Kappa* de 0,79 ($p < 0,05$) (Tablas N° 6 y 7).

*Ver Apéndice⁽²¹⁾

Tabla N° 6: **Tabla de Contingencia – Coincidencia Interobservador de VILI (n= 30).**

Recuento		2 ^{do} Observador VILI		Total
		Negativo	Positivo	
1 ^{er} Observador VILI	Negativo	23	0	23
	Positivo	2	5	7
Total		25	5	30

a- Asumiendo la hipótesis alternativa.

b- Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla N° 7: **Medidas simétricas – Proporción de coincidencia potencial sin participación del azar.**

		Valor	Error típ. asint.(a)	T aprox.(b)	Sig. aprox.
Medida de acuerdo	Kappa*	,793	,138	4,440	,000
Número de casos válidos		30			

Capítulo III
Resultados

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Frecuencia de Enfermedades Preneoplásicas y Neoplásicas de Cuello de Útero

A las 2.230 pacientes estudiadas se les realizó Papanicolaou, IVAA, VILI y Colposcopia, siendo indicada la Biopsia dirigida por Colposcopia, en aquellas pacientes cuyo resultado de la Citología o de la Colposcopia fuera compatible con NIC o Cáncer de Cuello Uterino. En el análisis estadístico de cada una de las pruebas, por separado y en conjunto, se eliminaron las que tenían indicación de Biopsia y no se la realizaron, las que tuvieron resultado de Citología inadecuado para clasificar y las colposcopias insatisfactorias. Muchas mujeres, más del 30%, no volvieron a buscar sus resultados y en algunas de ellas, en las que estaba indicado realizar Biopsia, no pudieron ser localizadas. Con llamadas telefónicas, pudieron citarse aproximadamente el 20% de las pacientes con indicación de Biopsia que no habrían retornado espontáneamente por el resultado de su Papanicolaou.

Los datos fueron recolectados mediante hoja de cálculo en programa Excel y analizados con Programa SPSS y Test de Fisher con Intervalo de Confianza 95% (IC 95%).

De este análisis estadístico surgen 110 mujeres con citología positiva de las cuales 54 serían compatibles con Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIE de Bajo grado), 17 con Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LIE de Alto grado) y 39 Dudosas o Citología con Células Escamosas atípicas de importancia indeterminada (CEAII o ASCUS) y Células glandulares atípicas de importancia indeterminada (CGAII o AGUS), las cuales fueron agrupadas junto a las citologías positivas (4,9%) (Figura N° 45).

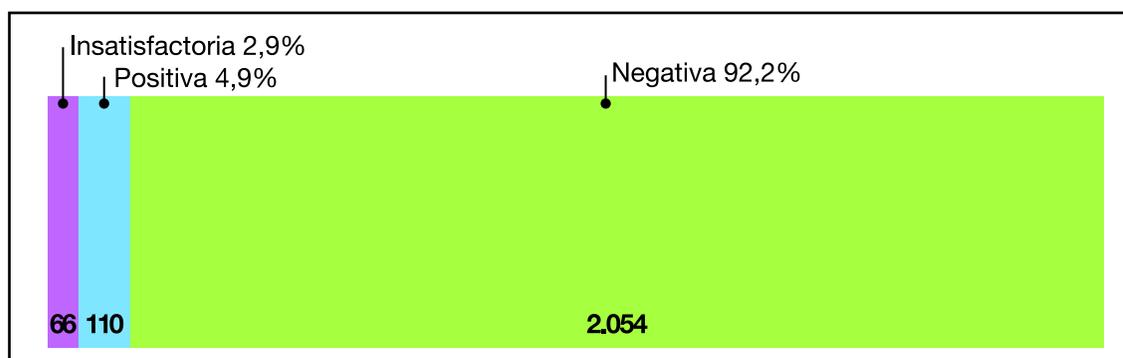


Figura N° 45: Resultado del tamizaje realizado por Citología Exfoliativa (n= 2.330 pacientes).

En todas las pacientes se extrajo material con cepillo para endocervix, encontrándose células endocervicales presentes en el 70,5% de ellas.

Se realizó control de calidad citológico encontrándose desacuerdo en una paciente cuya colposcopia era compatible con LIE de Bajo grado y Papanicolaou informado clase II Inflamatorio, que al hacer la segunda lectura se observaron muy escasas células compatibles con LIE de Bajo grado.

La IVAA y VILI, independientes o en conjunto, dieron lugar a más resultados positivos que la citología convencional.

La Inspección Visual con Ácido Acético fue positiva en 303 mujeres (13,6%), dentro de las cuales se incluyeron las 17 mujeres con IVAA dudosa. En 21 pacientes no pudo observarse el cuello uterino por lo cual se la consideró Insatisfactoria, coincidiendo también con Colposcopia Insatisfactoria (Figura N° 46).

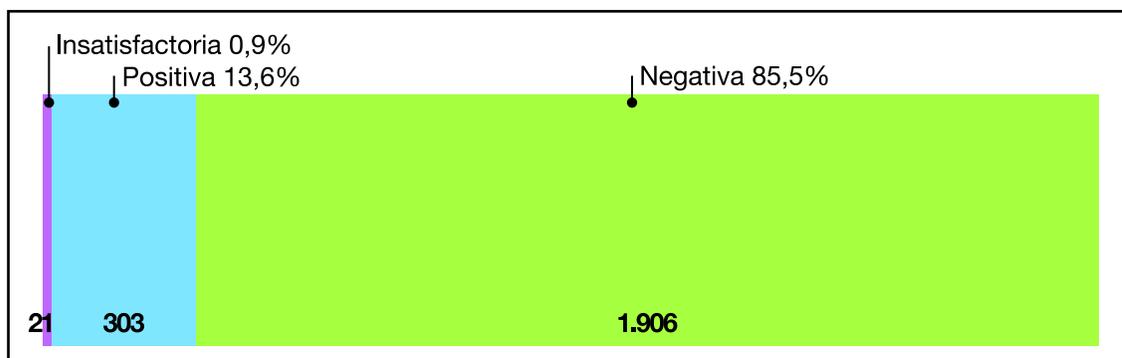


Figura N° 46: Resultados de Tamizaje realizado por IVAA (n= 2.230 pacientes).

La Inspección Visual con Yodo Lugol (VILI) fue positiva en 365 (16,4%) de las 2.230 pacientes dentro de las cuales se incluyeron las 16 pacientes con VILI dudosa. Quedaron fuera del sistema las 21 mujeres con resultado Insatisfactorio por falta de visualización del cuello uterino y las 15 pacientes que manifestaron ser alérgicas al Yodo (Figura N° 47).

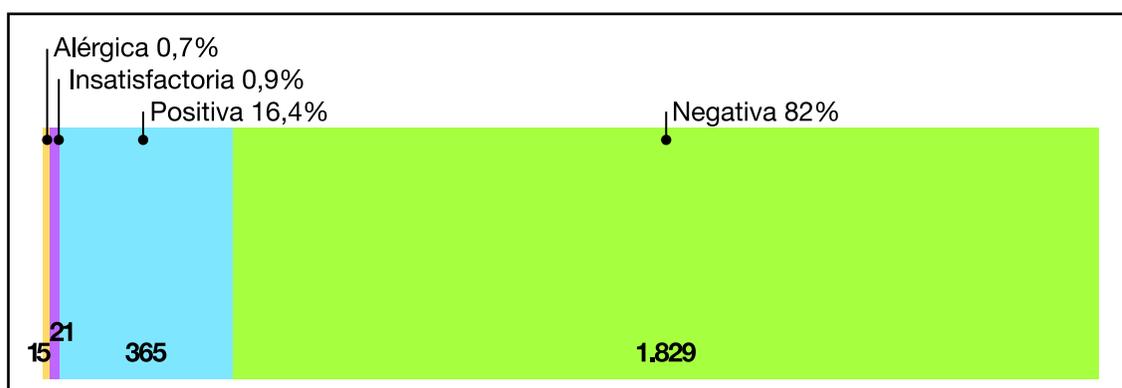


Figura N° 47: Resultados de Tamizaje realizado por VILI (n= 2.230 pacientes).

A todas las pacientes se les realizaron Colposcopia, utilizando para su informe la Clasificación de Tatti y Vásquez Ferro⁽⁷⁵⁾ en cinco clases. En 25 pacientes la prueba fue insatisfactoria al no poder observarse el cuello uterino en su totalidad, por alteraciones anatómicas. Las Colposcopías clases III, IV y V se consideraron positivas y fueron indicaciones de Biopsia (Tabla N° 8).

Tabla N° 8: Resultado de Colposcopia - (n= 2.230 mujeres)

Colposcopia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negativo	2025	90,8	90,8	90,9
Positivo	180	8,0	8,0	98,9
Insatisfactorio	25	1,1	1,1	100,0
Total	2230	100,0	100,0	

Se realizaron 198 Biopsias en total, a las 180 mujeres con Colposcopia positivas más 18 pacientes con Colposcopia negativa pero con uno o más de los tres métodos de pesquisa positivos.

En las Tablas N° 9 y 10 podemos observar los resultados histopatológicos de las mismas, agrupándose como positivas a las lesiones provocadas por HPV, CIN1, CIN2 y CIN3 de la Clasificación de Richard, Carcinoma In Situ, Carcinoma Invasor Epidermoide o Adenocarcinoma, y en lesiones negativas a las restantes.

Tabla N° 9 - Resultados Histopatológicos de 198 Biopsias de Cuello Uterino (n= 2.230 pacientes).

Biopsia: Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sin Biopsia	2032	91,1	91,1	91,1
Cervicitis	39	1,7	1,7	92,8
Cervicitis - Paraqueratosis	16	,7	,7	93,5
Metaplasia Escamosa	2	,1	,1	93,4
Paraqueratosis	2	,1	,1	93,5
Polipo Negativo	2	,1	,1	93,6
Polipo – Hiper Y Paraqueratosis	1	,0	,0	93,6
HPV	13	,6	,6	94,2
Cin1	22	1,1	1,1	95,3
Cin1 con HPV	77	3,5	3,5	98,8
Cin2	7	,3	,3	99,1
Cin2 con HPV	11	,5	,5	99,6
Cin3	1	,0	,0	99,6
Cin3 con HPV	1	,0	,0	99,7
Ca. In Situ	1	,0	,0	99,7
Ca. In Situ con HPV	1	,0	,0	99,8
Adenocarcinoma semidiferenciado	1	,0	,0	99,9
Adenocarcinoma de Endometrio	1	,0	,0	100,0
Total	2230	100,0	100,0	

Tabla N° 10: Resultados de Biopsias de Cuello Uterino realizadas en 198 pacientes (8,9%) (n= 2.230 pacientes).

Biopsia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Negativo	62	2,8	31,3	31,3
Positivo	136	6,1	68,7	100,0
Total de pacientes con Biopsia	198	8,9	100,0	
Pacientes sin Biopsia	2032	91,1		
Total	2230	100,0		

De las 198 pacientes sometidas a Biopsia, el 31,3% fueron negativas para lesión preneoplásica o neoplásica, con diagnóstico histopatológico de cervicitis, paraqueratosis y pólipos benignos.

En las 136 mujeres restantes (68,7%), 112 correspondieron a L-SIL (LIE de bajo grado), 22 a H-SIL (LIE de alto grado) y 2 a Adenocarcinoma invasor, 1 de Endocérnix y otro de Endometrio.

Entre las 136 pacientes con Biopsia positiva, las lesiones de bajo grado tuvieron su mayor frecuencia entre los 20 y 30 años, mientras que las lesiones de alto grado fueron más frecuente entre los 20 y 40 años de edad (*Figura N° 48*).

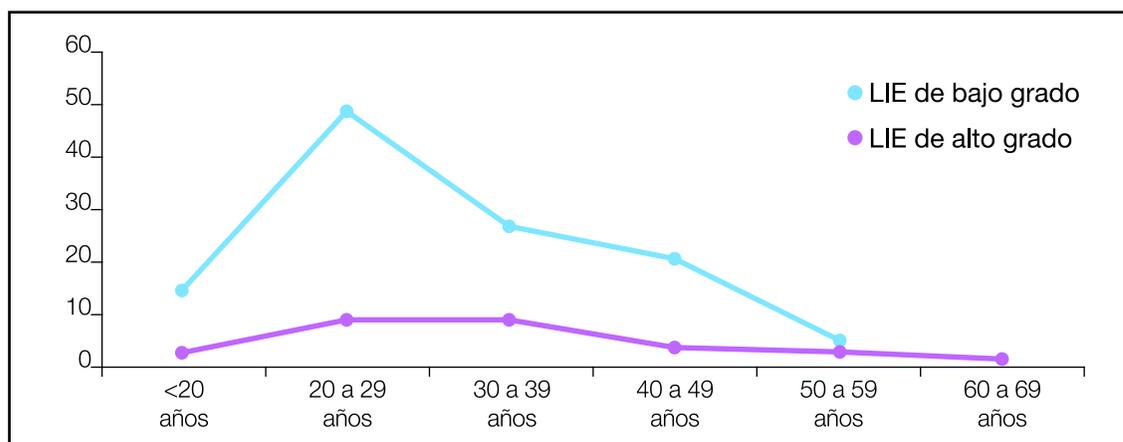


Figura N° 48: Prevalencia de lesiones intraepiteliales según edad (n= 136 pacientes).

En 136 pacientes el resultado histopatológico fue positivo, de las cuales 112 fueron SIL de bajo grado, 22 SIL de alto grado y 2 Carcinomas Invasores (*Tabla N° 11*).

Tabla N° 11: Resultados de Biopsias de Cuello Uterino (n= 198 pacientes).

Biopsia	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
(-) Negativo	62	2,8	31,3	31,3
(+) No invasor LSIL	112	5,0	56,6	87,9
(+) No invasor HSIL	20	0,9	10,1	98,0
(+) CA In situ	2	0,1	1,0	99,0
(+) Invasor	2	0,1	1,0	100,0
Total de pacientes con Biopsia	198	8,9	100,0	
Pacientes sin Biopsia	2032	91,1		
Total de pacientes	2230	100,0		

El 21,7% de las pacientes fueron atendidas en hospital público, mientras que el 78,3% restante se atendieron en clínica privada.

COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO GENERAL DE LAS TRES PRUEBAS

Para comparar el desempeño de las pruebas, se calculó la capacidad de cada una para detectar enfermedad, ya sean solas o combinadas, determinando su Sensibilidad*. Luego se calculó la capacidad de las mismas para detectar a las mujeres sin enfermedad, o sea su Especificidad*. También se calculó el Valor Predictivo Positivo* y Negativo*.

Se consideró que las mujeres no tenían una enfermedad al descartar LIE de bajo grado, LIE de alto grado y carcinoma invasor en la muestra histológica después de la Colposcopia positiva, cualquiera fuera el resultado de las tres pruebas de tamizaje. Además, se realizó Biopsia a 18 pacientes con Colposcopia negativa pero con resultado positivo en una o más pruebas de tamizaje.

Aunque no se pueda representar la sensibilidad y especificidad verdaderas de forma directa, porque es posible que con las tres pruebas de detección se hayan pasado por alto algunas enfermedades, se pueden usar para comparar el desempeño de estas pruebas y aplicarle la prueba de McNemar para determinar si son estadísticamente significativos, ya que las mujeres con tamizaje negativo en los tres métodos y Colposcopia negativa, no fueron sometidas a Biopsia de Cuello Uterino, ya que se supuso que todas estas mujeres eran negativos verdaderos^(76,77).

Prueba IVAA (reagrupada) vs. Gold Standard o Patrón de Oro

Para obtener Sensibilidad*, Especificidad*, Valor Predictivo Positivo* y Negativo* de la Prueba IVAA con respecto al Gol Standard (Colposcopia y Biopsia), se descartaron 25 pacientes con colposcopia insatisfactoria y 33 mujeres con Colposcopia positivas que no volvieron a realizarse Biopsia. Total analizadas: 2.172 pacientes (Tabla N° 12).

- a- Sensibilidad: 75.7% (IC 95% 68, 5 – 82, 9)
- b- Especificidad: 91.3% (IC 95% 90, 1 – 92, 5)
- c- VPP: 36.7% (IC 95% 31, 1 – 42, 3)
- d- VPN: 98.3%(IC 95% 97, 9 – 98, 7)
- e- p= <0, 05

Para determinar la significación estadística de cada uno de los métodos de tamizaje, individualmente y asociados entre sí, se usó la Prueba de Mc Nemar, que se emplea cuando los individuos presentan todos los test negativos y no se les realiza la norma de referencia, en este caso, la Biopsia, por considerarlos “Verdaderos Negativos”.

Tabla N° 12: **Tabla de Contingencia: Resultados de IVAA vs. Gold Standard (n= 2.172 pacientes).**

	Gold Standard (+)	Gold Standard (-)	Total
IVAA (+)	103	178	281
IVAA (-)	33	1.858	1.891
Total	136	2.036	2.172

Prueba VIII (reagrupada) vs. Gol Standard

En este análisis se descartan las mismas pacientes que en el análisis de IVAA más las 15 mujeres que manifestaron ser alérgicas al Iodo, con lo cual hacen un total de 2.157 pacientes (Tabla N° 13).

- a- Sensibilidad: 83.7% (IC 95% 77, 5 – 89, 9)
- b- Especificidad: 89% (IC 95% 87, 6 – 90, 3)
- c- VPP: 33.6% (IC 95% 28, 6 – 38, 6)
- d- VPN: 98.8% (IC 95% 98, 4 – 99, 2)
- e- p= <0, 05

Tabla N° 13: **Tabla de Contingencia: Resultados de VILI vs. Gold Standard (n= 2.157 pacientes).**

	Gold Standard (+)	Gold Standard (-)	Total
VILI (+)	113	223	336
VILI (-)	22	1.799	1.821
Total	135	2.022	2.157

Prueba Papanicolaou (reagrupada) vs. Gold Standard

En el análisis se descartan las mujeres con Colposcopia insatisfactoria, con Colposcopia positiva que no se realizaron Biopsia, más las pacientes con Papanicolaou con resultado inadecuado para clasificar, con lo cual son 124 mujeres que se dejan fuera del análisis (Tabla N° 14).

Total de mujeres analizadas: 2.107.

- a- Sensibilidad: 57.5% (IC 95% 49, 1-65, 9)
- b- Especificidad: 98.4% (IC 95% 98-98, 8)
- c- VPP: 71.3% (IC 95% 62, 7-79, 9)
- d- VPN: 97.1% (IC 95% 96, 5-97, 7)
- e- p= <0, 05

Tabla N° 14: **Tabla de Contingencia: Resultados de Papanicolaou vs. Gold Standard (n= 2.107 pacientes).**

	Gold Standard (+)	Gold Standard (-)	Total
Papanicolaou (+)	77	31	108
Papanicolaou (-)	57	1.942	1.999
Total	134	1.973	2.107

Tabla N° 15: **Significación estadística de los diferentes métodos de Tamizaje vs. Patrón de Oro (Colposcopia/ Biopsia) (n= 2.230 pacientes).**

Método de Tamizaje	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	P
IVAA	75, 7	91, 3	36, 7	98, 3	<0, 05
VILI	83, 7	89	33, 6	98, 8	<0, 05
Papanicolaou	57, 5	98, 4	71, 3	97, 1	<0, 05
IVAA más Papanicolaou	91, 2	90, 2	38, 3	99, 4	<0, 05
IVAA más VILI	86, 6	86, 1	29, 2	98, 9	<0, 05
IVAA más VILI más Papanicolaou	98, 5	85, 1	30, 6	99, 9	<0, 05

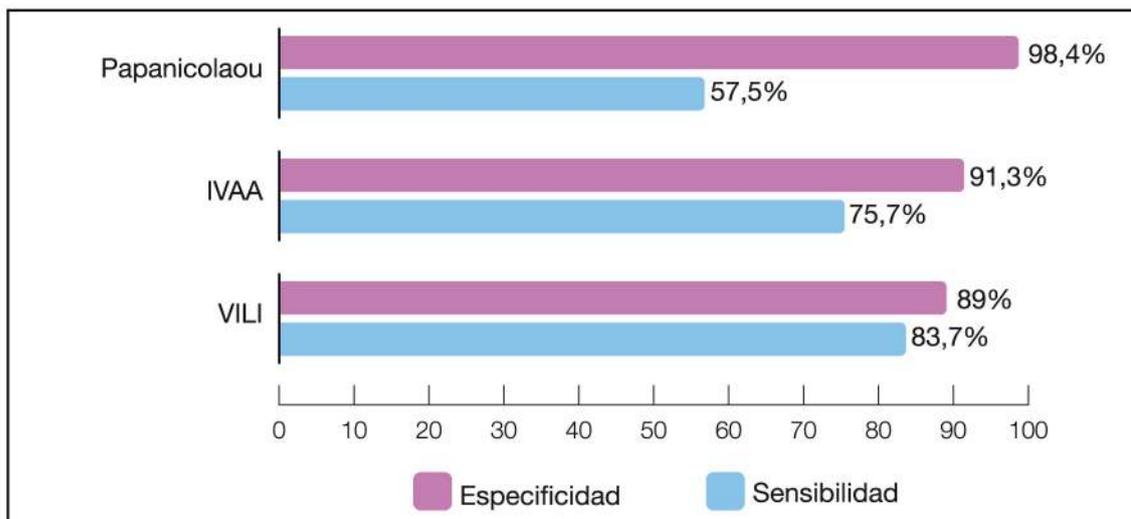


Figura N° 49: Sensibilidad y especificidad de tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero con Papanicolaou - IVAA - VILI (n=2.230 pacientes).

Pruebas IVAA y Papanicolaou al menos una positiva vs. Gold Standard

En esta instancia, quedan fuera del análisis 58 pacientes, que corresponden a las 25 mujeres con colposcopia insatisfactoria y a 33 mujeres con Colposcopia positiva sin Biopsia. Total analizadas: 2.172 pacientes (Tabla N° 16).

- a- Sensibilidad: 91.2% (IC 95% 86, 4-96)
- b- Especificidad: 90.2% (IC 95% 89-91, 4)
- c- VPP: 38.3% (IC 95% 32, 9-43, 5)
- d- VPN: 99.4% (IC 95% 99, 2-99, 6)
- e- p= <0, 05

Tabla N° 16: Tabla de Contingencia: Resultados IVAA – Papanicolaou asociados vs. Gold Standard (n= 2.172 pacientes).

	Gold Standard (+)	Gold Standard (-)	Total
Papanicolaou (+) y/o IVAA (+)	124	200	324
Papanicolaou (-) e IVAA (-)	12	1.836	1.848
Total	136	2.036	2.172

Pruebas IVAA, VILI y Papanicolaou al menos una positiva vs. Gold Standard

Quedaron eliminadas las mismas pacientes que en la tabla anterior (Tabla N° 17).

- a- Sensibilidad: 98.5% (IC 95% 97, 5-99, 5)
- b- Especificidad: 85.1% (IC 95% 83, 7-86, 5)
- c- VPP: 30.6% (IC 95% 26, 2-35)
- d- VPN: 99.9% (IC 95% 99, 7-100)
- e- p= <0, 05

Tabla N° 17: **Tabla de Contingencia: Resultados de IVAA, VILI y Papanicolaou asociados - vs. Gold Standard (n= 2.172 pacientes).**

	Gold Standard (+)	Gold Standard(-)	Total
Papanicolaou y/o IVAA y/o VILI (+)	134	304	438
Papanicolaou, IVAA y VILI (-)	2	1.732	1.734
Total	136	2.036	2.172

Pruebas IVAA y VILI al menos una positiva vs. Gold Standard

No entraron en el análisis, las 58 pacientes que quedaron afuera también en el cuadro anterior. Total analizadas: 2.172 pacientes (Tabla N° 18).

- a- Sensibilidad: 86% (IC 95% 80, 2 – 91, 8)
- b- Especificidad: 86.1% (IC 95% 84, 7 – 87, 5)
- c- VPP: 29.2% (IC 95% 24, 8 33, 6)
- d- VPN: 98.9% (IC 95% 98, 5 – 99, 3)
- e- p= <0, 05

Tabla N° 18: **Tabla de Contingencia: Resultados de IVAA y VILI asociados vs. Gold Standard (n= 2.172 pacientes).**

	Gold Standard (+)	Gold Standard(-)	Total
IVAA y/o VILI (+)	117	284	401
IVAA y VILI (-)	19	1.752	1.771
Total	136	2.036	2.172

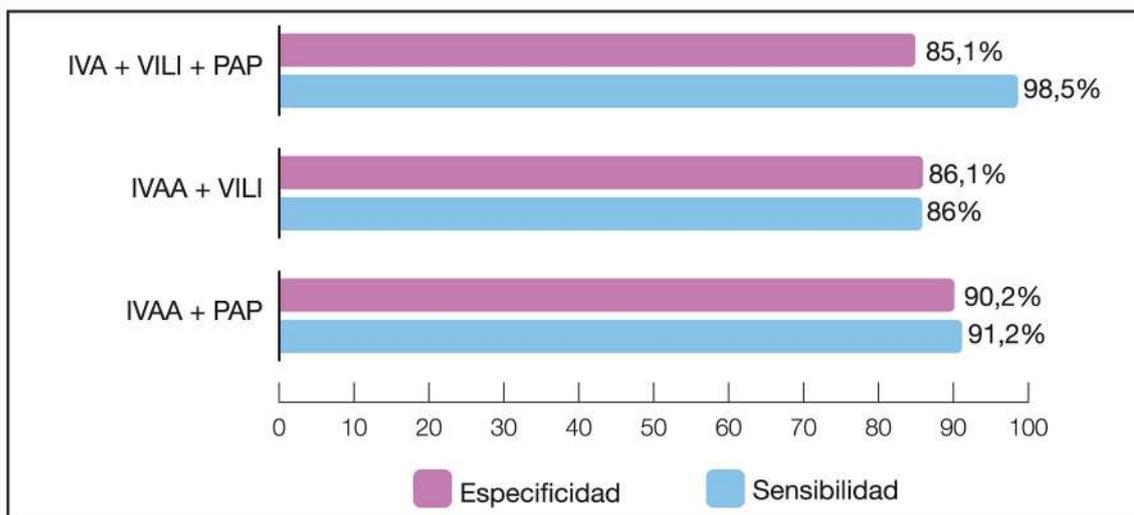


Figura N° 50: **Sensibilidad y especificidad de IVAA, VILI y Papanicolaou en el tamizaje de Cáncer de Cuello de Útero, asociando los diferentes métodos de detección (n= 2.230 pacientes).**

Detección de LIE de Escasa Malignidad (L-SIL): IVAA, VILI y Citología Exfoliativa

En los 112 casos de LIE de Bajo Grado confirmados por Biopsia, IVAA detectó el 77,7% de los casos mientras que el Papanicolaou lo hizo sólo en el 53,6% y VILI en el 85,6%. Si se usara IVAA como complemento de la citología convencional, la detección asciende al 91,1% y si asociamos los tres métodos, la detección es mayor aún (98,2%) (Figura N° 51).

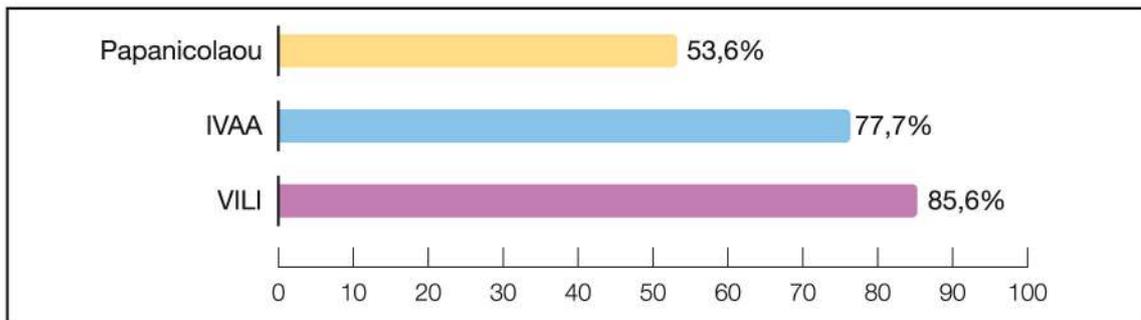


Figura N° 51: Detección de L-SIL por los diferentes métodos de tamizaje (n= 112 pacientes).

En el hipotético caso de no tener posibilidades de efectuar Papanicolaou y de realizarse la pesquisa aplicando solamente IVAA y VILI, la detección de LIE de Bajo grado en este estudio fue de 98 de los 112 casos confirmados por Biopsia lo que corresponde al 87,5% de las pacientes (Figura N° 52).

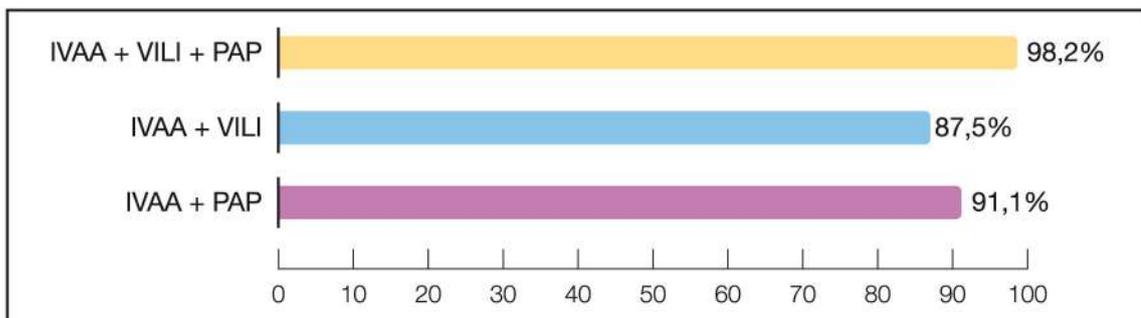


Figura N° 52: Detección de L-SIL combinando los diferentes métodos de tamizaje (n= 112 pacientes).

Detección de LIEGM (H-SIL) o más intensa: IVAA, VILI, Papanicolaou

En los resultados obtenidos para detectar los 24 casos de NICII o lesiones más intensas, la IVAA no diagnosticó 8 casos, mientras que el VILI y el Papanicolaou no captaron 6 casos cada uno. Si la IVAA quisiera usarse como un complemento de la citología convencional, tiene probabilidades de generar un aumento de 16% en el número de casos detectados con respecto a la citología, y si asociamos los tres métodos de tamizaje (IVAA, Citología y VILI), el aumento es del 25% con respecto al Papanicolaou solo.

En caso de detección aplicando solamente IVAA y VILI, se encontraron 19 (79%) casos de los 24 pacientes con LIE de Alto grado o mayor.

Seleccionando sólo aquellas que tienen LIE de Alto Grado, CA in situ e Invasor se resume en las Figuras N° 49 y 50, los porcentaje para cada método y sus combinados, donde se observa que **si al Papanicolaou se le agrega IVAA como tamizaje, la detección se eleva al 91,7%, y cuando se emplearon los tres métodos juntos, en esta serie se pudieron captar el 100% de las pacientes con Patología de Alto Grado.**

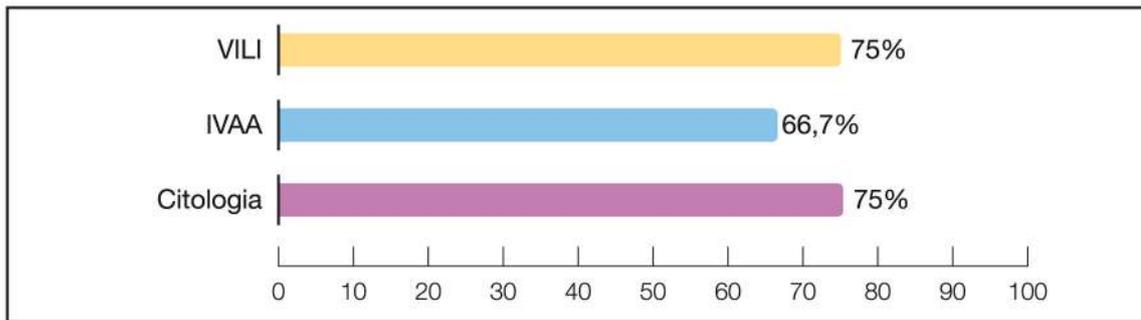


Figura N° 53: Detección de LIEGM y lesión mayor por los diferentes métodos de tamizaje (n= 24 pacientes).

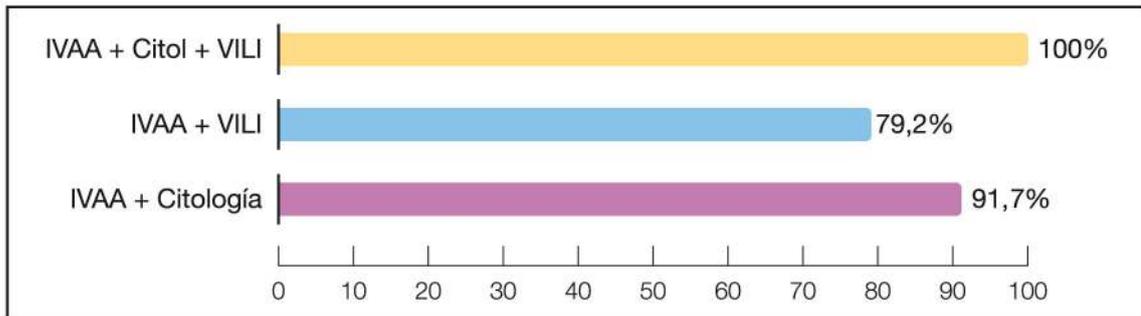


Figura N° 54: Detección de LIEGM y lesión mayor por los diferentes métodos de tamizaje combinados (n= 24 pacientes).

Características demográficas de la población estudiada

- La edad promedio de las 2.230 mujeres que participaron en el estudio fue de 38 años, oscilando entre los 13 y 80 años de edad y una mediana de 37,00. El 20,8% tenían 50 años o más.
- El 64,9% inició sus relaciones sexuales antes de los 20 años, con una mediana de 18,00 y el 25,7% tuvieron 3 o más compañeros sexuales desde el inicio de sus relaciones.
- El 71,7% nunca fumó y sólo el 6,8% fuma en la actualidad más de 10 cigarrillos por día.
- El 14,8% tenía más de 3 hijos, con una media de 1,9 hijos por mujer y el 23,6% sin hijos.
- El 26,7% tenían algún aborto entre sus antecedentes y de las cuales, el 28% tenían 3 ó más abortos.
- El 37,8% no usaba ningún método anticonceptivo, el 28,1% utilizó métodos de barrera, el 15,4% método hormonal, el 6,8% métodos naturales, Dispositivo Intrauterino el 7,7% y esterilización el 4,2%.
- El 10% de las mujeres nunca se habían realizado un Papanicolaou y el 14,5% hacía más de 3 años que habían concurrido a realizarse dicho examen, o sea que casi la cuarta parte de la población en estudio, no realizó sus controles en los últimos años.
- El nivel de instrucción de las pacientes se clasificó en:
 - Bajo: sin instrucción o primaria incompleta (2,5%)
 - Medio: primaria completa o secundaria incompleta (37,9%).
 - Alto: secundaria completa o terciaria o universitaria incompleta o completa (59,6%).

Características demográficas de la población con patología neoplásica o preneoplásica

- En las 136 pacientes en quienes se detectó patología cervical con Biopsia positiva, las edades oscilaron entre los 15 y 62 años, con una media de 31,6 años.

- El 86,8% habían iniciado sus relaciones sexuales antes de los 20 años, el 33,8% tuvieron 3 parejas o más, el 63,2% nunca fumó, el 11,8% tenían más de 3 hijos de los cuales el 48,6% nacieron por vía baja.
- El 81,6% de las mujeres con patología cervical manifestaron no tener abortos previos y el 25,7% usaban anticoncepción hormonal. El 14,7% nunca se había realizado Papanicolaou, mientras que el 70,6% hacían menos de 3 años que habían realizado su tamizaje con Citología Exfoliativa.
- El 70,6% de las pacientes con patología cervical tenían nivel de estudio alto, mientras que sólo el 1,5% carecían de instrucción.
- Hubo 111 mujeres a las cuales se les indicó Biopsia y no volvieron a realizarse dicho estudio, de éstas el 66,7% correspondió a nivel de instrucción alto.

De todos los factores de riesgo, los que prevalecieron en importancia, fueron el inicio precoz de las relaciones sexuales, que en el grupo con patología cervical ascendió de 64,9% a 86,8% en las que se iniciaron antes de los 20 años, y la práctica anticonceptiva hormonal, que en las mujeres con patología ascendió de 15,4% a 25,7%.

Con respecto al nivel de instrucción, se debe aclarar que el grupo social corresponde a clase media, y más del 80% de las pacientes cuentan con cobertura de salud.

Capítulo IV
Discusión

Es reconocido que los programas de tamizaje de Cáncer Cervicouterino basados en la citología son de repercusión muy limitada. Las limitantes van desde la escasa participación de las mujeres en los programas de tamizaje, el acceso a los mismos y la finalización oportuna del tratamiento cuando fuere necesario. La principal discusión sobre el mejoramiento de los programas de screening se centra en el análisis de la sensibilidad y especificidad de los métodos de tamizaje, por ello, nacen nuevas propuestas de pruebas de tamizaje, entre ellas la inspección visual con ácido acético.

El objetivo del presente estudio fue investigar la utilidad de la inspección del cuello uterino tras la aplicación de Ácido Acético como alternativa frente al tamizaje citológico, o como complemento de la prueba de Papanicolaou, ya que permite detectar lesiones significativas que se pasan por alto con la Citología Exfoliativa.

El estudio fue transversal, ya que procuró evaluar la capacidad de la prueba IVAA para detectar lesiones precancerosas, comparándola con una norma de referencia, por lo cual, se sometieron a las 2.230 mujeres en estudio, con resultados enmascarados, a las tres pruebas de tamizaje (IVAA, VILI y Papanicolaou) más Colposcopia y finalmente Biopsia en los casos indicados.

No se investigó la eficacia general de un programa de tamizaje basado en la IVAA para reducir la incidencia de Cáncer Cervicouterino o la mortalidad por esa causa, lo cual requeriría un diseño de estudio longitudinal. De ésto surgen los objetivos de este estudio, que se llevan a cabo a través de:

- Medición de la Exactitud de la IVAA como método de tamizaje para detección de patología preneoplásica y neoplásica cervical, mediante el cálculo de la Sensibilidad y la Especificidad.
- Comparación de la Exactitud de la IVAA con la de otras pruebas de tamizaje.
- Medición del aumento de la exactitud cuando se utiliza la IVAA como complemento de otras pruebas de tamizaje.
- Evaluación de la coherencia de los resultados de la IVAA con los de la Colposcopia/ Biopsia.

Finalmente, el objetivo es determinar si la IVAA puede funcionar como un método de tamizaje exclusivo e independiente, y también con las de otras pruebas de tamizaje ya aceptadas como el Papanicolaou y si la combinación de la citología convencional con la IVAA mejora significativamente los resultados de un programa de tamizaje. Todos estos resultados se comparan con los resultados de otros trabajos con objetivos similares. En este estudio se evitó el sesgo de verificación, ya que todas las personas fueron sometidas a la Norma de Referencia (Colposcopia/ Biopsia), y no solamente a quienes la prueba de tamizaje les dió positiva.

Se analiza comparativamente este trabajo con ocho estudios de tamizaje con IVAA, seleccionados por la OPS, como miembro de la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino⁽¹⁶⁾.

En este estudio, como en el de Slawson⁽⁸⁴⁾ y Octaviano⁽⁸⁵⁾, la IVAA fue realizada por médicos, estudiantes de post-grado o residentes, a quienes se instruyó sobre el método.

Denny⁽⁷⁸⁾ realizó una capacitación que consistió en un curso de 4 días que abarcó exámenes clínico - prácticos y un extenso análisis de fotografías de cuello uterino normal y anormal. Se enseñó a la hermana enfermera a derivar a todas las mujeres con lesiones acetoblancas o con úlceras o excrecencias cervicouterinas. Ella no intentó clasificar la gravedad de las lesiones. Los demás autores adiestraron a enfermeras, parteras o citotécnicos, lo cual requirió mayor entrenamiento para perfeccionar la inserción del espéculo y recoger frotis para Papanicolaou. Dicho adiestramiento osciló entre 3 a 6 días, sin especificar cantidad de horas ni de pacientes observadas para aprendizaje.

La capacitación rigurosa del personal médico y/o paramédico para reconocer correctamente las lesiones acetoblancas, podría disminuir la derivación de casos falsos positivos, mejorando de esta manera la especificidad del método. En la Fase II del trabajo de Sankaranarayanan⁽⁸¹⁾ en Kerala, India, la especificidad de IVAA fue del 92,2%, y del Papanicolaou 91,3%, debido a que la capacitación de los paramédicos que realizaron IVAA fue administrada por un Ginecólogo y un Patólogo durante dos meses antes del inicio del estudio, complementando con observación colposcópica de mujeres con y sin lesiones a fin de que las citotécnicas comprendieran la importancia de las lesiones acetoblancas.

Slawson⁽⁸⁴⁾, intenta un control de calidad de IVAA comparando las pacientes con IVAA positivas derivadas para Colposcopia. En los seis primeros meses, el 47% de las mujeres derivadas tuvieron resultados colposcópicos anormales, y en los seis meses posteriores, el 67% de las mujeres derivadas presentaron colposcopia anormal.

Pérez Cruz y colaboradores⁽⁸⁾ en su trabajo de detección de Cáncer de Cuello Uterino en las zonas rurales de México, realizó un taller de capacitación para IVAA al personal que participó en el estudio. En dicho taller abordó diferentes temas referidos a la anatomía, fisiología y patología cervical, pero no especifica cuántas pacientes observaron en la práctica para demostrar su idoneidad.

En todos los trabajos el Papanicolaou fue informado por citotécnicos, con muestras enmascaradas, excepto en el primer estudio de Sankaranarayanan⁽⁸¹⁾, donde las Colposcopias fueron realizadas por el mismo Citopatólogo. En el presente estudio, los Papanicolaou fueron analizados por un Citopatólogo Médico, las Colposcopias por otro médico y las Biopsias por un tercer médico Patólogo, todas las muestras enmascaradas.

La mayoría de los autores, clasifican a las lesiones como negativa o positiva ante la presencia de zonas acetoblancas e informan que el tamizaje complementario y las pruebas de diagnóstico las realizaron sin dar a conocer los resultados obtenidos por medio de la IVAA (muestra enmascarada) para no incurrir en graves sesgos que pudieran comprometer la validez del estudio.

El tamaño de la muestra varió según los autores, aunque la mayoría osciló entre 2.000 y 3.000 mujeres. La edad media osciló entre los 25 y 46 años, y los intervalos fueron variables de acuerdo a los diferentes autores (*Tabla N° 19*).

Las pacientes provenían de zonas marginales o periurbanas de las diferentes ciudades donde se realizaron los muestreos, lo cual nos sitúa en ambientes socioeconómicos carenciados, excepto en el trabajo de Slawson⁽⁸⁴⁾, donde las mujeres eran pacientes privadas de la zona metropolitana de Harrisburg, Pensilvania (Estados Unidos).

El criterio de exclusión más común fue **mujer embarazada**, además de carecer de antecedentes de neoplasia, preneoplasia o tratamiento previo de cuello uterino. Sankaranarayanan⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾ no indica criterios de exclusión.

En la presente muestra los criterios de exclusión fueron determinados previamente al estudio y respetados categóricamente. Todas las pruebas de tamizaje se realizaron el mismo

día, incluso la Colposcopia; y en las primeras 500 pacientes, cuando se indicó Biopsia, se dirigió, pero como se observó que la deserción era importante, se decidió realizar el mismo día si la colposcopia así lo indicaba, previo consentimiento de la paciente y habiendo acordado esta posibilidad con su médico de cabecera.

Tabla N° 19: **Tamaño de la muestra y otras características seleccionadas de los estudios.**

Primer autor	Tamaño de la muestra	Media de la edad	Intervalo de edades	Fuente de los sujetos de los estudios	Criterios de exclusión
Denny L. ⁽⁷⁸⁾ (Ciudad del Cabo, Sudáfrica)	2.944	39 ^(a)	35 - 65	Localidad periurbana cerca de Ciudad del Cabo. Población de 350.000 habitantes.	Embarazo, libre de tamizaje previo, sin histerectomía.
Univ. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase I ⁽⁷⁹⁾ (India)	8.731	32,2	25 - 55	Quince establecimientos de atención primaria de Zimbabwe.	Embarazo, sin antecedentes de Cáncer Cervicouterino, sin histerectomía.
Univ. de Zimbabwe/JHPIEGO Fase II ⁽⁷⁹⁾ (India)	2.203	32,2	25 - 55	Quince establecimientos de atención primaria de Zimbabwe.	Embarazo, sin antecedentes de Cáncer Cervicouterino, sin histerectomía.
Sankaranarayanan R.: (1995-97) ⁽⁸⁰⁾ (Kerala, India)	1.351	38,9	22 - 70	Centro de salud de examen usual o mujeres referidas para descartar alguna patología cervical.	No indicado.
Sankaranarayanan R.: (1996-97) ⁽⁸¹⁾ (Kerala, India)	3.000	43,4	20 - 70	Establecimientos de libre acceso de detección del Cáncer de programas de extensión a la comunidad.	No indicado.
Megevand E. ⁽⁸²⁾ (Ciudad del Cabo, Sudáfrica)	2.426	31	20 - 83	Dispensarios móviles de zonas ocupadas ilegalmente.	Sin tamizaje en el último año.
Cecchini S. ⁽⁸³⁾ (Florencia, Italia)	2.105	46,3	17 - 83	Dispensarios móviles de atención espontánea.	Residentes del Distrito de Florencia invitadas a tamizaje.
Slawson D. ⁽⁸⁴⁾ (Pensilvania, EE.UU.)	2.827	25	15 - 45	Pacientes de seis médicos de medicina privada en la zona metropolitana de Harrisburg, Pensilvania.	Embarazo, sin antecedentes de LIE o Cáncer Cervical, sin tratamiento previo de cuello uterino.
Ottaviano M. ⁽⁸⁵⁾ (Florencia, Italia)	2.400	No indicado.	18 - 65	Pacientes del Dpto. de Obstet. y Ginecol. de la Univ. de Florencia.	Cualquier paciente con citología de cuello uterino normal o anormal.

a) Ésta es la edad mediana, no la media.

Fuente: Reseña Crítica y Artículos Seleccionados. OPS⁽¹⁶⁾

Las edades de las pacientes de esta muestra oscilaron entre los 13 y 80 años, con una mediana de 29 años. El 80% de estas mujeres son pacientes privadas, mientras que el 20% restante corresponden a pacientes que acuden a Consultorio Externo de Ginecología del Hospital Nacional de Clínicas. La situación socioeconómica de la mayoría de estas mujeres es de clase media trabajadora, pertenecientes a la Obra Social de Empleadas de Comercio.

SECUENCIA DE LAS PRUEBAS UTILIZADAS PARA TAMIZAJE Y DIAGNOSTICO

En todos los trabajos de la literatura precedente, el tiempo que transcurrió entre la IVAA y las pruebas de verificación, varió enormemente, de cero días a 6 meses^(79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86). Solamente en la Fase II de Zimbabwe⁽⁷⁹⁾ se realizaron las pruebas de tamizaje y de verificación el mismo día, al igual que en el presente trabajo. Es importante señalar que cuando la prueba de verificación se realiza meses después del tamizaje inicial, es posible obtener un resultado que no coincida con el obtenido con la prueba IVAA original, porque muchas lesiones (en particular, las que son de bajo grado) pueden haber remitido y por lo tanto el tamizaje de IVAA sería considerado un falso positivo, por otra parte, podrían haber aparecido, en este intervalo, nuevas lesiones, que darían lugar a falsos negativos.

Todos los trabajos realizaron la citología convencional como tamizaje ampliamente aceptado. Denny⁽⁸⁰⁾ utilizó una tercera prueba de tamizaje: la prueba del HPV, y él y Cecchini⁽⁸³⁾ incorporaron la Cervicografía.

En el presente estudio se incorporó VILI como prueba de tamizaje, junto a la IVAA y al Papanicolaou, mostrando el VILI como prueba individual, mayor sensibilidad que IVAA y Papanicolaou en forma independiente, pero menor especificidad que ellos, mientras que asociado a los otros dos métodos de tamizaje, la sensibilidad aumentó al 98,5% y la sensibilidad al 85,1%, con un VPP de 30,6% y VPN del 99,9%.

La prueba de VILI fue realizada sólo en este estudio. No se encontró en la bibliografía consultada alguna serie importante donde se haya comparado tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino solamente con VILI versus otros métodos ya aceptados como la Citología exfoliativa.

En nuestro medio, realizar detección de DNA de HPV como tamizaje de patología neoplásica y/o preneoplásica de cuello uterino es de un alto costo, por lo tanto no es accesible a toda la población, mientras que la prueba de VILI es de un bajísimo costo, con una sensibilidad similar a la Hibridización de HPV informada por Denny⁽⁸⁰⁾. Esto nos lleva a ajustar los métodos de tamizaje acorde a la situación de cada zona y de cada país.

Con respecto a la concentración de la solución de Ácido Acético que se utilizó, varió de 3% a 5%, pero en ningún estudio los autores informan cómo se controló la concentración durante la intervención.

En el presente estudio se usó Ácido Acético al 5%, preparándolo el día previo a la realización de los estudios para estar seguro de que la acidez no se haya diluído al exponerla al aire los días anteriores.

El tipo de iluminación utilizado no fue uniforme, en algunos se empleó una fuente luminosa de 100 vatios⁽⁸⁴⁾ como en nuestro estudio, en otros una linterna de mano, mientras que varios no especifican qué fuente de luz utilizaron.

Se considera que tanto la luz empleada como la concentración de ácido acético, pueden incidir en la detección de lesiones acetoblancas.

Norma de referencia

La norma de referencia o patrón de oro, sirve para determinar la exactitud de una prueba de tamizaje, con quien se la compara.

En todos los estudios se utilizó la Colposcopia como norma de referencia^(78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85).

En este trabajo, se realizó Colposcopia en el 100% de las mujeres y Biopsia en todas las Colposcopias positivas. Treinta y tres pacientes con Colposcopia positiva que no retornaron a realizarse la Biopsia, quedaron excluidas del análisis final. Además se realizó estudio Histopatológico a un grupo de pacientes (18 mujeres) con Colposcopia negativa y con resultado positivo en algunas de las pruebas de tamizaje.

La Figura N° 55 muestra la cifra final de cobertura con la norma de referencia en cada uno de los estudios; varió de 7,8% a 100%, según los diferentes autores.

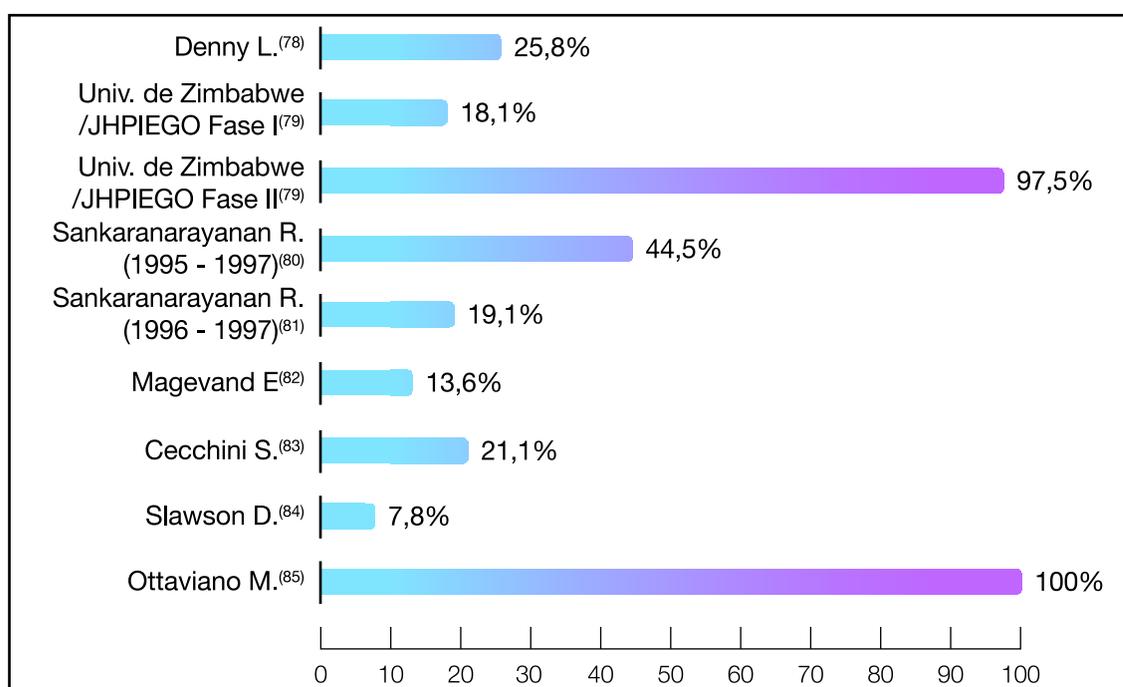


Figura N° 55: **Pacientes sometidas a la Norma de Referencia: Colposcopia/ Biopsia.**

Aplicación de la norma de referencia

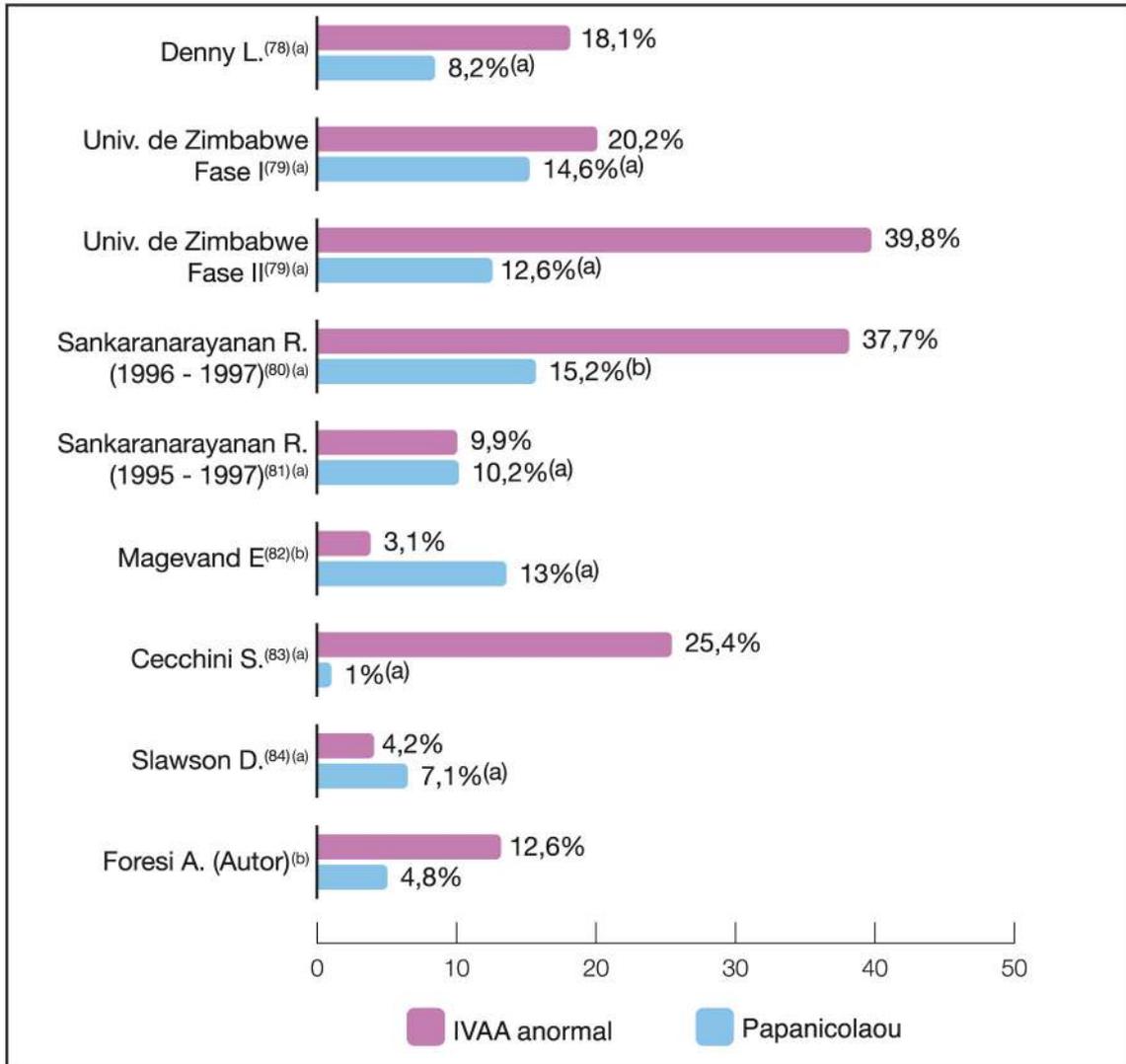
Octaviano⁽⁸⁵⁾ y en la Fase II de la Universidad de Zimbabwe⁽⁷⁹⁾ derivaron a todas las pacientes para la realización de Colposcopia/Biopsia; mientras que Denny⁽⁷⁸⁾, Sankaranarayanan^(80, 81), Megevand⁽⁸²⁾, Cecchini⁽⁸³⁾ y Slawson⁽⁸⁴⁾ solamente derivaron las pacientes con tamizaje positivo en algunas de las pruebas utilizadas por ellos (IVAA, Papanicolaou, ADN de HPV).

En este estudio, todas las pacientes fueron sometidas a la norma de referencia en el mismo momento de realizado el tamizaje (Papanicolaou, IVAA, VILI), evitando así todo sesgo de verificación.

Cabe señalar, que cuando se deriva a Colposcopia/ Biopsia solamente a pacientes con resultados positivos en el tamizaje, pueden quedar pacientes con resultados falsos negativos sin los estudios pertinentes, al igual que al haber transcurrido un lapso de tiempo entre el tamizaje y la norma de referencia, las lesiones cervicales, especialmente las de bajo grado, pueden retroceder y ser consideradas como falsos positivos del tamizaje.

Resultados positivos de la IVAA, VILI y Papanicolaou

En la mayoría de los estudios, la IVAA tuvo más resultados positivos que la Citología Exfoliativa (Figura N° 56).



a) LIEGM y más intensa

b) ASCUS-AGUS (CEAII-CGAII) o más intensa

Figura N° 56: **Porcentaje de pacientes con Papanicolaou anormal o IVAA anormal.**

En la bibliografía consultada, la tasa de positividad para la citología convencional varía entre 1,0% y 15,2%⁽¹⁶⁾, en este estudio fue del 4,9%, con 110 Papanicolaou positivos, considerando como positivos los Papanicolaou con resultados ASCUS-AGUS o con alteración mayor.

La tasa de positividad de la IVAA fue del 13,5% en esta serie (303 mujeres con IVAA positiva), mientras que en la bibliografía varió de 3,1% a 39,8%. En la mayoría de los trabajos, la IVAA tuvo mayor porcentaje de positividad que el Papanicolaou.

La tasa de positividad de VILI fue de 16,4% en este estudio.

En una publicación de California⁽⁸⁷⁾, sobre 5.692 mujeres, la IVAA detectó el 87,4% de las LIEMM y el 56,3% de las LIEGM; mediante la Citología identificaron 19,4% de LIEMM y 65,6% de las LIEGM.

En la Tabla N° 20 se muestra el número de casos histológicamente confirmados detectados por sólo una de las dos pruebas de tamizaje, es decir, los casos confirmados donde un resultado positivo de la IVAA o de la Citología Exfoliativa estuvo acompañado de un resultado negativo de la otra prueba.

Tabla N° 20: Casos confirmados de NIC II o más Intensa con resultados positivos a la IVAA o a la prueba Papanicolaou.

Primer autor	LIE alto grado o más (Biopsia)	Papanicolaou (+) e IVAA (-)		Papanicolaou (-) e IVAA (+)	
		Número	% del total	Número	% del total
Univ. de Zimbabwe Fase I ⁽⁷⁹⁾	415	99	24,9	95	23,9
Univ. de Zimbabwe Fase II ⁽⁷⁹⁾	207	14	7,0	4	12,9
Sankaranarayanan R. (1995-97) ⁽⁸⁰⁾	31	1	1,4	25	34,5
Sankaranarayanan R. (1996-97) ⁽⁸¹⁾	51	3	5,9	5	9,8
Megevand E. ⁽⁸²⁾	31	11	35,5	0	0,0
Ceccini S. ⁽⁸³⁾	8	1	12,5	3	37,5
Slawson D. ⁽⁸⁴⁾	29	22	71,0	4	12,9
Foresi (autor)	24	6	25	4	16,6

- a) Resultado de Papanicolaou: CIAII y mayor
b) Resultado de Papanicolaou: NIC II y mayor

En el estudio de Sankaranarayanan⁽⁸⁰⁾ 1995-97, la IVAA pasó por alto sólo un caso, mientras que la citología pasó por alto 25 casos de NIC2-3 y más intensas.

Por otro lado, en el estudio de Slawson⁽⁸⁴⁾, la IVAA no detectó 22 casos de NIC2-3 y más intensas comparando con sólo 4 no detectados por el Papanicolaou.

En el presente estudio, de las 24 mujeres con H-SIL o lesión mayor, el Papanicolaou pasó por alto 4 casos (16,6%), mientras que la IVAA no detectó 6 (25%). Por lo tanto, de los 24 casos de H-SIL o lesión mayor detectados, IVAA detectó el 75%, mientras que el Papanicolaou lo hizo en el 83,4%.

De todo esto se deduce que si la IVAA quisiera usarse como un complemento de la citología convencional, tiene probabilidades de generar un aumento de 10% a 40% en el número de casos detectados. No obstante, en el estudio de Megevand⁽⁸²⁾, el uso de la IVAA no agregó ningún caso a lo detectado por el Papanicolaou.

En este trabajo, si al Papanicolaou se le suma la IVAA, la detección asciende al 91,7% de todos los casos de NIC2 o más intensos y si a estos dos métodos le agregamos VILI, la detección fue del 100%.

Prevalencia

La prevalencia, en esta serie, de carcinoma Cervicouterino Invasor confirmado mediante Biopsia fue de 0,1%, la de LIE de gran malignidad (CIN II y III) de 1% y la de LIE de escasa malignidad (CIN I) 4,9%. Denny⁽⁷⁸⁾, en su trabajo realizado en Ciudad del Cabo, sobre 2.944 mujeres, informa una prevalencia de 0,5%, 2,8% y 3,6% para lesiones de Carcinoma Invasor, LIE de gran malignidad y LIE de escasa malignidad, respectivamente.

Exactitud de la IVAA

La mayoría de los autores toman como umbral CIN II, porque el porcentaje de regresión de este tipo de lesiones es inferior a la del CIN I, mientras que su persistencia y progresión es mucho más frecuente⁽⁴⁰⁾.

Si comparamos sensibilidad y especificidad de la IVAA para detectar CIN II y lesiones más intensas (Figura N° 57), se debe proceder con cautela, porque en la mayoría de los autores, de toda la población sometida a tamizaje, entre el 8 y el 98% fueron derivadas para la realización de las pruebas de referencia, y cuando calcularon sensibilidad y especificidad se supuso que todas las mujeres que no se evaluaron con la norma de referencia eran negativos verdaderos, con un gran sesgo en los cálculos.

En el presente estudio, la sensibilidad y especificidad para CIN II o más intensa, fue de 66,6% y 86,6% respectivamente, cifras similares a las de la Universidad de Zimbabwe⁽⁷⁹⁾ y a las de Denny⁽⁷⁸⁾ en Ciudad del Cabo.

Belinson y colaboradores⁽⁸⁷⁾, en un estudio sobre 1.997 mujeres en China, realizaron IVAA, Colposcopia y Biopsia en 4 cuadrantes y raspado endocervical al 100% de estas mujeres. Encontraron que la colposcopia detectó sólo el 81% de las lesiones y 100% de los Cánceres de alto grado, mientras que la IVAA detectó 71% de estas lesiones pero sólo 67% de los Cánceres.

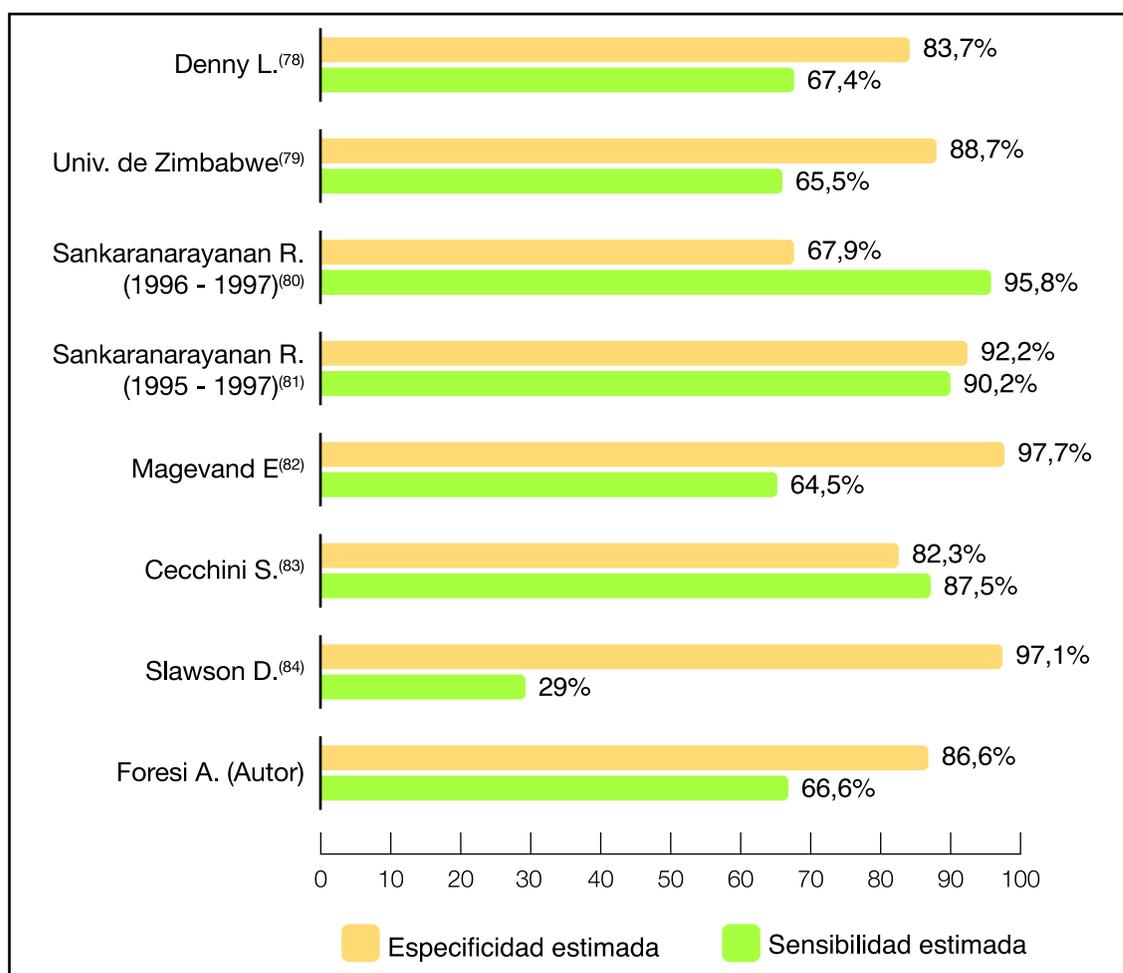


Figura N° 57: Sensibilidad y especificidad de la IVAA (%) para CIN II o más intensa.

Positividad por edad

El trabajo de Cecchini⁽⁸⁰⁾ es el único que informa resultados de positividad para la IVAA y el Papanicolaou clasificado por edad. Encontró una tasa de positividad de Citología de 5,1% entre las mujeres menores de 50 años en comparación con 2,5% entre las mujeres mayores de 50 años, y de 29% IVAA positiva para el primer grupo en comparación con 20,5% para el segundo grupo.

Slawson⁽⁸⁴⁾, no incluye en su estudio a pacientes en edad menopáusica, ya que la colposcopia es más difícil de realizar en este grupo debido a la migración de la Zona de Transformación hacia el interior del conducto cervical y porque en las pacientes menopáusicas con cambios vaginales atróficos tienden más a quejarse de una sensación de escozor tras la aplicación de ácido acético.

En esta serie se realizó Biopsia en 12 pacientes mayores de 50 años, con resultados positivos para Lesión Preneoplásica o Neoplásica en 5 (cinco) de ellas, de las cuales dos fueron NICI, dos NICII y un Adenocarcinoma Invasor (Carcinoma de endometrio cervicalizado). Solamente una de estas 5 pacientes con patología fue positiva a la IVAA (hubo 4 IVAA falsos negativos), 3 fueron positivas al VILI, mientras que el Papanicolaou fue positivo en las 5 pacientes.



Figura N° 58: **IVAA positiva, falsa:** Imagen acetoblanca desde hora 2 a 11 (abarca todo el labio posterior) de cuello uterino, posterior a colocación de Ácido Acético al 5%. Paciente de 60 años, con epitelio atrófico sin patología neoplásica.

Figura N° 59: **VILI positiva, falsa:** Cuello uterino que capta en forma irregular la coloración con Yodo. Mujer de 62 años.



Figura N° 60: **IVAA negativa:** Cuello uterino con Prolapso de 3° grado, externo, atrófico. Sin cambios reactivos a la colocación de ácido acético al 5%.

Figura N° 61: **VILI negativa:** Cuello uterino con Prolapso de 3° grado, externo, atrófico. Coloración irregular con Yodo.

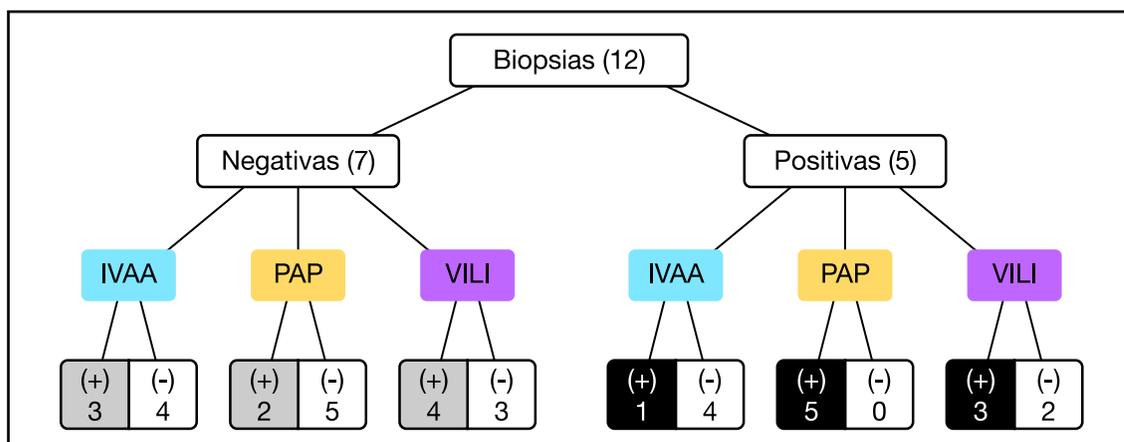


Figura N° 62: **Resultados de diferentes Métodos de Tamizaje previos a la Biopsia de Cuello Uterino en Mujeres mayores de 50 años.**

Como se observa, el método IVAA tiene altas posibilidades de falsos negativos en pacientes postmenopáusicas, ya sea por la presencia de entropión o por falta de reacción del epitelio cervical a la aplicación de ácido acético.

El examen citológico sigue siendo el método disponible más aceptado para detectar el Cáncer Cervicouterino. Sin embargo en los lugares con escasos recursos o en donde no se dispone de tales exámenes, se necesita de un método económico y fácil que pueda realizar el personal de salud sin formación especializada. Con IVAA se pueden detectar más del 70% de las lesiones escamosas de gran malignidad, de modo que merece ser considerado como alternativa del tamizaje citológico.

Un aspecto de gran trascendencia para el éxito de los programas de control es dar la información y educación adecuadas a las mujeres objeto del programa. En esto hay grandes fallas de comunicación social. Cerca de un 40% de las mujeres con resultado de citología dudoso o anormal, que deberían volver rápidamente al servicio para una confirmación diagnóstica, abandonan el control y no regresan.

El screening citológico ha sido poco práctico en países en vías de desarrollo por su escasa cobertura y mayor complejidad de interacción entre los integrantes del equipo de salud. La IVAA demostró ser más sensible pero generalmente menos específica que la citología, aumentando así la derivación de pacientes para completar estudios. En esta serie, la sensibilidad del Papanicolaou fue del 57,5%, mientras que IVAA fue del 75,7% y VILI del 83,7%. Con la IVAA se detectó una proporción mayor de casos de lesiones preneoplásicas que con el Papanicolaou, y ambas pruebas realizadas en forma simultánea, permitieron detectar casi todos los casos de preneoplasia y neoplasia en las mujeres sometidas a Biopsia, con lo que mejora la detección de enfermedades cervicouterinas en más del 30%.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la IVAA tiene una alta sensibilidad en la detección de lesiones preneoplásicas con respecto a la Citología Exfoliativa, pero expresan su preocupación por la elevada tasa de falsos positivos (IVAA tiene menor especificidad que el Papanicolaou). Así, algunos recomiendan usar IVAA en vez del Papanicolaou en lugares donde no llega este último^(78, 79, 81, 83) y otros indican usar IVAA como complemento del Papanicolaou en donde los servicios de Citología estén bien establecidos^(80, 82, 84, 85). En general, todos destacamos la simpleza del IVAA, así como la escasez de recursos requeridos para efectuar esta prueba y lo inmediato de sus resultados.

Todos observan su baja especificidad y en consecuencia su VPP bajo, lo que hace suponer el aumento de costos para diagnóstico o tratamiento de seguimiento innecesarios. Denny⁽⁷⁸⁾, atribuye la alta tasa de falsos positivos de la IVAA a cervicitis producidas por infecciones de transmisión sexual, como *Trichomonas Vaginalis*, *Chlamydia Trachomatis* o *Neisseria Gonorrhoeae*. No obstante, en este estudio, el VPP fue del 36,7%.

En un estudio realizado en Florencia (Italia), Octaviano⁽⁸⁵⁾ concluye que la colposcopia no es imprescindible para diagnóstico de lesiones preneoplásicas o neoplásicas de cuello uterino, pero sí es esencial para la elección entre un tratamiento ultraconservador o conservador en cada caso de CIN. En su serie, 4 de los 6 casos de Cáncer Invasor Preclínico, fueron “Colposcopia Insatisfactoria”, o sea que no se visualizaba la unión escamo columnar.

En nuestro medio, hay escasos colposcopistas formados y el 50% de las mujeres que se chequean lo hacen con Citología Exfoliativa solamente, ya que estos servicios son limitados en lugares de escasos recursos, por lo tanto no se puede determinar en nuestra población, la cantidad de mujeres con resultados falsos negativos de su tamizaje citológico y que son portadores de algún grado de enfermedad neoplásica de cuello uterino, con el convencimiento que están sanas. De esto se deduce que en países o regiones en donde se usa como screening el Papanicolaou, IVAA podría ser útil como complemento para mejorar la sensibilidad de la Citología Exfoliativa, con elevadas tasas de falsos negativos, incluso en los mejores laboratorios, debido a errores de muestreo e interpretación.

El alto VPN de IVAA (98,3%) como de VILI (98,8%), merece una mención especial, ya que su uso como prueba de detección primaria implica que las mujeres con resultados negativos pueden estar tranquilas sabiendo que probablemente no tengan una enfermedad preneoplásica o neoplásica de cuello uterino.

ANÁLISIS DE COSTO

No existen antecedentes de análisis o consideraciones de costos en nuestro país. Varios documentos suponen que el costo debe ser relativamente bajo, ya que el IVAA depende mayormente de personal adiestrado y materiales de bajo costo, como el vinagre.

Se realizó el análisis de los costos de cada método, individualmente y combinados, tomando como base el costo de insumos al mes de Diciembre del año 2008 (*costo directo*) más el costo de consultorio, laboratorio, traslado, prorratio salarial del personal, etc. (*costo indirecto*), lo cual se resume en la Tabla N° 21 (*Figuras N° 63 y 64*).

Tabla N° 21: **Análisis de costo de tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino y lesiones precursoras según diferentes técnicas.**

Técnica	Costo por paciente	Pacientes	Costo total
IVAA	\$2, 45	2.230	\$ 5.462,39
Citología Exfoliativa	\$5, 20	2.230	\$11.589,18
VILI	\$2, 55	2.230	\$ 5.693,19
IVAA más Citología Exfoliativa	\$5, 24	2.230	\$11.682,84



Figura N° 63: **Material para realizar Papanicolaou:** Guantes, espéculo, espátula de Ayre, cepillo de endocervix, portaobjetos, alcohol 96°.

Figura N° 64: **Material para realizar IVAA y VILI:** Guantes, espéculo, ácido acético al 5%, lugol 25%, hisopos.

En caso de situación en que se realice tamizaje con estos métodos, y realizando derivación a Colposcopia más Biopsia a las pacientes con uno o más métodos con resultado positivo, la cantidad y porcentaje de pacientes derivadas fue como lo muestra la Tabla N° 22.

Tabla N° 22: **Colposcopia/Biopsia Positivas y resultados de diferentes técnicas de tamizaje (n= 2.230 pacientes).**

Técnica	Tamizaje (+)	Colposcopia (+) con Biopsia	Biopsia (+)	LIEEM	LIEGM o más
IVAA	303 (13,5%)	145	103	87	16
Citología Exfoliativa	110 (4,9%)	89	77	59	18
VILI	365 (16, 3%)	166	113	95	18
IVAA más Citología Exfoliativa	347 (15,5%)	149	124	102	22

De acuerdo a la cantidad de Colposcopias y Biopsias realizadas, el costo total de cada método asciende a las cifras que muestra la Tabla N° 23.

Tabla N° 23: **Costo total de detección de Patología de Cuello uterino corroboradas con Colposcopia/Biopsia (Patrón de Oro) según diferentes métodos de tamizaje (n= 2.230 pacientes).**

Técnica	Pacientes	Costo del primer método	Costo de coloscopia	Costo de biopsia	Costo total
IVAA	2.230	\$5.462,39	\$1.515	\$1.450	\$8.427,39
Citología Exfoliativa	2.230	\$11.589,19	\$550	\$890	\$13.029,19
VILI	2.230	\$5.693,19	\$1.825	\$1.660	\$9.178,19
IVAA más Citología Exfoliativa	2.230	\$11.685,20	\$1.735	\$1.490	\$14.910,20

Tomando en cuenta que los casos de falsos positivos en el tamizaje aumentan el costo de cada caso detectado, sobre el total de las 2.230 pacientes con IVAA positivo, se detectaron 103 casos patológicos verdaderos (75,7%), con un costo de \$81,82 cada uno de éstos; con Citología Exfoliativa Positiva, se detectaron 77 pacientes patológicos verdaderos (56,6%) a un costo de \$169,21 cada caso detectado; con VILI se detectaron 113 casos verdaderos positivos (83%) a un costo de \$ 81,22 cada uno y combinando IVAA con Citología Exfoliativa (uno o los dos métodos positivos), se detectaron 124 casos (91,1%), con un costo de \$120,24 cada caso verdadero positivo (Tabla N° 24).

Tabla N° 24: **Costo de cada caso positivo verdadero** detectado por diferentes técnicas de tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino y precursores.

Técnica	Total de pacientes	Verdaderos positivos	Costo de cada caso positivo
IVAA	2.230	103	\$81, 82
Citología Exfoliativa	2.230	77	\$169, 21
VILI	2.230	113	\$81, 22
IVAA más Citología Exfoliativa	2.230	124	\$120, 24

Se deben tener en cuenta los Costos de Oportunidad, por lo cual, al detectar la IVAA mayor cantidad de LIEEM previene patología de mayor gravedad, por lo tanto evita mayores gastos a futuro.

La Citología Exfoliativa detectó 26 casos patológicos menos que IVAA y 36 casos positivos menos que VILI, lo cual implica un costo mayor en el futuro por la no detección precoz, (mayor cantidad de falsos negativos con citología exfoliativa), lo cual implica que en muchas mujeres se pierde la oportunidad del diagnóstico y tratamiento en etapa temprana de la enfermedad y que estos casos serán detectados en etapa más avanzada, donde la posibilidad de curación es menor, el costo del tratamiento es muy superior, aumentando la morbilidad y por consiguiente los AVAD causados por el Cáncer de Cuello Uterino no diagnosticado oportunamente.

En esta serie de tamizaje, el ahorro económico comparado con la Citología Exfoliativa fue:

IVAA= Ahorró \$ 4.601,79 con respecto al Papanicolaou

VILI= Ahorró \$ 3.850,99 con respecto al Papanicolaou

En un screening realizado en cinco países de escasos recursos, Goldie⁽⁸⁸⁾ compara costo-efectividad del Papanicolaou Convencional con IVAA y Test DNA de HPV. Concluye que la incorporación de IVAA al screening del Cáncer de Cuello de Útero o el test DNA para HPV en una o dos visitas clínicas, son alternativas más costo-efectivas que las tres visitas del Papanicolaou usado como tamizaje en estos países.

Comparando los mismos métodos de tamizaje, en Sudáfrica⁽⁸⁹⁾, Goldie y colaboradores observan que con el Papanicolaou y tratamiento en una segunda visita la reducción de la Incidencia de Cáncer de Cuello Uterino es del 19% con un costo de US\$ 89 por Año de vida salvado (YLS), mientras que con IVAA la reducción de la Incidencia es del 26% con un Costo menor de US\$ 39 en YLS. Concluye finalmente que el IVAA es una alternativa atractiva con respecto a la Citología Exfoliativa en países de escasos recursos⁽⁸⁹⁾.

Cecchini⁽⁸³⁾, sobre un grupo de 2.105 mujeres comprobó que la detección de una lesión CIN II-III por medio del Papanicolaou costó US\$ 5.543, mientras que el costo de cada lesión CIN II-III con resultado citológico negativo detectada por la Cervicografía (IVAA) fue de US\$ 3.916.

Para determinar la eficacia comparativa en función del costo de las diferentes pruebas y métodos de detección en la reducción de la mortalidad por Carcinoma Cervicouterino in-

vasor en lugares de escasos recursos, se deben elaborar modelos de eficacia en función del costo basados en los precios de cada país.

Todos los datos precedentes muestran que la IVAA y/o VILI asociados o no a la Citología Exfoliativa, podrían ser un medio aceptable para la detección del Cáncer Cervicouterino o sus precursores, especialmente en lugares de escasos recursos. Sin embargo, la aceptación de la IVAA/VILI depende de la actitud de los encargados de la formulación de políticas y de las personas influyentes en diversos países de considerar su inclusión como método de detección oportuna, así como la mejor manera de aplicar sus limitados recursos para combatir el Cáncer de Cuello Uterino.

Aunque la gran cantidad de resultados falsos positivos de IVAA y VILI aumenten la derivación de pacientes para corroborar su diagnóstico como Colposcopia/Biopsia, es importante en los países en vías de desarrollo, usar pruebas lo suficientemente sensibles para detectar lesiones preinvasoras. Es más fácil y mucho menos costoso y menos complejo tratar estas lesiones y de esta forma prevenir el Cáncer invasor.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planteados, se concluye que:

- La IVAA es un procedimiento no invasor, sencillo, económico, fácil y de resultados inmediatos.
- La IVAA demostró mayor tasa de detección de LIEEM con respecto al Papanicolaou.
- La sensibilidad de la IVAA es ligeramente menor a la del Papanicolaou para la detección del LIEGM.
- La Especificidad de IVAA es menor que la de la Citología, por lo tanto el número de mujeres derivadas a Biopsia fue mayor, pero aún así no superó el costo total por cada caso verdadero positivo detectado, con respecto al Papanicolaou.
- VILI demostró tener alta sensibilidad, como método único en detección de lesiones precursoras o también combinado con los otros métodos de chequeo, pero de menor especificidad que el Papanicolaou
- Combinando los tres métodos de screening, la sensibilidad es mayor del 90% en la detección de precáncer y Cáncer de Cuello Uterino, ya que mejoran la tasa de falsos negativos del Papanicolaou.
- El costo de cada caso positivo detectado por IVAA o por VILI fue 50% más barato que cada caso positivo detectado por Papanicolaou.

Los resultados del presente estudio, indican que la IVAA es una prueba fácilmente reproducible con capacitación adecuada al personal médico no especializado y/o paramédico, ya que podría ser utilizada en las siguientes situaciones:

- En zonas de escasos recursos, en donde sea dificultoso la realización de Papanicolaou, como primer tamizaje para reevaluación de un programa de screening.
- En lugares de medianos recursos, como complemento para mejorar la sensibilidad de la citología cervicouterina, y disminuir así su elevada tasa de falsos negativos, además, permitiría reducir al mínimo el número de visitas que la mujer tenga que hacer al centro de salud.

Corolario

De esta manera la IVAA podría disminuir la morbimortalidad en lugares con alta incidencia de Cáncer Cervicouterino e incluso en zonas donde los servicio de citología están presente, la IVAA podría ayudar al tamizaje rápido de los cuellos enfermos. Además, al tener disponibilidad del resultado en forma inmediata, menos mujeres con sospecha de patología abandonarían el seguimiento y se aseguraría así su correcto manejo

Así, Papanicolaou, que presentó sus experiencias en 1943, con lo cual mejoró la detección del Cáncer de Cuello de Útero y sus precursores, disminuyó la mortalidad por esta causa pero con una baja sensibilidad para las lesiones precursoras, todavía espera que se extienda a todos los sitios de la tierra, no sólo por lo que significa el diagnóstico oportuno de esta enfermedad, sino porque se ahorrarían muchos gastos al no tener que invertir en el tratamiento del Cáncer avanzado.

Por último, de acuerdo a esta investigación, se comprobó que la IVAA sería un método de pesquisa de alta sensibilidad y muy bajo costo, por lo cual debe ser considerada como alternativa, ya sea sola o como complemento de la Citología Exfoliativa para fortalecer la detección de patología neoplásica y preneoplásica de Cuello Uterino.

Capítulo V
Bibliografía

Bibliografía

- 1- Nazzari O, Suárez E, Larraguibel R, Rojas L, Bronda A: "Lesiones preinvasoras de Cuello Uterino: Una visión actual". Rev. Chil. Obstet. Ginecol. Vol 71 N° 5. Santiago 2006.
- 2- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM et al. GLOBOCAN 2002: Cáncer Incidente, Mortality and Prevalence Worldwide {en línea} IARC Cancer Base N° 5, versión 2.0 (Lyon, Francia: IARC 2004) {Consultado: 15 Febrero 2007}. Disponible en <http://www.google.com.ar>.
- 3- Sankaranarayanan R, Shyamalakumary B, Wesley R, et al. La Inspección visual con ácido acético en la detección precoz del Cáncer Cervicouterino y sus precursores: International Journal of Cancer 1999; vol. 80: 161 - 163.
- 4- Bradley J, Coffey P, Arrossi S, Agurto I, Bingham A, et al. Women & Health Vol. 43(3), 2006.
- 5- Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the Worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer; 83: 18-29. 1999.
- 6- Efron ML: Perspectivas sobre la vacuna contra el HPV. Disponible en la URL www.gineconet.com -2005.
- 7- Fleider L, Tatti S: Epidemiología e historia natural de la infección por HPV. Nuevos Paradigmas en la Prevención primaria del Cáncer ginecológico. N°1. Bs.As. 2006.
- 8- Pérez-Cruz E, Winkler JL, Velasco-Mondragón E, Salmerón-Castro J, García F, Davis-Tsu V, Escandrón-Romero C, Hernández-Avila M. Detección y seguimiento con inspección visual del cerviz para la prevención del Cáncer Cervicouterino en las zonas rurales de Mexico. Salud Pública. Mex; 47: 39-48. 2005.
- 9- Lazcano-Ponce EC, Rascón-Pacheco RA, Lozano-Ascencio R, Velasco Mondragón HE. Mortality from cervical carcinoma in Mexico: Impacto of screening, 1980-1990. Acta Cytol; 40(3): 506-512. 1996.
- 10- Agurto I, Arrossi S, White S, Coffey P, Dzuba I, Bingham A, Bradley J, Lewis R. Involving the community in cervical cancer prevention programs. Gynecol and Obst.; 89: 538-545. 2005.
- 11- Swaddiwudhipong, w. et al. A mobile unit: an women. International Journal of Epidemiology. 28: 35-39 (1999).
- 12- Sherrus JD, Wells ES, Tsu VD, Bishop A.: Cervical cancer in developing countries: a situation analysis. {en línea} Seattle: PATH, 1993. {Consultado 12 mayo 2007}. Disponible en la URL <http://www.reproline.jhu.edu/spanish/6read/6multi/6tgwgl/tgrh065.pdf>.
- 13- Machoki JMN, Rogo KO. Knowledge and attitudinal study of Kenyan women in relation to cervical carcinoma. Int J Gynaecol Obstet 1990; 34: 55-59
- 14- Du Toit JP. A cost-effective but safe protocol for the staging of invasive cervical carcinoma in a third world country. Int J Gynaecol Obstet 1988; 26: 261-64.
- 15- Lunt R. Worldwide early detection of cervical cancer. Obstet Gynecol 1984; 63: 708-13.

- 16- Unidad de enfermedades no transmisibles/Área de control y prevención de enfermedades/Organización Panamericana de la Salud. Inspección Visual del Cuello Uterino con Ácido Acético (IVAA): Reseña crítica y artículos seleccionados. {en línea} Biblioteca sede OPS. Washington DC, 2003. {Consultado: 12 Marzo 2005}. Disponible en la URL www.paho.org/Spanish/AD/DPC/cc-via.htm.
- 17- Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright T C: Evaluación de distintos métodos de detección del Cáncer Cervicouterino en lugares de escasos recursos. Am Cancer Society. Columbia University. New York.2000.
- 18- Lazcano Ponce EC et al., “Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Why is it ineffective? The Case of Mexico”. Archives of Medical Research 30, N° 3: 240-50. (1999).
- 19- Restrepo HE: Epidemiología y Control del Cáncer de la Mujer en América Latina y el Caribe. OPS. (Gómez E, ed. Género, mujer y salud en las Américas. Washington, DC: OPS; Publicación científica 541. pp. 98-113. 1993.
- 20- Apgar BS. Brotzman GL., Spitzer M: Colposcopia Principios y Práctica. Cap. 1, pag. 9. Ed. Mc. Graw Hill 2002.
- 21- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH y Tugwell P: Epidemiología Clínica – Ciencia básica para la Medicina Clínica. Ed. Médica Panamericana. 2º Ed. 1994.
- 22- Kasamatsu E, Páez M: Cáncer de Cuello Uterino y virus del papiloma humano en Paraguay. Perspectivas para la prevención primaria. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 4(2) Diciembre 2006.
- 23- ONU: Alta Cifra de muertes por Cáncer de Cuello Uterino en América Latina. {en línea}. Centro de Noticias ONU. Servicio de Noticias de las Naciones Unidas {Consultado: 8 Agosto 2008} Disponible en la URL <http://www.un.org/spanish>.
- 24- Matos, E.L., Parkin, D.M., Loria, D.I. y Vilensky M., Geographical patterns of cancer mortality in Argentina. Int J Epidemiol 19 (4): 860-870, 1990.
- 25- Rocco D.R.: Mortalidad por Cáncer de Útero en Argentina . OPS. OMS. Ministerio de Salud de la Nación. Subsecretaría de Investigación y Tecnología. 1999. {Disponible en la URL} [www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/mortalidad.cancer.uterio 12.pdf](http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/mortalidad.cancer.uterio%2012.pdf)
- 26- Matos E.L., Loria D.I., Fernández M., Guevel C., Marconi E.: Atlas de Mortalidad por Cáncer en Argentina 1997-2001. Área Investigación, Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo”, U.B.A- Bs. As., Argentina.
- 27- Dirección de Estadísticas e Información de Salud - Estadísticas Vitales – Ministerio de Salud de la Nación - República Argentina. {Disponible en la URL}. www.deis.gov.ar
- 28- Registro Provincial de Tumores de Córdoba (RPTC) (en crecimiento), dependiente del Hospital Oncológico de la Provincia de Córdoba: Prof. Dr. José Miguel Urrutia. Bajada Pucará 1900. Córdoba (Capital). República Argentina. Informe en elaboración para presentación en: “Cancer Incidente in five Continent” (11º Edic. en 2012)
- 29- Carl Arnold Ruge. From Wikipedia, the free encyclopedia. {Consultado 27 Febrero de 2009}. Disponible en la URL www.Google.com.
- 30- Lazcano Ponce E.C. et al.: “Cervical Cancer Screening in Developing Countries: Why is it Ineffective? The case of Mexico”. Archives of Medical Research 30, N° 3 (1999): 240-35.

- 31- De Vujst H, Claeys P, Njiru S, Muchiri L, Steyaert S, De Sutter P et al: Comparison of poap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, vol 89, Issue 2, May 2005. 120-126.
- 32- Amaya J, Restrepo S: Tamizaje para Cáncer de Cuello Uterino: cómo, desde y hasta cuando. *Rev colombiana Obst. y Ginecol*. Vol 56 N° 1. 2005 (59-57).
- 33- Mc Intosh N: Papillomavirus humano y Cáncer cervical. {en línea} {Consultado 15 septiembre 2008} Disponible en URL www.reproline.jhu.edu/
- 34- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
- 35- Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*; 132: 277-84. 1998
- 36- Koutsky LA: "Epidemiology of Genital Human Papilloma-virus Infection", *American Journal of Medicine* 102, N° 5A: 3-8. (1997)
- 37- Christopher PC, Dereck WA and Bradley JQ: "Cervical Cancer Screening: From the Papanicolaou Smear to the Vaccine Era", *Journal of Clinical Oncology* 21, 10 suppl.: 224-30. (2003)
- 38- Rosendaal L, Westerega J, Vander Linden JK, Walboomers JM et al. PCR based risk HPV testing is superior to neural network based screening for predicting incident CIN III in women with normal cytology and borderline changes. *J Clin Pathol*; 53Ñ 606-11. 2000 (Medline) {Consultado 20 Mayo 2007}.
- 39- Ho GY, Bierman R, Beardlesley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8. 1998 (Medline) {Consultado 10 Junio 2007}.
- 40- Ostor A: A Natural History of CIN, a clinical review. *Int J Gynecol Pathol* 12 (2) 1993.
- 41- Marzo-Castillejo M., Cierco Peguero P. Et al. Prevención del Cáncer de Cerviz. *Atención Primaria*; 36 (6): 328-333. 2005.
- 42- ACCP (Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical). {en línea}. OMS, 1992. {Consultado 11 Noviembre 2005}. Disponible en la URL www.alliance-cxca.org.
- 43- Skegg D, Corwin P, Paul C y Doll R : Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet* 2: 581-583, 1982.
- 44- Apgar BS. Brotzman GL., Spitzer M: *Colposcopia Principios y Práctica*. Pag. 19-20. Ed. Mc. Graw Hill 2002.
- 45- Muñoz et al., 2002; Moreno et al., 2002. RHO: Prevención del Cáncer Cervical. Aspectos clave. {en línea} *Prevención Primaria del Cáncer Cervical* {Consultado 14 Diciembre 2006}. Disponible en la URL : www.gfmer.ch/guidelines/Neoplasias_genitales_femeninas_es/
- 46- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N et al: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case – control study. *Lancet* 359 (9312): 1085-1092 (March 30, 2002).

- 47- Hildesheim A, Herrero R, Castle PE et al: HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer* 84(9): 1219-1226 (May 4, 2001).
- 48- Amaya J, Restrepo S: Tamizaje para Cáncer de cuello uterino: cómo, desde y hasta cuándo. *Rev. Colombiana de Obst. y Ginecol.* Vol 56 N^o 1. (59-67). 2005.
- 49- Vaccines: Promises and Challenges. {en línea}. PATH HPV {Consultado 20 Marzo 2007}. Disponible en la URL www.path.org/resources/cxca_publications.
- 50- Kasamatsu E, Páez M: Cáncer de cuello uterino y virus del papiloma humano en Paraguay. *Perspectivas para la prevención primaria. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 4* (2) Diciembre 2006.
- 51- Iniciativa de la OPS contra el Cáncer de Cuello Uterino – lanacion.com.ar 13 de Mayo de 2008.
- 52- Muñoz N, Bosh X, Castellsague X, Díaz M, San José S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen?: the international perspective. *Int J Cancer*; 11(2): 278-85. 2004
- 53- Berg AO, Allan JD, Frame P, Homer CJ and col.: Screening for Cervical Cancer: Recommendations and Rationale. U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) {en línea} 2006. {Consultado 14 Noviembre 2007}. Disponible en la URL <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspst/cervcan/cervcanrr.htm>.
- 54- Cramer DW: The role of cervical cytology in the declining morbidity and mortality of cervical cancer. *Cancer*; 34: 2018. 1944
- 55- Laara E, Day NE, Hakama M: Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: Association with organized screening programmes. *Lancet* ;1: 1247. 1987.
- 56- Kavita Nanda et al., “Accuracy of the Papanicolaou Test in screening for and follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review”, *Annals of Internal Medicine* 132, n^o 10: 810-19. 2000.
- 57- Yobs AR, Plott AE, Hicklin MD, et al.: Retrospective evaluation of gynecologic cytodiagnosis. II. Interlaboratory reproducibility as shown in rescreening large consecutive samples of reported cases. *Acta Cytol* ; 31: 900. 1987.
- 58- Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M: “Colposcopia Principios y Práctica”. Ed. McGraw Hill Interamericana. 2004: 49-103. México DF.
- 59- Michael Fahey, Les Irwig, y Pierce Macaskill, “Meta-Analysis of Pap Test Accuracy” *American Journal of Epidemiology* 141, n^o 7: 680-9. 1995.
- 60- Cecchini S., Palli D., Casini A.: Cervical intraepithelial neoplasia III : an estimate of screening error rates and optimal screening interval. *Acta Cytol*, 29: 329-333, 1985.
- 61- Coppleson L: W: , Brown B.: Estimation of the screening error rate from observed detection rates in repeated cervical cytology. *Am J Obstet Gynecol*, 119: 953’958, 1974.
- 62- Fetherston W: C: : False negative cytology in invasive cancer of the cervix. *Clin Obstet Gynecol*, 26: 929-937, 1983.

- 63- Morell N.D., Taylor J.R., Snyder R.N., Ziel H.K., Saltz A., Willie S.: False negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstet Gynecol* 60: 41-45, 1982.
- 64- Richart R.M.: Evaluation of the true false negative rate in cytology. *Am J Obstet Gynecol*, 89: 723-726, 1964.
- 65- ACCP Pap smears: An important but imperfect method Cervical Cancer Prevention Fact Shett. {en línea}. (October 2002). {Consultado: 10 Marzo 2006}. Disponible en la URL www.path.org/files/RH_pap_test_sp.pdf
- 66- Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Evaluation of cervical Cytology. Evidence Report/Technology Assessment, N° 5. Rockville, MD. (1999).
- 67- ACCP, “HPV Testing: Promise and Challenges”, {en línea}. Cervical Cancer Prevention Fact Sheet (Seattle: ACCP, 2003). {Consultado : 14 Marzo 2003}. Disponible en la URL www.Google.com.ar
- 68- Koss LG. Diagnostic Cytology and its Histopathologic Bases. Four Ed. J: B: Lippincott Company Philadelphia. 1992.
- 69- American Cancer Society. Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin*; 52: 342-362. 2002.
- 70- Fahey MT, Irwig L, MACASKILL P. Meta-análisis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*; 141: 680-689. 1995.
- 71- USPSTF. Sox HC, Berwick DM, Berg AO, Frame PS and col.: Guide to Clinical Preventive Services, Second Edition 1996. Disponible en la URL www.Google.com.ar
- 72- Sherman ME, Schiffman M, Herrero R, et al. Performance of a semiautomated Papanicolaou smear screening system: Results of a population-based study conducted in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer* 1998; 84: 273-280.
- 73- Franco EL, Ferenczy A. Assessing in gains in diagnostic utility when human papillomavirus testing is used as an adjunct to papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*; 181: 382-386. 1999.
- 74- LUF RD. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis: report or the 1991 Bethesda Workshop. *Hum Pathol* 1992;23(7): 719-21.
- 75- Gori RM y col.: Ginecología. 2° Edición. Bs. As. Ed. “El Ateneo”. P. 334-335. 1985.
- 76- Schatzkin A, Conner RJ, Taylor PR, Bunnag B. Comparing new and old screening tests when a referente procedure cannot be performed on all screenees. *Am J Epidemiol*; 125: 672-8. 1987.
- 77- Chock C, Lrwig L, Berry G, Glasziou P. Comparing dichotomous screening tests when individuals negative on both tests are not verified. *J Clin Epidemiol*; 50: 1211-7. 1997.
- 78- Denny et al. “Evaluation of alternative methods of cervical screening for resource-poor settings”. *Cancer*; 89: 826-833. 2000.
- 79- University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical VCancer Project. “Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in primary-care settings”. *The Lancet*; 353: 869-873. 1999.

- 80- Sankaranarayanan et al. "Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors" Letter, *Intl. J. of Cancer*; 80: 161-163. 1999.
- 81- Sankaranarayanan et al. "Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors". *Cancer*; 83: 2150-2156. 1998.
- 82- Megevand et al. "Acetic acid visualization of the cervix: an alternative to cytologic screening". *Obstetrics and Gynecology*; 88: 383-386. 1996.
- 83- Cecchini et al. "Testing cervicography and cervicoscopy as screening tests for cervical Cancer". *Tumori*; 79: 22-25. 1993.
- 84- Slawson et al "Are Papanicolaou smears enough? Acetic acid washes of the cervix as adjunctive therapy: a HARNET study". *J. of Family Practice*; 35: 271-277. 1992.
- 85- Ottaviano et al. "Examination of the cervix with the naked eye using acetic acid test". *Am. J. of Obstetrics and Gynecology*; 143: 139-142. 1982.
- 86- Wertlake PT, Francus K, Newkirk GR, Parham GP. Effectiveness of the Papanicolaou smear and speculoscopy as compared with the Papanicolaou smear alone: a community-based clinical trial. *Obstet Gynecol*;90: 421-427. 1997.
- 87- Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol*; 98(3): 441-444. 2001.
- 88- Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD and al.: Cost-Effectiveness of Cervical Cancer screening in Five Developing Countries. *The New England Journal of Medicine*; 353: 2158-2168. November 17, 2005.
- 89- Goldie SJ, Kuhn L, Denny L and al.: Policy Analysis of Cervical Cancer Screening Strategies in Low-Resource Settings. *Jama*; 285: 3107-3115. June 27, 2001.

TERMINOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS

Especificidad: Proporción de pacientes sin la alteración blanco que tienen resultados negativos de la prueba.

$$\text{Especificidad} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos positivos}}$$

Cuando la especificidad es alta, un resultado positivo incluye la alteración blanco.

Incidencia: Es el número de casos nuevos de Cáncer que se desarrollan en una población de individuos en riesgo, durante un período de tiempo determinado.

Kappa: Es una medida de confiabilidad que expresa el grado de coincidencia que se ha producido entre dos observadores o entre dos o más exámenes del mismo observador en distintas ocasiones, además de las coincidencias que podrían haber ocurrido por azar.

Los términos cualitativos a las Kappas son:

$$0 - 0,2 = \text{“débil”}$$

$$0,2 - 0,4 = \text{“buena”}$$

$$0,4 - 0,6 = \text{“moderada”}$$

$$0,6 - 0,8 = \text{“sustancial”}$$

$$0,8 - 1,0 = \text{“casi perfecta”}$$

Sensibilidad: “Positividad en presencia de enfermedad”, o sea la proporción de pacientes con la alteración blanco que tienen un resultado positivo de la prueba.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{\text{Verdadero positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos negativos}}$$

Cuando la sensibilidad es alta, un resultado negativo excluye la presencia de enfermedad o de la alteración blanco.

Tasa Bruta o Cruda: Número de casos nuevos de Cáncer aparecidos en un período de tiempo definido (1 año) sobre el total de la población en el mismo período (un año). Esta tasa muestra lo que ocurre en una determinada población pero no sirve para comparar con otras regiones.

$$\text{TC} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos aparecidos en un año} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{Total de la población para el mismo período}}$$

Tasas Corregidas o Ajustadas (TEE): Son tasas que sirven para comparar entre distintas poblaciones. Las tasas corregidas se determinan calculando el N° de casos de una población determinada en un período de tiempo definido, sobre una población estándar. En nuestro registro usamos los datos de población mundial que brinda el programa de la IARC.

Tasa de incidencia: Relación entre el número de casos nuevos de Cáncer y la población en riesgo en un determinado período, en general, un año. Esta medida proporciona una estimación directa y es de importancia fundamental en los estudios epidemiológicos. En Cáncer se expresa por cada 100.000 habitantes.

$$TI = \frac{\text{N}^\circ \text{ de casos nuevos de Cáncer} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{Población tiempo a riesgo (1 año)}}$$

Tasa de mortalidad: Relación entre el número de fallecidos en una población determinada y en un período de tiempo específico sobre personas- año a riesgo en una población definida en el mismo período de tiempo.

$$TM = \frac{\text{N}^\circ \text{ de defunciones} \times 100.000 \text{ habitantes}}{\text{Población expuesta durante el mismo periodo de tiempo}}$$

Valor Predictivo Negativo: Es la probabilidad de no tener la alteración blanco después de una prueba negativa, o sea entre los pacientes con resultados negativos.

$$VPN = \frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{Falsos negativos}}$$

Valor Predictivo Positivo: Es la probabilidad de tener la alteración blanco después de una prueba positiva. Es la prevalencia de la alteración blanco entre los pacientes con resultados positivos de la prueba.

$$VPP = \frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{Falsos positivos}}$$

LISTA DE ABREVIATURAS

ACCP=	<i>(Alliance Cáncer Prevention)</i> Alianza para la Prevención del Cáncer
ADN=	Ácido Desoxirribonucleico
AVAD=	Años de vida ajustados en función de la discapacidad
AGUS=	<i>(Atypical Glandular Cells of Indetermined Significance)</i> Células Glandulares Atípicas de Importancia Indeterminada
ASCUS=	<i>(Atypical Squamous Cells of Indetermined Significance)</i> Células Escamosas Atípicas de Importancia Indeterminada
CA=	Cáncer
CEAII=	Células Escamosas Atípicas de Importancia Indeterminada
CGAII=	Células Glandulares Atípicas de Importancia Indeterminada
CIN=	<i>(Cervical Intraepithelial Neoplasia)</i> Neoplasia Intraepitelial Cervical
CIS=	Carcinoma In Situ
CLIA=	<i>(Clinical Laboratories Improvement Act)</i> Ley para el Mejoramiento de los Laboratorios Clínicos
GOL STANDARD=	Prueba o Norma de referencia
H-SIL=	<i>(High-Squamous Intraepithelial Lesion)</i> Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado
HPV=	Virus del Papiloma Humano (también VPH)
IARC=	<i>(Internacional Agency Research Cáncer)</i> Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer
IC=	Intervalo de confianza
IRS=	Inicio de relaciones sexuales
IVAA=	Inspección Visual con Acido Acético
IVAM=	Inspección Visual con Acido Acético Magnificada
LIE=	Lesión Intraepitelial Escamosa
LIEEM=	Lesión Intraepitelial Escamosa de Escasa Malignidad
LIEGM=	Lesión Intraepitelial Escamosa de Gran Malignidad
L-SIL=	<i>(Low-Squamous Intraepithelial Lesion)</i> Lesión Intraepitelial Escamosa de bajo grado
NIC=	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS=	Organización Mundial de la Salud
OPS=	Organización Panamericana de la Salud
PCR=	<i>(Polymerase Chain Reaction)</i> Reacción Cadena Polimerasa
TBS=	<i>(Terminology Bethesda System)</i> Terminología del Sistema Bethesda
VIH=	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VILI=	Inspección visual con Iodo Lugol
VPH=	Virus del Papiloma Humano (también HPV)
VPN=	Valor Predictivo Negativo
VPP=	Valor Predictivo Positivo
YLS=	<i>(Years of Life Saved)</i> Años de vida salvados

Hospital Nacional de Clínicas

Comité de ética

1. DATOS Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

1	Título de la Investigación:	Inspección visual con Ácido Acético en la detección precoz de cáncer de cuello uterino. Estudio Comparativo
2	Institución donde se llevará a cabo el estudio	.I Cátedra de Ginecología Hospital Nacional de Clínicas- UNC y Clínica Sanagea.
3	Autoridad Responsable de la Institución	Prof. Dr. Soria Fernando Prof. Dr. Ricardo Chercoles
4	Investigador responsable:	Dra. Ana maria Foresi

2. EVALUACIÓN FINAL DEL ESTUDIO

Información sobre	ADECUADO	NO ADECUADO
1. Relevancia y extensión de la información brindada	X	
2. Forma de recolección de datos en relación a objetivos, análisis estadístico y eficiencia científica	X	
3. Potencial de extraer información con la menor exposición de los sujetos	X	
4. Justificación de los riesgos e inconvenientes predecibles con los beneficios para el Sujeto	X	
5. Justificación de los riesgos e inconvenientes predecibles con los beneficios para la Sociedad	X	
6. Adecuación del investigador al proyecto propuesto según experiencia en el tema	X	
7. Adecuación del lugar de realización considerando los recursos que dispone	X	
8. Adecuación de la supervisión médica y seguimiento de	X	

los sujetos		
9. Adecuación de las previsiones para monitorear el curso de la investigación	X	
10. Adecuación de la información a ser brindada al paciente, representantes, testigos, etc.	X	
11. Medios para dar la información y obtener el consentimiento	X	
12. Seguridades de que los participantes tendrán durante la investigación toda la información relevante disponible	X	
13. Previsiones para responder a las preguntas y requerimientos de los participantes durante el estudio	X	
14. Previsiones de compensación de daños		
15. Seguro de responsabilidad del investigador		
16. Requisitos de confidencialidad	X	

CONCLUSIÓN Es un estudio epidemiológico Observacional descriptivo
 El proyecto de investigación fue elaborado en la Cátedra de Ginecología del Hospital de Clínicas
 El estudio es observacional mientras se realiza colposcopia utilizada para diagnostico en pacientes que concurren a los consultorios de Ginecología.

3. RESOLUCIÓN FINAL

En la reunión de fecha 18 de junio 2009 fue aprobado el protocolo de referencia por el Comité de ética, según consta en Libro de acta N° 1,


 PROFESOR INVESTIGADOR DEL
 TITULAR CATEDRA DE
 FARMACOLOGIA APLICADA



Por la presente, dejo constancia que la casuística presentada en el trabajo: “Inspección Visual con Ácido Acético en la detección precoz de Cáncer de Cuello Uterino – Estudio Comparativo”, corresponde a pacientes que asistieron en forma voluntaria a Consultorio externo de la I Cátedra de Clínica Ginecológica.

Córdoba, 18 de Mayo de 2009.




Dr. HECTOR M. FERREYRA
Prof. Titular
1ª Cátedra de Ginecología
Hospital Nacional de Clínicas

Por la presente, dego constancia que la casuística presentada en el trabajo: "Inspección Visual con Ácido Acético en la detección precoz de Cáncer de Cuello Uterino – Estudio Comparativo", corresponde a pacientes que asistieron en forma voluntaria a Consultorio externo de Ginecología de Clínica Sanagec.

Córdoba, 20 de Mayo de 2009.


Ma. MATILDE QUARANTA
MEDICA CIRUJANA - M. P. 13987
GINECOLOGIA - M. E. 4453


Dr. CHERCULES RICARDO
DIRECTOR MEDICO
M. P. 787 - M. E. 2501
CLINICA SANAGEC

CLINICA SANAGEC
Bv. GUZMAN 65
CORDOBA - CAPITAL