

**AISLAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COLPOSCOPIA
BIOPSIA DE PACIENTES CON CITOLOGIA REPORTADA COMO CAMBIOS
REACTIVOS PERSISTENTES EN EL CENTRO DE PATOLOGIA CERVICO
UTERINA EN POPAYÁN, ENTRE MARZO DE 2011 Y JUNIO DE 2012**

INVESTIGADORES PRINCIPALES

EDWIN ROSEMBERG GUZMAN DIAZ

JUAN SEBASTIAN SANDOVAL ESTRADA

RESIDENTES DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL Y SALUD FAMILIAR

POPAYAN

2012

**AISLAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COLPOSCOPIA
BIOPSIA DE PACIENTES CON CITOLOGIA REPORTADA COMO CAMBIOS
REACTIVOS PERSISTENTES EN EL CENTRO DE PATOLOGIA CERVICO
UTERINA EN POPAYÁN, ENTRE MARZO DE 2011 Y JUNIO DE 2012**

INVESTIGADORES PRINCIPALES

EDWIN ROSEMBERG GUZMAN DIAZ

JUAN SEBASTIAN SANDOVAL ESTRADA

RESIDENTES DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TUTORIA

DRA. MARIA PIEDAD ACOSTA ARAGON

TUTOR CIENTIFICO

DRA. BEATRIZ BASTIDAS SANCHEZ

TUTOR METODOLOGICO

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL Y SALUD FAMILIAR

POPAYAN

2012

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. TITULO.....	6
2. RESUMEN (ABSTRACT).....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	9
3.1 CITOLOGIA CERVICOUTERINA REPORTADA COMO INFLAMACIÓN PERSISTENTE.....	12
3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
4.OBJETIVOS.....	27
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	27
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	27
5 HIPOTESIS.....	28
5.1 HIPOTESIS NULA.....	28
5.2 HIPOTESIS ALTERNA.....	28
6. METODOLOGIA.....	29
6.1TIPO DE ESTUDIO.....	29
6.2 POBLACION OBJETO.....	29

6.3 POBLACION UNIVERSO.....	29
6.4 MUESTREO	29
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	31
7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	31
7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
8. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA.....	32
9. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	34
10. CONSIDERACIONES Y AVAL ETICO	35
10.1 AVAL ÉTICO	36
10.2 AVALES	36
10.3 FUNDAMENTACIÓN LEGAL.....	37
10.4 NORMATIVIDAD NACIONAL.....	37
11. RESULTADOS (ARTICULO).....	38
12. DISCUSIÓN.....	47
13. CONCLUSIONES.....	51
13.1 RECOMENDACIONES	51

14.ANEXOS	52
14.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	53
14.2 ANEXO 2. INSTRUCTIVO PARA DILIGENCIAMIENTO DEL INSTRUMENTO.....	55
14.3 ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	57
14.4 ANEXO 4. AVAL HOSPITAL SUSANA LÓPEZ DE VALENCIA.....	60
14.5 ANEXO 5. AVAL VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES UNIVERSIDAD DEL CAUCA	62
14.6 ANEXO 6. FOLLETO INFORMATIVO	64
15. REFERENCIAS	66

1. TITULO

AISLAMIENTO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COLPOSCOPIA BIOPSIA DE PACIENTES CON CITOLOGIA REPORTADA COMO CAMBIOS REACTIVOS PERSISTENTES EN EL CENTRO DE PATOLOGIA CERVICO UTERINA EN POPAYÁN, ENTRE MARZO DE 2011 Y JUNIO DE 2012

2. RESUMEN (ABSTRACT)

Antecedentes: El cáncer de cérvix ocupa el tercer lugar entre las neoplasias que afectan a la mujer, con 529.800 nuevos casos al año y 275.100 muertes /año a nivel mundial, ubicándose en cuarto lugar respecto a la mortalidad asociada a cáncer en la mujer. Más del 50% de las muertes provienen de países en vías de desarrollo.

La prevalencia según la literatura de citología reportada como inflamatoria esta alrededor del 14%. Los cambios inflamatorios persisten en un vacío, donde la baja sensibilidad de la citología cérvicouterina, entre 47 – 62% para detección de NIC 2 / NIC 3, solo acentúa la duda respecto a la benignidad del hallazgo

El objetivo de este estudio es identificar en cuantas de las pacientes con diagnóstico de cambios inflamatorios persistentes subyace la infección por Virus del Papiloma Humano.

Metodología: se realizo un estudio descriptivo de corte transversal entre las pacientes remitidas con citología reportada como cambios inflamatorios persistentes al centro de patología cervico uterina del hospital Susana López de Valencia en la ciudad de Popayán.

Resultados: Se reclutaron 51 pacientes, todas con el diagnóstico citológico de cambios inflamatorios persistentes.

Entre esas 51 pacientes, 29 (56.9%) tuvieron biopsia positiva para VPH. En ese grupo hubo 2 pacientes en quienes se identifico NIC 1.

Conclusiones: Un alto porcentaje de las citologías reportadas como cambios inflamatorios persistentes se relaciona con infección por VPH en el análisis histopatológico.

La citología reportada como cambios inflamatorios persistentes, se relaciona en un porcentaje importante con infección por VPH a nivel cervical

en el grupo de pacientes mayores de 30 años. Estas pacientes podrían beneficiarse de estudio histopatológico dado que son la categoría en la que se enfocan las estrategias de cribado actualmente.

La citología cérvicouterina es una herramienta útil en los programas de cribado para detección temprana del cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo.

Descriptores: Citología cérvicouterina / Cambios inflamatorios / Virus del papiloma humano / Cáncer de cérvix.

3. INTRODUCCIÓN

Cada uno de los adelantos científicos sucedidos de manera frenética a lo largo del siglo XX ha permitido desarrollar extensos y complejos esquemas que permitan al médico entender la historia natural de las enfermedades y de esta manera aplicar modelos de prevención que disminuyan la carga económica y social de las mismas.

Las enfermedades infecciosas y como parte de ellas, las enfermedades de transmisión sexual, se adaptan de manera precisa a este modelo y acerca de ellas se han desarrollado múltiples estrategias que incluyen la utilización de los medios de comunicación para socializar su problemática, la puesta en marcha de políticas de salud pública y el desarrollo tecnológico de vacunas en algunos casos que permitan la prevención primaria de las mismas y estrategias de cribado que permitan la detección cada vez más temprana de las enfermedades así como la toma de medidas terapéuticas oportunas.

El cáncer de cérvix es un ejemplo muy preciso de la situación anteriormente expuesta; en el año 2011 se publicaron las más recientes estadísticas globales de Cáncer, según los últimos estimados del GLOBOCAN 2008, este cáncer se ubicó en el tercer lugar entre las neoplasias que afectan a la mujer, con 529.800 nuevos casos a nivel mundial y 275.100 muertes, ubicándose en cuarto lugar respecto a la mortalidad asociada a cáncer en la mujer.¹

La situación tiene magnitudes superlativas en los países en desarrollo donde el cáncer de cuello uterino emerge con 453.300 nuevos casos al año para 2011 y 242.000 muertes anuales, una proporción superior al 50% de los nuevos casos reportados en esa misma fracción de tiempo. Sin duda la problemática del cáncer de cérvix se acentúa en los países del tercer mundo donde la situación no se ha modificado mucho desde 2001, ya en ese entonces se había identificado esta tendencia, mostrando que cerca del 80% de los casos de cáncer de cuello uterino ocurrían en los países menos desarrollados.²

Las cifras resultan mas alarmantes si se tiene en cuenta que desde hace tres décadas existen herramientas para realizar un cribado de la enfermedad y establecer un régimen de seguimiento y terapia adecuados, y aun más, cuando los órganos de control como la organización mundial de la salud han identificado desde 2001, que se requiere la puesta en marcha de programas de cribado organizados y con estrictos controles de calidad.³

La organización mundial de la salud, reconociendo esta situación, planteo desde 2002 algunas pautas necesarias para realizar programas de cribado con citología en países de mediano ingreso.

Algunos de los elementos necesarios para un programa de cribado exitoso descritos en este documento son: El entrenamiento adecuado de todos los profesionales involucrados en la toma de la citología, interpretación de la misma y toma de la conducta terapéutica. La definición inicial clara del grupo objeto del programa de cribado. Adecuados recursos técnicos para la toma, almacenamiento y procesamiento de las muestras. Mecanismos para informar los resultados de la prueba a las pacientes y que permitan asegurarse de que la paciente sea adherente al programa. Mecanismos para garantizar el seguimiento a las pacientes que requieran tratamiento y a aquellas con pruebas negativas.⁴

La persistencia, casi sin cambios de la mortalidad asociada a cáncer de cérvix en los países en desarrollo, ha generado profundos cuestionamientos a los fundamentos de los programas de cribado, los cuales en estos países, carecen casi de manera uniforme de los recursos suficientes para que los sistemas de seguimiento funcionen de manera correcta. Además, los estudios mas recientes muestran en la mayoría de estos países cuando se realizan estudios con el fin de reflejar la realidad del cáncer de cérvix, que alarmantes proporciones de la población no han sido sometidas a citología cervico uterina ni siquiera una vez en su vida.⁵

La citología cérvicouterina (CCU) ha sido la herramienta fundamental en el desarrollo de estos programas, permitiendo establecer el cribado en la población general para la detección temprana de los cambios asociados a infección por virus del papiloma humano.

Pese a su existencia y estandarización, la prevalencia de cáncer de cérvix parece casi estática en los países en vías de desarrollo, por ello resultados

como los cambios inflamatorios persistentes, frente a los cuales existe la falsa seguridad de benignidad merecen una consideración mas profunda.

De esta manera en Colombia que no difiere mucho respecto a la problemática de los demás países en desarrollo, es imperativo revisar de manera juiciosa los vacíos que puedan existir en los programas de cribado para poder disminuir la tremenda carga que representa la mortalidad asociada al cáncer de cérvix para su sociedad.

3.1 CITOLOGIA CERVICOUTERINA REPORTADA COMO INFLAMACIÓN PERSISTENTE VACIO DEL CONOCIMIENTO

Se realizo una revisión de la literatura nacional e internacional a través del buscador PUBMED los artículos fueron encontrados en sus respectivas publicaciones a través de las bases de datos HINARI / Sciencedirect / Ovid y MD consult utilizando el descriptor

- InflammatoryPapsmear

El buscador Pubmed ofreció 523 artículos relacionados de los cuales tras la revisión sistemática se determino que solo cinco muestran similitud en cuanto a la estructura y propósito del problema de investigación planteado:

Eckert L. Koutsky L Kiviat N. Krone M. Stevens C. Eschenbach D. The inflammatory Papanicolau Smear: What does it mean? Obstetrics&Gynaecology 1995; 86: 360-6.6

El objetivo es determinar la correlación entre inflamación detectada en citología y agentes específicos del tracto genital inferior y basados en los hallazgos desarrollar recomendaciones para el seguimiento tratamiento de mujeres jóvenes con citologías inflamatorias.

Fueron seleccionadas 779 mujeres de manera aleatoria quienes consultaban por primera vez a una clínica de enfermedades de transmisión sexual en Seattle y en el segundo grupo 1050 mujeres Consultando para chequeo anual en el centro de la Universidad de Washington.

En el grupo de la clínica de enfermedades de transmisión sexual (ETS) 256 pacientes (33%) obtuvieron una citología con inflamación densa. En el grupo de la población estudiantil 200 pacientes (19%) tuvieron una citología inflamatoria.

Aunque la inflamación densa fue un hallazgo común en las dos poblaciones (bajo y alto riesgo) cerca de la mitad de la inflamación detectada en el grupo de alto riesgo se asocio a organismos microbianos específicos (C. trachomatis. N. Gonorrhoeae, HSV o T. vaginalis) mientras que menos del

10% de los casos de inflamación en el grupo de bajo riesgo se correlaciono con algún patógeno específico.

Seckin N.C Turhan N.Ö. Ozmen S. Ersan F. Avsar F. Üstün H. Routine colposcopicevaluation of patients with inflammatory celular changes on pap smear. International Journal of Gynecology&Obstetrics 1997; 59: 25 – 29. 7

El objetivo del estudio fue evaluar la tasa de displasia no detectada en las pacientes con dos informes consecutivos de cambios inflamatorios en la citología, sin atipia a pesar de la terapia anti inflamatoria.

Es un estudio aleatorizado, llevado a cabo entre Enero de 1993 y Noviembre de 1996, después de la selección según los criterios de exclusión quedo un grupo de estudio conformado por 224 pacientes.

Se tomaron biopsia y cultivo al ingreso y se repitió la muestra en un promedio de 8.3 semanas después. Si los cambios inflamatorios persistían en la segunda muestra, se sometió a las pacientes a biopsia dirigida por colposcopia y legrado endocervical.

Los resultados mostraron 65 pacientes con colposcopia negativa las cuales no se sometieron a biopsia, 108 pacientes (48.2%) con procesos benignos y 51 pacientes (22.7%) con procesos pre malignos y malignos.

De estas ultimas 51 pacientes la distribución mostro 21 con cambios coilocitoticos y 9 con coilocitosis y / o atipia. 3 con condiloma plano viral. Otras 11 mostraron NIC 1, otras 4 mostraron NIC 2 y otras 2 se reportaron como NIC 3. Una de las biopsias se reporto como Carcinoma in situ y NIC II con cambios coilocitoticos.

Los autores concluyen que la citología reportada como cambios inflamatorios celulares en cualquier población, en cualquier lugar del mundo no puede considerarse como una variante de normalidad, especialmente cuando son persistentes y deben ser referidas para evaluación colposcópica.

Respecto a este estudio hay que aclarar que fue publicado en 1997, antes de que se revisara el sistema de Bethesda (2002) y por ello las variantes de patología descritas pueden ser confusas en el contexto actual.

Gaitan H. Rubio J. Eslava J. Asociación de la Citología Cervicovaginal Inflamatoria con la Lesión Intraepitelial Cervical en Pacientes de una Clínica de Salud Sexual y Reproductiva en Bogotá, Colombia 1999-2003 publicado en la revista de salud publica Revista de Salud pública.2004; (3):253-269.8

El objetivo del estudio es evaluar el papel de la citología inflamatoria como marcador de lesión intraepitelial (NIC).

Se trata de un estudio de corte transversal, realizado en la consulta de la colposcopia de la clínica piloto de Profamilia en Bogotá, Entre Enero de 1999 y Diciembre de 2003, que incluyo una población de 2.928 pacientes La alteración citológica más frecuente fue la citología compatible con LEI bajo grado (NIC 1) en el 55% de las mujeres y luego la citología con ASCUS con un 24.6%. La citología inflamatoria severa fue la causa de la colposcopia en el 4.9% de las pacientes.

El resultado mostro que en el caso de la citología inflamatoria la prevalencia de lesión subyacente fue de un 42%.

Dasari P. Rajathi S. Kumar S. Colposcopic evaluation of cervix with persistent inflammatory pap smear, a prospective analytical study. Cytojournal 2010; 7: 16.9

Estudio prospectivo analítico sobre una población de 150 pacientes con citología reportada como inflamación persistente entre 2006 y 2008 en una consulta ambulatoria.

A las pacientes que se presentaron con citología inflamatoria se les dio manejo con pesarios de clotrimazol o Betadina por un mínimo de 6 días, a aquellas con diagnostico clínico de Enfermedad Pélvica Inflamatoria se les administro Doxiciclina y Metronidazol por un periodo mínimo de 14 días con pesarios vaginales.

Se les repitió la citología después de un periodo de dos semanas, si el diagnóstico citopatológico persistió, estas pacientes fueron sometidas a colposcopia.

El resultado más común en la biopsia fue cervicitis crónica (28.7%). Las lesiones asociadas a VPH sumaron por el 21.2%, el NIC 1 por el 14.7% y NIC 2 /3 fueron el 4.4% de los casos. Hubo dos casos de carcinoma in situ y un caso de carcinoma invasor que mostraron inflamación inespecífica en la citología; el 10% de las muestras no requirieron biopsia.

La incidencia de carcinoma invasor fue menor al 1%, pero la incidencia de lesiones pre malignas fue alta (20.9%)

Los cambios más comunes asociados a VPH fueron acantosis, coilocitosis, cervicitis crónica con coilocitosis, metaplasia escamosa con coilocitosis, acantosis con coilocitosis y atipia coilocítica.

Cómo se describió a lo largo del texto anterior, la preocupación en otros países del tercer mundo por lograr un cribado óptimo y oportuno es similar a la de nuestro medio. Este estudio se publicó luego de que nuestro estudio había empezado y los resultados parecen estar de acuerdo con la hipótesis del nuestro.

Bhutia K. Puri M. Gami N. Aggarwal K. Trivedi SS. Persistent inflammation on pap smear: does it warrant evaluation. Indian journal of cancer 2011; 48: 2.10

El objetivo de este estudio es evaluar cuando una mujer con citología reportada como inflamación persistente requiere evaluación complementaria con colposcopia.

El estudio se condujo en una institución universitaria de tercer nivel. Se enrolaron 420 mujeres, aquellas con citología inflamatoria fueron incluidas en el estudio, previamente se administró a la paciente y su compañero manejo antimicrobiano y anti inflamatorio con doxiciclina y metronidazol por 7 a 14 días y clotrimazol en pesario vaginal por 8 días.

Se repitió una citología en un intervalo de 6 a 12 semanas y a las pacientes con citología que mostró inflamación persistente se les sometió a

colposcopia y aquellas con cualquier imagen sospechosa fueron sometida a biopsia.

Los reportes de la biopsia dirigida por colposcopia fueron cervicitis crónica en 11 pacientes (36.7%), NIC 1 en 4 (13.33%) y NIC 2 en 1 (3.3%).

3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por virus del papiloma humano, es una de las infecciones de transmisión sexual de mayor prevalencia en el mundo. Su relación de causalidad con el cáncer de cérvix la ha convertido en objeto de ingentes esfuerzos científicos por prevenir su transmisión.

Desde el estudio de Walboomers y colaboradores en 1999¹¹ hasta la fecha se ha revisado extensamente el papel del virus del papiloma humano y su relación de causalidad con el cáncer de cérvix.

En pacientes con esta neoplasia se ha encontrado una prevalencia de ADN del virus del papiloma humano (ADN VPH) del 90 a 100%, contrastando con apenas un 2 a 20% en pacientes de igual grupo poblacional pero sin la enfermedad, de esta manera el estudio anteriormente citado fue la base para declarar que el virus del papiloma humano “es causa necesaria” para el desarrollo del cáncer cervicouterino y piedra angular en el desarrollo de vacunas contra el mismo y su posterior uso como profilaxis para la enfermedad.

El cáncer de cérvix ocupa el tercer lugar a nivel mundial de neoplasias relacionadas con la mujer y es la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres alrededor del mundo, para el 2008 represento el 8% de las muertes relacionadas con cáncer en la mujer, proviniendo en más de un 80% de los países en vías de desarrollo.

La situación epidemiológica del cáncer de cérvix muestra dos facetas dependientes de manera casi absoluta de su localización geográfica; es decir en los países desarrollados las estrategias de cribado son cada vez más efectivas y las tasas de CC han mostrado un declive drástico a lo largo de los últimos treinta años. Por otra parte los países en vías de desarrollo parecen inmunes a las políticas de detección temprana planteadas por los organismos regentes de la salud a nivel mundial.

Probablemente la mejor explicación la ofrezcan las diferentes características de los sistemas de salud y su relación con la paciente en esta región, el difícil acceso geográfico a las instituciones de salud, el bajo grado educativo al que llegan las pacientes, los limitados recursos tecnológicos de los que dispone el sistema de salud y los regímenes

centralizados que dificultan la retroalimentación con los resultados de las pruebas y la adherencia de las pacientes a los programas de seguimiento.

En ese contexto, pese a los importantes avances científicos en cuanto a pruebas de cribado como la genotipificación de los VPH de alto riesgo, herramientas como la citología cérvicouterina siguen siendo de gran utilidad para depurar las pacientes con mayor riesgo para desarrollar CC.

Hallazgos como los cambios inflamatorios descritos dentro del sistema de Bethesda para interpretación de la citología cervico uterina son difíciles de interpretar y permiten enmascarar patologías pre malignas y en algunos casos malignas, por ello es necesario afinar de la manera mas exacta nuestro conocimiento y dominio de ellas.¹²

La problemática de la mujer en el tercer mundo es alarmante y por eso Las Naciones Unidas destinan de manera casi exclusiva cuatro de los ocho objetivos de desarrollo del milenio a la mujer, priorizando la igualdad entre los géneros, la mejoría de la salud materna, la disminución de la mortalidad infantil y a combatir el VIH / SIDA.¹³

Desde su introducción en la década del cincuenta, el cribado para cáncer de cérvix con citología exo – endocervical ha mostrado resultados favorables en los países desarrollados, sin embargo desde mediados de los noventa se ha reconocido la necesidad de ajustes para conseguir un adecuado funcionamiento de los sistemas de cribado en los países en vías de desarrollo.

La inequidad es tal que en África Subsahariana para 1995, el 70% de mortalidad en mujeres obedeció a enfermedades transmisibles o complicaciones perinatales, mientras que en los países desarrollados esta mortalidad tan solo fue del 4.9%.¹⁴

En ese contexto, es importante reconocer que el diseño de programas de seguimiento y cribado para el cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo requiere consideraciones particulares, deben superarse diferentes obstáculos, entre ellos el precario desarrollo de los sistemas de salud, la desinformación, la falta de educación y en algunos casos el estado de sumisión en el que algunas sociedades ubican a la mujer respecto al hombre.

Condiciones como estas, pese a la fingida sorpresa de los políticos están reflejadas en el reporte de desarrollo mundial de 2012, en el cual la mortalidad femenina en algunos lugares del sudeste asiático y de África

Subsahariana está en niveles similares a aquellos del Europa Nor - Occidental en el siglo XIX. De hecho a nivel mundial la infección por VIH / SIDA es la principal causa de mortalidad entre las mujeres en edad reproductiva, una evidente emergencia social y de salud pública en los países en vías de desarrollo.¹⁵

Por todo ello plantear el cribado para CC en países de bajos recursos requiere realizar el cribado, el diagnóstico y tratamiento en un solo sitio, accesible a la mayoría de las mujeres a riesgo. Utilizar una prueba con tecnología de bajo costo que pueda llevar al manejo inmediato de las anomalías. Una cobertura extensa de las mujeres a riesgo. Y probablemente la parte más compleja, disponer de programas de educación apropiados dirigidos tanto a trabajadores de la salud como a mujeres para asegurar la correcta implementación y una participación alta, así como un mecanismo para evaluar constantemente el programa de cribado.¹⁶

La citología cérvicouterina es un importante elemento para el cribado y debe ser entendido de esta manera pues con frecuencia se pone en duda su utilidad ante resultados de estudios que cuestionan seriamente su sensibilidad diagnóstica, cuando este no es el propósito para el cual ha sido diseñada. La sensibilidad de una prueba de *screening* está dada por la capacidad de detectar a todas aquellas personas con la enfermedad en la fase pre clínica detectable, dentro de la población cribada al momento de realizar la prueba, por ello no debe evaluarse su capacidad de detectar Cáncer, sino los precursores de esta enfermedad.⁴

En 2008 Arbyn y colaboradores publicaron un meta análisis que incluyó 109 estudios comparando la citología líquida con la citología convencional, el análisis final no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sensibilidad o especificidad entre los dos métodos, con la excepción de una menor especificidad de la citología en medio líquido como punto de corte para ASC US.¹⁷

El otro punto de inflexión en el cribado de las pacientes con riesgo para cáncer de cérvix ha sido el estudio para ADN para HPV, en 2002 la organización mundial de la salud, planteaba entre las ventajas de utilizar pruebas más eficaces para la detección de la enfermedad la reducción en el número de eventos de cribado por cada mujer y por ende la disminución de los costos del programa. Sin embargo este mismo análisis proponía tres limitaciones fundamentales: el costo de los equipos y los reactivos. La necesidad de un reajuste en el paradigma de *screening* cervical y sus implicaciones: 1. La modificación de los protocolos de manejo y 2. El

entrenamiento de los profesionales de la salud. Por último, la transferencia de la tecnología de pruebas de VPH a los países con ingreso intermedio tendría que ser probada y cumplir con las evaluaciones específicas de cada país, por supuesto esta consultoría se llevo a cabo hace 10 años y mucho se ha avanzado al respecto. ⁴

En 2006, llevo a cabo un nuevo consenso para acordar el manejo respecto a cada una de las anormalidades en la citología cervico uterina. Respecto al uso de genotipificación de ADN para VPH la recomendación planteada es que se use de manera conjunta con la citología para cribado en mujeres de 30 años o mayores.

Ante reconocidas áreas de controversia ¿Se debe re evaluar cuando la citología y ADN VPH son negativos? O ¿como manejar la paciente con citología negativa y prueba para VPH positiva? La respuesta es que las pacientes que son negativas para las dos pruebas tienen una posibilidad menor a 1 en 1000 de desarrollar lesión clasificada como NIC 2 o mayor por ello y basados en la evidencia los autores del consenso recomiendan un régimen de seguimiento en mujeres mayores de 30 años con citología y prueba de ADN VPH cada tres años, con ello encuentran beneficios similares o mayores que los encontrados con un programa de seguimiento con citología anual.

En el caso de la paciente con ADN para VPH positivo y citología negativa, existe una tendencia a la negativización durante periodos de seguimiento de tan solo seis meses, por eso el planteamiento del consenso es realizar seguimiento con citología y prueba para VPH a los 12 meses, aquellas pacientes que persisten positivas para VPH deben ser sometidas a colposcopia, aquellas negativas en ambas pruebas pueden ser re examinadas en tres años.

Para ese momento las pruebas de genotipificación de VPH no habían sido aprobadas por la FDA, sin embargo una de las conclusiones del consenso fue que es razonable utilizarlas en aquellas pacientes con citología negativa y VPH positivo, en busca de VPH de alto riesgo para cáncer de cérvix, de encontrarse estos genotipos como el 16 o el 18 debe referirse a la paciente para colposcopia. ¹⁸

Sin embargo una de las dificultades más grandes ha sido la proliferación de guías planteadas por las diferentes entidades entre las cuales no hay acuerdo en puntos como el cribado en pacientes entre los 21 y los 30 años, por ejemplo, el Colegio americano de obstetricia y ginecología (ACOG)

proponía iniciar cribado para “riesgo promedio” en mujeres mayores de 21 años, mientras que la recomendación del grupo de trabajo de servicios de prevención en Estados Unidos (USPTF) por sus siglas en inglés, no encontraba argumentos para sugerir cribado en mujeres inmunosuprimidas antes de los 21 años, pero ofrecía la opción de realizar cribado cada tres años después del inicio de actividad sexual o a la edad de 21 años.¹⁹

Todas estas situaciones controversiales en cuanto al cribado en países con ingresos altos se han extrapolado a los países en vías de desarrollo donde los sistemas de diagnóstico y seguimiento aun son inmaduros.

El planteamiento de cribado con co examen entre prueba de ADN para VPH y citología es objeto de múltiples estudios recientes. Un estudio de casos y controles realizado en Suecia por Naucler y colaboradores mostro que las mujeres mayores de 30 años se beneficiaban de una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar NIC 2, NIC 3 o cáncer en las rondas siguientes de cribado en comparación con aquellas sometidas a *screening* inicial solamente con Citología.²⁰

El análisis de Katki y colaboradores sobre la población de Kaiser Permanente en California publicado en 2011 por Lancet, ayudo a establecer la seguridad de realizar el seguimiento cada tres años en aquellas pacientes sometidas a citología y ADN para VPH simultáneamente, aquellas con ambas pruebas negativas al momento del ingreso tuvieron un riesgo para desarrollar cáncer de cérvix de 3.2 por cada 100.000 mujeres al año en cinco años. Permittiéndose plantear que las anomalías citológicas permiten evaluar la prevalencia de la enfermedad, pero que la prueba para ADN de VPH puede predecir la enfermedad futura de una manera mucho más efectiva que la citología.

Los investigadores no encontraron evidencia de que una segunda ronda de pruebas negativas en un plazo medio de 2.9 años pudiera ofrecer seguridad adicional contra el riesgo de desarrollar NIC 3 o CC respecto al de una ronda inicial de pruebas negativa. De esta manera el planteamiento final del estudio es que adicionar la prueba para ADN de VPH al cribado con citología promueve identificación temprana de las mujeres con alto riesgo de desarrollar CC, especialmente adenocarcinoma y permite establecer intervalos de cribados de 3 años con seguridad en las mujeres con ambas pruebas negativas.²¹

Los resultados del POBASCAM llevado a cabo en Holanda y publicados este año, coinciden en cuanto al valor de la co – prueba con ADN de VPH y

citología al inicio del cribado, donde en pacientes con citología normal fue mayor el número de casos de NIC 3 o peor encontrados, también coincidiendo en que el beneficio no fue mayor en la segunda ronda de pruebas.²²

En Febrero de este año se publicó un análisis realizado sobre la población del estudio clásico de Guanacaste (Costa Rica). En él se revisó la concordancia de dos medidas para infección por VPH, que podrían ser la detección de ADN para VPH o la anormalidad citológica.

En cada grupo de seguimiento más del 70% de eventos con citología y HPV positivos revirtieron a pruebas negativas en una media de 12 meses tras la de detección inicial concordante. En los casos de pruebas discordantes, la prueba de VPH apareció alterada primero y predijo la presencia de futuras alteraciones en la citología, de manera que permite seguir a través del laboratorio la historia natural de la enfermedad.

Uno de los hallazgos más interesantes de este estudio es que más del 10% de infecciones por VPH carcinogénico, persisten por más de 6 años, de esta forma el riesgo de NIC 3 o superior aumenta a medida que persiste la infección.²³

Una vez establecido el valor de evaluarse simultáneamente a las pacientes con las dos pruebas, los grandes detractores de la citología cervicouterina han propuesto aventuradamente la exclusión de la misma de las estrategias de cribado lo cual es impensable en países en vías de desarrollo. Al respecto se publicó un estudio holandés basado en micro simulaciones financieras que evidenció que el sistema más costo efectivo sería aquel basado en *screening* con citología en mujeres hasta los 33 años y luego si introducir las pruebas de ADN para VPH.²⁴

Para este año y en vista de la avalancha de información reciente respecto al diagnóstico y profilaxis de la infección por virus del papiloma humano, se han actualizado las guías para el cribado destinado a la prevención del cáncer de cérvix, en esta oportunidad las guías del Grupo de trabajo de los servicios preventivos de los E.U.²⁵ y las guías de la Sociedad Americana de Cáncer / Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical y de la Sociedad Americana de Patología clínica²⁶ están de acuerdo.

El grupo de recomendaciones principales respecto al cribado para la detección temprana del cáncer de cérvix incluye las siguientes:

- Se recomienda el cribado para cáncer de cérvix en mujeres entre los 21 y los 65 años, con citología (papanicolau) cada tres años en mujeres antes de los 30 años y con citología + VPH cada cinco años, cuando se desee alargar el intervalo entre pruebas (Recomendación grado A)
- Se recomienda NO iniciar cribado para cáncer de cérvix en mujeres menores de 21 años (Recomendación grado D)
- Se recomienda no realizar cribado para cáncer de cérvix en mujeres mayores de 65 años quienes hayan contado previamente con un *screening* adecuado y quienes de otra manera no se encuentren con alto riesgo para cáncer de cérvix. (Recomendación grado D)
- Se recomienda NO realizar cribado para cáncer de cérvix en mujeres quienes hayan tenido una histerectomía con resección del cérvix y quienes no tengan historia de lesión precancerosa de alto grado (NIC 2 o 3) o cáncer de cérvix. (Recomendación grado D)
- Se recomienda NO realizar cribado para cáncer de cérvix utilizando pruebas para VPH, solas o en combinación con citología, en mujeres menores de 30 años (Recomendación grado D).

La evidencia discutida en las guías describe algunos de los estudios previamente comentados, mostrando que no existen diferencias clínicamente significativas entre el desempeño de la citología líquida y la citología convencional. Respecto a la Efectividad de la prueba para VPH comparada con la citología, la evidencia indica que las pruebas para VPH generalmente tienen una sensibilidad más alta pero una menor especificidad en comparación con la citología para la detección de NIC 2 y NIC3, esta tasa de falsos positivos mayor ocurre con mas frecuencia en las mujeres menores de 30 años dada la mayor prevalencia de VPH. ²⁵

Esta sin embargo es la realidad de la situación actual del cribado para el diagnóstico temprano de cáncer de cérvix en el mundo desarrollado. No obstante en los países en vías de desarrollo, específicamente en Latinoamérica, el comportamiento de la enfermedad es otro, el cáncer cérvicouterino ocasiona un mayor numero de muertes proporcionalmente en América Latina respecto a América del Norte y asociado a esto se ha evidenciado una menor tasa de sobrevida a la enfermedad comparado con los países en vías de desarrollo. ²⁷

Por ello el valor de estudios como el realizado por Sankaranarayanan y colaboradores es superlativo, en este trabajo se describió la situación epidemiológica del cáncer de cérvix en la India, se realizó cribado entre 2000 y 2003 y se establecieron tres grupos, el de visualización directa con ácido acético (VIA), el de citología y el de prueba para VPH, se encontró que una sola ronda de pruebas para VPH se asoció con una disminución significativa en la tasa de cáncer de cérvix avanzado y muertes asociadas comparado con la población no tamizada.

Sin embargo no hubo reducción significativa en el número de muertes ni en el grupo examinado con citología ni en el grupo examinado con VIA comparado con el grupo de controles.

Los autores también encontraron que la prueba para VPH es el test más objetivo y más reproducible de todas las pruebas de cribado cervical, además fue el menos demandante en términos de entrenamiento del personal y control de calidad de las muestras, sin embargo para 2009, fecha en que se publicó el estudio el costo de una prueba de ADN para VPH oscilaba entre 20 y 30 USD\$.²⁸

En ese contexto debemos trabajar quienes interactuamos con los sistemas de salud en Colombia y en el resto de los países en desarrollo; con el panorama claro de que existen pruebas, con un mayor rendimiento en el cribado para el diagnóstico temprano de cáncer cervicouterino pero con la dificultad diaria de contar con sistemas de salud parcialmente desarrollados, en los que persiste la centralización de los centros de procesamiento de muestras y la dificultad dada por la dispersión geográfica de nuestras poblaciones.

Aunque el panorama es alentador en cuanto a la precisión de las estrategias de cribado, está claro que nuestros sistemas aún no están completos, para ello, además de un firme compromiso político se requiere el entrenamiento adecuado del personal. Solo de esta manera con un conocimiento profundo del problema, de sus raíces y de las implicaciones sociales del mismo se puede explicar a cada paciente la importancia de mantenerse dentro de los programas de seguimiento.

Debemos tener en cuenta que la población que atendemos actualmente no se ha beneficiado de programa alguno de vacunación profiláctica y que por lo tanto aún debe existir la expectativa de enfrentar la enfermedad en los próximos cincuenta años, por eso y mientras contamos con un sistema en el que todas las piezas estén engranadas para conseguir intervenir

oportunamente a las pacientes de riesgo debemos asegurarnos de que las herramientas con las que contamos funcionen de la manera más precisa.

Esa inquietud es la que hace que nos motive la interpretación de la citología reportada como persistentemente inflamatoria puesto que ante ese hallazgo no sabemos si lo que realmente nos espera es un VPH de alto riesgo o una neoplasia intraepitelial cervical en progreso y en el tiempo que transcurre entre una y otra citología es posible que dados los ineludibles vicios de nuestro sistema estemos perdiendo la oportunidad de prevenir un caso de cáncer de cérvix y eso es algo que no nos podemos permitir.

Una vez dicho esto y de acuerdo a la mortalidad relacionada al cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo, la necesidad de acortar de cualquier manera posible el proceso de detección temprana del virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix esta más que justificada.

3.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) en biopsias de pacientes con citologías reportadas como cambios reactivos persistentes en el centro de patología cervico uterina de Popayán entre Marzo de 2011 y Junio de 2012?

4.OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de infección por virus del papiloma humano, aislado por medio de colposcopia / biopsia, en pacientes con citología cérvicouterina reportada como cambios inflamatorios persistentes que consultan al centro de patología cervico uterina, en el hospital Susana López de Valencia, en la ciudad de Popayán, entre Marzo de 2011 y Junio 2012.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterizar sociodemográficamente a la población del estudio
- Determinar características clínicas de los pacientes estudiados.
- Establecer que tipo de hallazgos se encuentran en el reporte de las biopsias.
- Determinar características sociodemográficas y clínicas según el resultado obtenido en colposcopia biopsia

5 HIPOTESIS

5.1 HIPOTESIS NULA

La proporción de pacientes con citología exoendocervical reportada como cambios inflamatorios persistentes, que presentan infección por virus del papiloma humano cuando se les realiza estudio con colposcopia biopsia es similar a la encontrada en otros estudios.

5.2 HIPOTESIS ALTERNA

La proporción de pacientes con citología exoendocervical reportada como cambios inflamatorios persistentes, que presentan infección por virus del papiloma humano cuando se les realiza estudio con colposcopia biopsia es diferente a la encontrada en otros estudios.

6. METODOLOGIA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo de corte transversal

6.2 POBLACION OBJETO

Pacientes mayores de 14 años, con diagnóstico por citología exoendocervical de cambios inflamatorios persistentes, que consulten al centro de patología cérvicouterina del hospital Susana López de Valencia de la ciudad de Popayán, entre Enero y Diciembre de 2010.

En el centro de patología cérvicouterina del Hospital Susana López de Valencia se atendieron entre enero y diciembre de 2008 en total 895 pacientes, de las cuales 159 fueron referidas por cambios inflamatorios persistentes, el calculo de la prevalencia de este hallazgo es $(159 / 895 = 0.17)$ del 17%.

6.3 POBLACION UNIVERSO

Pacientes que consulten al centro de patología cérvicouterina del hospital Susana López de Valencia.

6.4 MUESTREO

El tipo de muestreo se realizo por conveniencia dada la cantidad de pacientes identificadas, la experiencia diaria de los investigadores en el centro de patología cervico uterina (CPCU) del Hospital Susana López de Valencia en Popayán, sugirió que los casos de citologías remitidas para valoración por cambios inflamatorios persistentes podrían superar lo descrito en las estadísticas propias del centro, el insuficiente registro de las pacientes remitidas por cambios inflamatorios persistentes, motivo esta búsqueda. Por lo tanto se tomaron todas las pacientes que llegaron al CPCU con citología reportada como cambios reactivos. Mediante el uso de EPI info se hizo el tamaño muestral tomando un volumen de población de 159 pacientes que fue el mayor número de pacientes con cambios inflamatorios persistentes en la citología que asistió en el año 2008 al CPCU para la realización de colposcopia, la frecuencia esperada hizo relación a la

prevalencia de HPV que es del 14.9%, se asumió un error aceptable del 3 %. En el muestreo por conveniencia se busco captar un mínimo de 43 pacientes tratando de acercarnos en lo posible a un valor cercano al total de la población a evaluada para que los datos tuvieran un mayor nivel de confiabilidad.

Population Survey or Descriptive Study Using Random (Not Cluster) Sampling

Population Size	:	159
Expected Frequency	:	14.90 %
Worst Acceptable	:	3.00 %
Confidence Level		Sample Size
-----		-----
80 %		13
90 %		21
95 %		28
99 %		43
99.9 %		60
99.99 %		73

Change value of Population, Frequency, or Worst Acceptable to recalculate.

7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de sexo femenino

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes menores de edad, que sean mayores de 14 años, con consentimiento informado firmado por acudiente mayor de edad.

Pacientes que acepten participar del estudio mediante la firma de consentimiento informado

Paciente con dos o más citologías reportadas como cambios inflamatorios.

7.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Paciente en quien se diagnostique clínicamente cáncer, por medio de lesión visible.

Paciente que solicite el retiro del estudio.

8. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

A todas las pacientes remitidas al Centro de Patología Cervico Uterina (CPCU) del Hospital Susana López de Valencia (HSLV) en Popayán con diagnóstico citológico de cambios inflamatorios persistentes se le informo sobre la naturaleza del estudio, la perspectiva actual de la infección por virus del papiloma humano y la situación del cáncer de cérvix en Colombia.

Una vez la paciente acepto formar parte del estudio firmo un consentimiento informado para la inclusión en el estudio y se llevo a cabo el diligenciamiento del instrumento diseñado para el estudio.

El instrumento se desarrollo con el fin exclusivo de recolectar la información para este estudio y por lo tanto no se busco un instrumento con validación internacional.

Se evaluó por parte de las tutoras del trabajo Dra. María Piedad Acosta Aragón y Dra. Beatriz Bastidas Sánchez, profesoras de medicina de la facultad de ciencias de la salud de la Universidad del Cauca de acuerdo a las bases clínicas y a la revisión de la literatura realizada para el marco conceptual del trabajo.

Se llevo a cabo el proceso de estandarización y operacionalización de variables descrito, (basándonos en la historia natural del cáncer cérvicouterino, prestando especialmente a los factores de riesgo ampliamente documentados en la literatura, siendo el principal la infección por virus del papiloma humano y los cofactores también descritos.

El diseño del instrumento se hizo en tres partes, la primera para recolectar la información de carácter sociodemográfico. La segunda para recolectar los antecedentes ginecobstétricos y la tercera se dividió en dos partes, la primera consistió en el reporte del diagnostico colposcópico y la segunda el reporte oficial del diagnostico histopatológico (Anexo 1)

La toma de la colposcopia se realizo en todos los casos por la Dra. María Piedad Acosta Aragón ginecóloga titular del CPCU en el HSLV.

Todas las muestras enviadas para análisis histopatológico fueron procesadas en la Compañía de Patólogos del Cauca en la ciudad de Popayán, para efectos de estandarización.

Se desarrollo un instructivo para el diligenciamiento adecuado del instrumento, en caso de que quien debiera diligenciarlo no fuera uno de los investigadores principales y no quedaran dudas sobre la naturaleza de las preguntas. (Anexo 2)

Una vez diligenciado el instrumento y tomada la biopsia se explico a la paciente la ruta de la información, se cito para una cita de revisión de resultados y se le entrego un folleto desarrollado por los investigadores principales con el fin de educar a las pacientes sobre el virus del papiloma humano y el riesgo de cáncer de cérvix (Anexo 3).

Se realizo una capacitación sobre el diligenciamiento del instrumento a todos los residentes de ginecología y obstetricia de la Universidad del Cauca y se estableció un protocolo para estandarizar el proceso de recolección de la información.

9. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 14, las variables cuantitativas de razón se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

Las variables nominales por medio de proporción expresada en términos de porcentajes y cruce de variables.

Los resultados que buscamos fueron:

- Diagnósticos histopatológicos según frecuencia, principalmente cambios asociados a infección por virus del papiloma humano, NIC o superior.
- Caracterización sociodemográfica de las pacientes con citología reportada como cambios inflamatorios persistentes.
- Caracterización de la historia gineco - obstétrica de las pacientes.

10. CONSIDERACIONES Y AVAL ETICO

El virus del papiloma humano, establecido como una enfermedad de transmisión sexual ha sido catalogado como una de las grandes epidemias del siglo XX, cada año se diagnostican 466000 nuevos casos de cáncer cérvicouterino en el mundo (según los datos de la Organización Mundial de la Salud) y se ha establecido que 231000 mujeres mueren al año a causa de esta enfermedad, de estas, se estima que el 80% se presentan en los países en vías de desarrollo; la citología es un método tamiz económico para captar a estas pacientes en forma temprana y evitar que la patología pase a ser de alto costo. Una vez con el reporte citológico de cambios reactivos se pretende determinar la prevalencia de HPV mediante la colposcopia-biopsia de cuello uterino y así lograr la caracterización epidemiológica de las pacientes: El proceso administrativo fue el siguiente:

1. Al elegir la problemática que más nos llamó la atención se realiza la exposición y justificación del tema ante el Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Cauca, después de la aprobación continuamos con el desarrollo del anteproyecto, apoyados por el Departamento de Medicina Social Y Salud Familiar de La Universidad del Cauca, se fija la metodología para acercarnos a nuestro objetivo.
2. Se coordina con el HSLV, y la oficina de Subdirección científica el Aval para la realización del estudio en dicha institución obteniendo su autorización.
3. Se presenta el proyecto ante la Vicerrectoria de Investigaciones de la Universidad del Cauca y se solicita el Aval ético para el desarrollo de la investigación en vista de que el HSLV no cuenta con un comité de ética para dichos efectos.
3. Posteriormente se realizan capacitaciones al personal de salud que favorezcan el correcto diligenciamiento de los instrumentos.
4. Se llevo a cabo la prueba piloto para verificar la factibilidad del diligenciamiento del instrumento, evaluar fallas en el diseño del mismo y establecer los correctivos necesarios.
5. Una vez evaluado el instrumento y estandarizados los procesos de toma y análisis de las muestras se lleva a cabo el desarrollo de la investigación.

10.1 AVAL ÉTICO

Los investigadores principales EDWIN ROSENBERG GUZMAN DIAZ y JUAN SEBASTIAN SANDOVAL ESTRADA, médicos y cirujanos de la Universidad del Cauca. En calidad de residentes del programa de Ginecología y Obstetricia de la Universidad del Cauca en Popayán, Colombia, las tutoras a cargo Dra. MARIA PIEDAD ACOSTA ARAGÓN y Dra. Beatriz Bastidas Sánchez y el jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia Dr. JOSE ENRIQUE CHAGÜENDO GARCIA.

Garantizamos que todas las pacientes se incluirán en el estudio tras ser informadas y previa firma del consentimiento informado para participar del mismo como sujetos de investigación.

El aval ético fue emitido por el comité de ética de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Cauca, en vista de que el Hospital Susana López de Valencia, sitio donde se llevo a cabo la investigación no cuenta con comité para este fin.

La investigación busca profundizar en el conocimiento científico destinado a mejorar la calidad de la salud de la población caucana, como parte de la proyección social de la Universidad del Cauca y la formación científica sobre un tema cuya relevancia a nivel mundial ha sido ampliamente sustentada.

En caso de que el estudio atente contra alguno de los principios básicos y fundamentales o se vulneren los derechos del paciente, se suspenderá la investigación; los investigadores, residentes de ginecología y obstetricia, garantizan la confidencialidad de la información y serán responsables de custodiar el archivo hasta finalizar la investigación.

10.2 AVALES

Aval Hospital Susana López de Valencia (Anexo 4)

Aval Comité de ética vicerrectoría de investigaciones (Anexo 5)

10.3 FUNDAMENTACIÓN LEGAL

Se tuvo en cuenta las normativas bioéticas internacionales vigentes como son el código de Núremberg, la declaración de Helsinki y el reporte de Belmont. De esta forma, cumpliremos con reglas básicas al realizar una investigación con seres humanos.

10.4 NORMATIVIDAD NACIONAL

Resolución 008430 de 1993, que establece los aspectos éticos a tener en cuenta en estudios de carácter biomédico así como lo referente a los aspectos legales del consentimiento informado.

Normas referentes al respeto de la confidencialidad y custodia de los datos obtenidos en esta investigación. Ley 23 de 1981 Decreto Ley 3380 de 1981, Código penal Colombiano que resguarda el secreto profesional.

Las anteriores normas referidas a la ética en la investigación científica amparan y protegen los principios universales de la ética en la investigación científica en este caso los principios de Beneficencia, Autonomía y no Maleficencia.

11. RESULTADOS (ARTICULO)



12. DISCUSIÓN

Dentro de este análisis el 56.9% de las citologías reportadas como cambios inflamatorios persistentes se correlacionaron con un hallazgo histopatológico positivo para VPH.

En 2 casos que corresponden al 3.9% de las pacientes el diagnóstico patológico fue de NIC 1, inferior a lo descrito en el estudio de Buthia y colaboradores, quienes encontraron cerca de 16% de lesiones por NIC en las pacientes con citología inflamatoria.¹⁰ y en el de Dasari y colaboradores donde encontraron 19.1% de lesiones pre malignas.⁹

En los estudios anteriormente citados solo se evaluó la presencia de lesiones pre malignas, a diferencia del nuestro, donde decidimos analizar la presencia de VPH como causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cérvix, creemos que es prudente evaluar etapas más tempranas de la enfermedad.

El porcentaje de biopsias positivas para VPH en pacientes con citología inflamatoria en nuestro grupo es más alto Incluso que el descrito en el estudio de Seckin y colaboradores (22.7%) que incluye una gran población con lesiones que comprenden hasta Carcinoma in situ.⁷

Sin embargo nuestros resultados muestran mayor similitud con los del grupo de Gaitán y colaboradores, quienes describen una prevalencia del 42% para Neoplasia intracervical de bajo y alto grado.⁸

Parece existir una correlación entre la persistencia de los cambios inflamatorios en la CCU y la presencia de infección por virus del papiloma humano, como se planteo desde la concepción del estudio.

Dentro de la historia ginecobstétrica, se busco identificar la relación entre la citología inflamatoria y los co factores descritos en la literatura para el desarrollo de cáncer de cérvix, pese a que los resultados no fueron estadísticamente significativos, parece observarse un mayor uso de anticonceptivos orales e inyectables entre las pacientes con biopsia positiva para VPH de acuerdo a lo descrito en el análisis de la IARC.²⁹

Dentro de nuestro estudio no se encontró mayor exposición al humo de tabaco en el grupo de pacientes con biopsia positiva para VPH.

Se observó que en el grupo de pacientes con biopsia positiva para VPH, hubo un mayor número de pacientes con dos o más compañeros sexuales comparado con el grupo de pacientes con biopsia negativa para VPH.

Sin embargo, pese a que se observaron estas distribuciones los resultados son similares a la caracterización que en este mismo sentido se hizo en el estudio de Gaitan y colaboradores,⁸ donde no hubo significancia estadística para ninguno de los co factores descritos en la literatura para infección por VPH y desarrollo de cáncer de cérvix.

En el contexto actual, las diferentes sociedades médicas sugieren el cribado para infección por VPH con CCU y ADN para VPH cada 3 años^{25,26} a partir de los 33 años, puesto que se entiende que la prevalencia del virus habrá disminuido a partir de esta edad y aquellas pacientes positivas para ADN de VPH tendrán un riesgo mayor de desarrollar lesiones pre malignas o cáncer.

Las guías de manejo de patología cervical consideran que el cribado en el grupo comprendido entre los 21 y los 33 años debe hacerse con CCU únicamente,^{25,26} puesto que en este rango de edades es donde se espera la prevalencia más alta de virus del papiloma humano, luego entonces, una vez el pico de prevalencia se ha resuelto debe vigilarse la persistencia del virus que para entonces ya debería haberse aclarado y vigilar la posibilidad de progresión.³⁰

Sin embargo, la implementación de estas medidas en países en vías de desarrollo representa un obstáculo importante, no solamente por los altos costos que representa aplicar las pruebas para ADN de VPH, como mostro el estudio de Sankaranarayanan y colaboradores²⁸; si no también por la dificultad para conseguir establecer programas de cribado y seguimiento organizados, dadas las particulares características de estos países, como la dispersión de la población, el difícil acceso geográfico a los servicios de salud y los presupuestos limitados para ello.

Esto se manifiesta, teniendo en cuenta que el estudio se realizó en un centro de referencia especializado de un hospital de nivel II en una ciudad capital, en que el 68% de las pacientes enroladas fueron provenientes del área urbana y solo se identificaron pacientes de 5 municipios en un departamento que cuenta con 39 poblaciones.

La vacunación contra el VPH aparece como una herramienta esperanzadora, sin embargo hasta el momento no es accesible a toda la población, no esta dentro de los planes de vacunación obligatorios y no esta clara la duración de la cobertura proporcionada.

Por otra parte, la aceptación de la vacuna por el núcleo familiar aún no es total, teniendo en cuenta que se debe administrar a niñas en su pubertad este se considera un asunto crítico.

El estudio de Wiesner y colaboradores realizado en varias ciudades de Colombia, mostro opiniones divididas, la preocupación de los padres por el inicio temprano de la actividad sexual y los riesgos que podría traer consigo la vacuna como obstáculos para utilizar la vacuna.³¹

Existe un acuerdo respecto a la necesidad de voluntad política como motor para la puesta en marcha de los programas de detección temprana del cáncer de cérvix.⁵ En países de mediano y bajo ingreso, esta parece ser la mayor carencia.

El mismo grupo del Instituto nacional de cancerología, encabezado por Wiesner y colaboradores, quiso analizar la perspectiva de los actores del sistema de salud respecto a los programas de cribado para CC en Colombia, los alarmantes resultados muestran que el personal encargado de administrar estos programas no tiene clara la concepción del cáncer cérvicouterina como un problema prioritario en salud publica, por ello el seguimiento no es adecuado, la asignación de recursos es insuficiente y sobre todo no existe un orden sobre la dirección que debe llevar el sistema de cribado.³²

La realidad nacional en cuanto a programas de detección temprana de cáncer de cérvix no es favorable y muestra como todos los elementos descritos a lo largo de este trabajo por las distintas instituciones regentes de salud en el mundo, fallan simultáneamente. El grupo del Instituto nacional de cancerología a cargo de Wiesner y colaboradores publico un trabajo en 2010 donde estiman que el 27% de las mujeres con lesiones de alto grado o invasoras no culminaron el proceso hasta la fase de tratamiento atribuyendo esto a razones culturales relacionadas con la frecuente asociación de cáncer y muerte. A razones técnicas relacionadas con el procesamiento y lectura de las citologías y a razones administrativas dependiente de la orientación financiera del sistema de salud Colombiano.³³

Esta última dificultad ya había sido evidenciada en un artículo publicado en 2009 por el mismo grupo, en él se demostró que aquellas pacientes sometidas a citología cérvico uterina tenían un menor riesgo de padecer cáncer invasor de cérvix, algo que parece obvio, lo que no debería serlo es que la cobertura de los sistemas de cribado difiera entre uno y otro departamento regidos por una misma legislación sanitaria.³⁴

De esta manera, es poco probable que antes de 40 años tengamos una cohorte que muestre los resultados de implementar estas medidas, por ello mientras son adoptadas las políticas sanitarias necesarias, el cribado para virus del papiloma humano debe ser el objetivo fundamental de nuestros esfuerzos para disminuir la mortalidad asociada al cáncer de cérvix.

En ese contexto es factible afirmar que la CCU como método de cribado está lejos de desaparecer dentro de los programas para la detección temprana del cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo, donde es el recurso más efectivo disponible.

Por ello deben revisarse de manera exhaustiva vacíos como el de los cambios inflamatorios en la citología que puedan retrasar el diagnóstico oportuno de la infección por VPH y conducir a un caso más de mortalidad en el vergonzoso rubro de la producida por el cáncer de cérvix.

13. CONCLUSIONES

Un alto porcentaje de las citologías reportadas como cambios inflamatorios persistentes se relaciona con infección por VPH en el análisis histopatológico.

La citología reportada como cambios inflamatorios persistentes, se relaciona en un porcentaje importante con infección por VPH a nivel cervical en el grupo de pacientes mayores de 30 años. Estas pacientes podrían beneficiarse de estudio histopatológico dado que son la categoría en la que se enfocan las estrategias de cribado actualmente.

Se observó un mayor número de compañeros sexuales en las pacientes con biopsia positiva para VPH, así como un mayor número de usuarias de anticonceptivos orales e inyectables en ese mismo grupo.

La citología cérvicouterina es una herramienta útil en los programas de cribado para detección temprana del cáncer de cérvix en los países en vías de desarrollo, concomitantemente debe contarse con un sistema bien desarrollado, desde el punto de vista técnico, político y administrativo para garantizar el éxito de un programa de cribado.

13.1 RECOMENDACIONES

Las conclusiones parecen estar de acuerdo con nuestra propuesta de que los cambios inflamatorios persistentes se asocian con infección por Virus del Papiloma Humano, sería conveniente realizar este análisis de forma que permita agrupar a todas las pacientes del departamento para poder analizar a fondo dicha relación.

Consideramos que es prudente recomendar en pacientes mayores de 30 años con citología reportada como cambios inflamatorios de manera persistente evaluar colposcopicamente.

14.ANEXOS

14.1 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

PREVALENCIA DE AISLAMIENTO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COLPOSCOPIA BIOPSIA DE PACIENTES CON CITOLOGIA REPORTADA COMO CAMBIOS REACTIVOS PERSISTENTES EN EL CENTRO DE PATOLOGIA CERVICO UTERINA EN POPAYÁN, ENTRE MARZO DE 2011 Y JUNIO DE 2012
HISTORIA SOCIODEMOGRÁFICA

1. Historia clínica:			2. Edad:			
3. Procedencia		Municipio		Departamento		
Área rural		Área Urbana				
4. Raza		Blanca	Negra	Indígena	Mestiza	
5. Estrato	Uno	Dos	Tres	Cuatro	Cinco	Seis
6. Nivel educativo		Primaria	Secundaria	Tecnológico	Profesional	
7. Estado civil	Soltera	U. libre	Casada	Divorciada	Viuda	Separada

HISTORIA GINECO OBSTÉTRICA

8. Menarca		Edad primera menstruación			
9. Sexarca		Edad primera relación sexual			
10. Embarazos		11. Partos	12. Abortos	13. Cesáreas	
14. Uso método anticonceptivo	si	no	Cuál?		
15. Número de compañeros sexuales					
16. Ha padecido enfermedades de transmisión sexual?		si	no	Cuál?	
17. Ha tenido relaciones sexuales en estado de embriaguez?			si	no	
18. Ha estado expuesta al humo del cigarrillo?			si	no	
19. Número de citologías reportadas como cambios inflamatorios					

COLPOSCOPIA

20. Hallazgos colposcopia

BIOPSIA

21. Resultado biopsia

Instrumento diligenciado por: _____.

14.2 ANEXO 2. INSTRUCTIVO PARA DILIGENCIAMIENTO DEL INSTRUMENTO

INSTRUCTIVO PARA DILIGENCIAR EL INSTRUMENTO

(LEA CUIDADOSAMENTE LAS SIGUIENTES INSTRUCCIONES ANTES DE CONSIGNAR LA INFORMACIÓN REQUERIDA POR EL INSTRUMENTO)

1. HISTORIA CLÍNICA Anote claramente el número del documento de identidad.
2. EDAD Anote claramente la edad **cumplida** en años de la paciente.
3. PROCEDENCIA Anote el municipio y el departamento de procedencia de la paciente, además marque con una X si la paciente ha fijado su residencia durante el último año en el área rural del municipio (vereda, corregimiento, caserío), en la casilla denominada urbano marque con una X si la paciente reside en el área urbana del municipio (ciudad, cabecera municipal).
4. RAZA Marque con una X la raza a la que pertenece la paciente
5. ESTRATO SOCIOECONÓMICO Marque con una X el estrato socioeconómico donde está ubicado la vivienda de la paciente dentro del municipio de residencia.
6. NIVEL EDUCATIVO Marque con una X el nivel educativo del último año cursado completo por la paciente bien sea, básica primaria, secundaria, tecnológica, profesional o ninguna
7. ESTADO CIVIL Marque con una X el estado civil de la paciente sea soltera, casada, divorciada, unión libre, separada, viuda.
8. MENARCA: Escriba a qué edad tuvo su primera menstruación la paciente
9. EDAD INICIO DE RELACIONES SEXUALES Escriba a qué edad inicio las relaciones sexuales
10. GRAVIDEZ Escriba cuantos embarazos ha tenido la paciente, independientemente de su desenlace obstétrico.
11. PARTOS Escriba cuantos embarazos de la paciente han finalizado en parto vaginal.
12. CESÁREAS Escriba cuantas embarazos de la paciente han debido evacuarse por cesárea.
13. ABORTOS Escriba cuantos embarazos de la paciente han finalizado en aborto.
14. UTILIZACIÓN Y TIPO DE METODO ANTICONCEPTIVO Escriba cual método anticonceptivo ha utilizado y por cuánto tiempo.
15. NÚMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES Escriba con cuantas personas ha tenido relaciones sexuales (DEFINIDA COMO EL ACTO SEXUAL CON PENETRACIÓN) .
16. PADECIMIENTO ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL Marque con una X si ha tenido alguna enfermedad de transmisión sexual y escriba cual
17. RELACIONES BAJO ESTADO DE EMBRIAGUEZ: Marque con una x si ha tenido relaciones sexuales bajo el estado de embriaguez
18. EXPOSICION AL HUMO DEL CIGARRILLO: Marque con una X si la paciente fuma o si ha estado expuesta al humo del cigarrillo
19. NUMERO DE CITOLOGIAS REPORTADAS COMO CAMBIOS INFLAMATORIOS Escriba el número de citologías reportadas como cambios inflamatorios.
20. HALLAZGOS DESCRITOS EN COLPOSCOPIA Escriba los hallazgos descritos en el reporte de la colposcopia
21. RESULTADO BIOPSIA Escriba los hallazgos histopatológicos descritos en la biopsia
22. DILIGENCIADO POR Anote el nombre completo de la persona que diligencio el formato.

14.3 ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE COLPOSCOPIA - BIOPSIA Y APLICACIÓN DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN



PREVALENCIA DE AISLAMIENTO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COLPOSCOPIA BIOPSIA DE PACIENTES CON CITOLOGIA REPORTADA COMO CAMBIOS REACTIVOS PERSISTENTES EN EL CENTRO DE PATOLOGIA CERVICO UTERINA EN POPAYÁN, ENTRE MARZO 1 DE 2011 Y JUNIO 30 DE 2012

El presente consentimiento la invita a participar del proyecto de investigación “Prevalencia de aislamiento de virus del papiloma humano en colposcopia biopsia de pacientes con citología reportada como cambios reactivos persistentes en el centro de patología cervico uterina en Popayán, entre marzo 1 de 2011 y junio 30 de 2012”.

Los investigadores principales Edwin Rosemberg Guzmán Díaz y Juan Sebastián Sandoval Estrada, residentes de ginecología y obstetricia de la Universidad del Cauca, bajo la tutoría científica de la doctora María Piedad Acosta Aragón, Ginecóloga y Obstetra y la tutoría metodológica de la doctora Beatriz Bastidas Sánchez, epidemióloga docentes de la Universidad del Cauca, serán los responsables de esta investigación. Este estudio se llevara a cabo como esta descrito en el titulo, entre marzo de 2011 y junio 30 de 2012, en el centro de patología cervico uterina del hospital Susana López de Valencia de la ciudad de Popayán, como parte del requisito académico de la especialización en Ginecología y Obstetricia que cursan Edwin Rosemberg Guzmán Díaz y Juan Sebastián Sandoval Estrada.

El propósito de la investigación es establecer la prevalencia de virus del papiloma humano en pacientes con citologías reportadas como cambios reactivos persistentes.

El Beneficio de ser sometida a este procedimiento, es la posibilidad de acceder a una prueba diagnóstica avanzada para cáncer de cuello uterino o patologías pre neoplásicas y ser conducida de inmediato al procedimiento terapéutico más apropiado de encontrarse patología alguna.

Se le informa claramente que los datos obtenidos en esta investigación solo serán utilizados para los fines pertinentes de la misma, los datos serán recopilados, procesados y condensados por los doctores Edwin RosembergGuzmanDiaz y Juan Sebastián Sandoval Estrada identificado con cedula 10.297.835 de Popayán. Se respetara su derecho a la intimidad como persona y sujeto de investigación; solo se obtendrá de la colposcopia biopsia y de el instrumento de recolección de información los resultados necesarios para la sistematización de la información y no se utilizaran su nombre, ni su número de identificación para las etapas posteriores de la investigación.

Someterse a colposcopia biopsia, no implica riesgos que comprometan la seguridad del paciente o la vida, solo el riesgo de sangrado previsto en este tipo de procedimiento. Además estará cubierta de manera profiláctica con antibiótico para prevenir cualquier posibilidad de infección y se le administrara anti inflamatorio para controlar el dolor, de presentarse este.

He recibido información clara y suficiente y de manera libre y voluntaria firmo este consentimiento para aceptar la toma de colposcopia – biopsia, responder a las preguntas del cuestionario y participar de este estudio.

Nombre de la paciente _____
Identificación_____ Firma _____

De tratarse de un menor de edad, favor firmar por testigo.

Nombre del testigo _____ Parentesco _____
Identificación _____ Firma _____

Nombre del Médico _____ Firma _____

Se firma en Popayán, a los ____ días, del mes de _____ del año 20__.

14.4 ANEXO 4. AVAL HOSPITAL SUSANA LÓPEZ DE VALENCIA



Misión: Nos distinguimos por brindar los mejores servicios de atención en salud como una contribución al bienestar y la vida de las comunidades, con talento humano comprometido, tecnología adecuada, espacios amigables en alianza con entidades educativas, porque por la Salud ¡TOD@S SOMOS SUSANA!



REPÚBLICA DE COLOMBIA
Departamento del Cauca

Popayán, 21 de septiembre de 2010

Doctor
JUAN SEBASTIAN SANDOVAL ESTRADA
Residente II Año Ginecología y Obstetricia
Ciudad

Reciba un cordial saludo,

Mediante la presente me permito informarle que ha sido aprobada la realización del trabajo de Investigación: PREVALENCIA DE AISLAMIENTO DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COLPOSCOPIA BIOPSIA DE PACIENTES CON CITOLOGIA REPORTADA COMO CAMBIOS REACTIVOS PERSISTENTES EN EL CENTRO DE PATOLOGIA CERVICO UTERINA EN POPAYAN, ENTRE EL 01 DE JULIO DE 2010 Y JUNIO 30 DE 2011.

Una vez terminada la Investigación, comedidamente les solicito hacer entrega y presentación a nuestra Institución de sus resultados.

Atentamente,

DIEGO FERNANDO ZAMBRANO VALVERDE
Subdirector Científico

**14.5 ANEXO 5. AVAL VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES UNIVERSIDAD
DEL CAUCA**



Universidad
del Cauca

6-1.25/1589

Popayán, 26 de agosto de 2011

Doctora
María Piedad Acosta Aragón
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad Ciencias de la Salud
Universidad del Cauca
Ciudad

Asunto: Aval ético proyecto

Cordial Saludo.

Me permito informarle que el Comité de Ética para la Investigación Científica en sesión del 26 de agosto de 2011, estudió el proyecto *"Prevalencia de aislamiento de virus del papiloma humano en colposcopia biopsia de pacientes con citología reportada como cambios reactivos persistentes en el Centro de Patología Cérvico Uterino de Popayán entre junio de 2010 y 31 de mayo de 2011"* y atendiendo las normas de carácter nacional e internacional que rigen la ética en la investigación científica, le dio el correspondiente aval.

Universitariamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Franklin Fajardo Sandoval', written over a horizontal line.

Franklin Fajardo Sandoval
Presidente Comité de Ética

14.6 ANEXO 6. FOLLETO INFORMATIVO

CÁNCER DE CÉRVIX & VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Cada año 231000 mujeres mueren en el mundo a causa del cáncer de cuello uterino

80% de estas mujeres viven en países en vías en desarrollo

El principal factor de causalidad en relación con el cáncer de cérvix, es el virus del papiloma humano, una enfermedad de transmisión sexual.

El cáncer de cérvix es completamente asintomático hasta los estadios finales de la enfermedad.

El tratamiento para el cáncer de cérvix es completamente curativo si la enfermedad se detecta oportunamente.

La citología anual logra tasas acumulativas de prevención del cáncer de cérvix del 90 a 93%.

La citología, la colposcopia y la biopsia, son procedimientos con baja tasa de complicaciones, se realizan en el consultorio y no interfieren con su vida sexual.



Cáncer de Cérvix



Dr. Edwin Gramés (3127399776)
Dr. Juan Sebastián Sandoval (3146193073)
Residentes Ginecología y Obstetricia

*El tratamiento del cáncer de cérvix, esta en nuestras manos y en su oportuna asistencia a los servicios de salud.
Permítanos ayudar a controlar el avance de esta enfermedad en el mundo, es sencillo, es económico y sobre todo es posible.
Ayúdenos a divulgar esta información, una invitación a otra mujer, es una oportunidad para salvar una vida.*

Cáncer de Cérvix

El Cáncer de cérvix es un problema de salud pública, por la gran mortalidad que genera en el mundo.

Diferentes estrategias se han diseñado para frenar su progresión.

La más importante es la citología cervico uterina, con ella podemos identificar la enfermedad en etapas tempranas, antes de que el virus del papiloma humano (agente causal de la enfermedad) se convierta en cáncer.

Usted como paciente, es personaje principal en la lucha sin cuartel que libramos.

Contra esta enfermedad, su juiciosa asistencia para la realización de sus exámenes y sus controles, son vitales para alcanzar nuestro objetivo de erradicar esta enfermedad.

Ayúdenos a lograrlo, siendo un vehículo de información para sus familiares y conocidas.

La citología, la colposcopia y la biopsia, son nuestras herramientas para diagnosticar esta enfermedad.

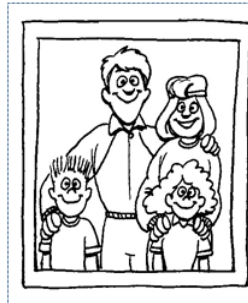
No son peligrosas, el riesgo de complicaciones es muy bajo y su realización oportuna, nos permite ofrecerle un tratamiento curativo.

No interfieren con su deseo sexual o con la posibilidad de disfrutar de este importante aspecto de su vida.

Y por encima de todo, nos permiten ofrecerle la posibilidad de disfrutar de su vida, muchos

años más.

Ayúdenos a hacer de su vida, una vida más larga y sobre todo una vida mejor.



15.REFERENCIAS

1. Jemal A. Bray F. Center M. Ferlay J. Ward W. Forman D. Global cancer statistics. CA A cancer journal for clinicians 2011; 61: 69-90.
2. Parkin M. Global cancer statistics in the year 2000. Lancet Oncology 2011; 2: 533-43.
3. Sankaranarayanan R. Madhukar A. Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle – income developing countries. Bulletin of the world health organization, 2001: 79: 954-962.
4. Cervical cancer screening in developing countries. Report of a WHO consultation. World health organization 2002.
5. Pollack A.E. Balkin M.S. Denny L. Cervical cancer: A Call for political will. International journal of gynecology and obstetrics 2006; 94, 333 – 342.
6. Eckert L. Koutsky L Kiviat N. Krone M. Stevens C. Eschenbach D. The inflammatory Papanicolau Smear: What does it mean? Obstetrics &Gynaecology 1995; 86: 360-6.
7. Seckin N.C Turhan N.Ö. Ozmen S. Ersan F. Avsar F. Üstün H. Routine colposcopic evaluation of patients with inflammatory cellular changes on pap smear. International Journal of Gynecology & Obstetrics 1997; 59: 25 – 29
8. Gaitan H. Rubio J. Eslava J. Asociación de la Citología Cervicovaginal Inflamatoria con la Lesión Intraepitelial Cervical en Pacientes de una Clínica de Salud Sexual y Reproductiva en Bogotá, Colombia 1999- 2003 publicado en la revista de salud publica Revista de Salud pública.2004; (3):253-269
9. Dasari P. Rajathi S. Kumar S. Colposcopic evaluation of cervix with persistent inflammatory pap smear, a prospective analytical study. Cytojournal 2010; 7: 16

10. Bhutia K. Puri M. Gami N. Aggarwal K. Trivedi SS. Persistent inflammation on pap smear: does it warrant evaluation. *Indian journal of cancer* 2011; 48: 2.
11. Walboomers J. Jacobs M. Manos M. Bosch X. Kummer A. Shah K. Snijders P. Peto J. Meijer C. Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *Journal of pathology* 1999; 189: 12 - 19
12. Solomon D. Davey D. Kurman R. Moriarty A. O Connor D. Prey M. Raab S. Sherman M. Wilbur D. Wright T. Young N. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *Journal of the American Medical Association* 2002; 287: 2114 -2119.
13. The Millenium Development Goals Report 2011. United Nations, New York 2011.
14. World development report 2012. Gender equality and development. The international bank for reconstruction and development / The world bank 2011.
15. Almonte M. Albero G. Molano M. Carcamo C. Garcia P. Perez G. Risk factors for human papillomavirus exposure and co factors for cervical cancer in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008; 26S: I16 – I36.
16. Vaccarella S. Herrero R. Snijders P. Dai M. Thomas J. Hieu N. Ferreccio C. Matos E. Posso H. De Sanjose S. Shin H. Sukvirach S. Lazcano Ponce E. Muñoz N. Meijer C. Franceschi S. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys. *International journal of epidemiology* 2008; 37: 536 – 546.
17. Arbyn M. Bergeron C. Klinkhamer P. Martin Hirsch P Siebers A. Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology. A systematic review and Meta – analysis. *Obstetrics & Gynecology* 2008; 111: 167 – 77.

18. Wright T. Massad S. Dunton C. Spitzer M Wilkinson E. Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American journal of obstetrics & gynecology* 2007; 197 (4): 340 – 5
19. Feldman S. Making sense of the new cervical – cancer screening guidelines. *New England Journal of Medicine* 2011; 365 (23): 2145 – 7.
20. Naucler P. Ryd W. Törnberg S. Strand A. Wadell G. Elfgrén K. Rádberg T. Strander B. Johansson B. Forslund O Hansson B. Rylander E. Dillner J. Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 1589 – 97.
21. Katki H. Kinney W. Fetterman B. Lorey T. Poitras N. Cheung L. Demuth F. Schiffman M. Wacholder S. Castle P. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology: a population- based study in routine clinical practice. *Lancet Oncology* 2011; 12: 663 – 72.
22. Rijkaart D. Berkhof J. Rozendaal L. Van Kemenade F. Bulkman N. Heideman D. Kenter G. Cuzick J. Snijders P. Meijer C. Human papillomavirus testing for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: Final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncology* 2012; 13: 78 – 88.
23. Coseo S. Rodriguez A. Burk R. Hildesheim A. Herrero R. Wacholder S. Hutchinson M. Schiffman M. Longitudinal analysis of carcinogenic human papillomavirus infection and associated cytologic abnormalities in the Guanacaste natural history study: looking ahead to contesting. *The journal of infectious diseases* 2012; 205: 498 – 505.
24. Van Rosmalen J. De Kok IMCM. Van Ballegooijen M. Cost effectiveness of cervical cancer screening: cytology versus human papillomavirus DNA testing. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2012; 119: 699 – 709.

25. Moyer V. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156: 880 – 891
26. Saslow D. Solomon D. Lawson H. Killackey M. Kulasingam S. Cain J. Garcia F. Moriarty A. Waxman A. Wilbur D. Wentzensen N. Downs L. Spitzer M. Moscicki A. Franco E. Stoler M. Schiffman M. Castle P. Myers E. American cancer society, American society for colposcopy and cervical pathology, and American society for clinical pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. CA. *A Cancer journal for Clinicians* 2012; 00:000:000.
27. Lewis. Merle J. Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Organización Panamericana de la Salud. Washington 2004.
28. Sankaranarayanan R. Nene B. Shastri S. Jayant K. Muwonge R. Budukh A. Hingmire S. Malvi S. Thorat R. Kothari A. Chinoy R. Kelkar R. Kane S. Desai S. Keskar V. Rajeshwarkar R. Panse N. Com B. Dinshaw K. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *New England Journal of Medicine* 2009; 360: 1385-94.
29. Moreno V. Bosch F. Muñoz N. Meijer C. Shah K. Walboomers J. Herrero R. Franceschi S. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case – control study. *Lancet*. 2002; 359: 1085 – 192.
30. Woodman C. Collins S. Winter H. Bailey A. Ellis J. Prior P. Yates M. Rollason T. Young L. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831 – 36
31. Wiesner C. Piñeros M. Trujillo L.M. Cortés C. Ardila J. Aceptabilidad de la vacuna contra el Virus Papiloma Humano en padres de adolescentes, en Colombia. *Revista de salud publica*. 2010; 12(6): 961- 973.

32. Wiesner C. Murillo R. Piñeros M. Tovar Murillo S. Cendales R. Gutierrez M. Control del cáncer cervicouterino en Colombia: la perspectiva de los actores del sistema de salud. *Revista Panamericana de Salud publica* 2009; 25 (1)
33. Wiesner C. Cendales R. Murillo R. Piñeros M. Tovar S. Seguimiento de mujeres con anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia. *Revista de salud pública* 2010; 12(1): 1-13.
34. Murillo R. Cendales R. Wiesner C. Piñeros M. Tovar S. Efectividad de la citología cérvico – uterina para la detección temprana del cáncer de cuello uterino en el marco del sistema de salud de Colombia. *Biomedica* 2009; 29: 354 -61.