



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

**Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepiteliales y
carcinomas de cuello uterino, en el Servicio de Anatomía Patológica del
Hospital Central de la Policía del Perú 2018-2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica

AUTOR

Gordillo De La Fuente, Hellen Johanna

(ORCID: 0000-0002-4080-5001)

ASESOR

Rojas Neyra, Johanna Lizbeth

(ORCID: 0000-0002-2273-1512)

Lima, Perú

2023

Metadatos Complementarios

Datos del autor

Gordillo De La Fuente, Hellen Johanna

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 70484103

Datos del asesor

Rojas Neyra, Johanna Lizbeth

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 42136354

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Palomino Portilla, Eugenio Americo

DNI: 22308486

Orcid: 0000-0003-0525-2402

SECRETARIO: Pachas Peña, Melchor Carlos

DNI: 21790997

Orcid: 0000-0002-4633-4618

VOCAL: Yabar Berrocal, Herbert Alejandro

DNI: 08784042

Orcid: 0000-0003-2394-0575

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.01.09

Código del Programa: 912029

ÍNDICE

I.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
1.1.	Descripción de la realidad problemática.....	6
1.2.	Formulación del problema:	7
1.3.	Objetivos:	7
1.3.1.	Objetivo general:.....	7
1.3.2.	Objetivos específicos:.....	7
1.4.	Justificación del estudio	8
1.5.	Delimitación	8
1.6.	Viabilidad.....	9
II.	MARCO TEÓRICO:.....	10
2.1.	Antecedentes	10
2.1.1.	Internacionales.....	10
2.1.2.	Nacionales	12
2.1.3.	Locales	13
2.2.	Bases teóricas.....	16
2.2.1.	Citología Cervical	16
2.2.1.1.	Epidemiología.....	17
2.2.1.2.	Procedimiento	17
2.2.1.3.	Sistema Bethesda	22
2.2.1.4.	Confiableidad	31
2.2.2.	Biopsia de cérvix.....	33
2.2.2.1.	Importancia	33
2.2.2.2.	Tipos de Biopsias de cérvix.....	34
2.2.2.3.	Repaso anatómico.....	35
2.2.2.4.	Procedimiento de toma de muestra	35
2.2.2.5.	Flujograma diagnóstico en citología cervicovaginal.....	39
2.2.2.6.	Lectura en láminas de Papanicolau.....	40
2.3.	Definiciones conceptuales	41

2.4.	Hipótesis.....	43
2.4.1.	Hipótesis general.....	43
III.	METODOLOGÍA:.....	44
3.1.	Tipo de estudio.....	44
3.2.	Diseño de investigación.....	44
3.3.	Población y muestra.....	44
3.3.1.	Tamaño de la muestra.....	45
3.3.2.	Selección de la muestra.....	45
3.4.	Operacionalización de variables.....	46
3.5.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	47
3.6.	Procesamiento y plan de análisis de datos	47
3.7.	Aspectos éticos.....	48
IV.	RECURSOS Y CRONOGRAMA.....	49
4.1.	Recursos	49
4.2.	Cronograma.....	49
4.3.	Presupuesto	50
V.	ANEXOS.....	51
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
VII.	ANEXOS	55

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la realidad problemática

El cáncer de cuello uterino sigue siendo un problema de diagnóstico temprano, de acuerdo al Globocan 2020 (1) en relación a enfermedades neoplásicas, la tasa de mortalidad en Latinoamérica es 3 veces mayor que en Norteamérica. En el Perú el cáncer de cuello uterino posee la segunda tasa de incidencia y mortalidad en mujeres; registrándose 25,7 muertes por 100 000 mujeres adultas, obteniendo así la tasa más alta de mortalidad en mujeres a partir de los 30 años.

Es entonces importante el diagnóstico precoz de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) y de alto grado (LIEAG), así como el del carcinoma in situ, para tal caso se cuenta con la prueba de tamizaje para la detección precoz; es decir, el examen de Papanicolaou o citología cervical vaginal, el cual es informado utilizando el Sistema de Bethesda. En el caso de que el Papanicolaou tenga un resultado positivo para lesión intraepitelial escamosa, se suele hacer la toma de la muestra mediante una biopsia o mediante una conización. Estas muestras también llegan al servicio de Anatomía Patológica donde el resultado debería tener concordancia con el descrito por el Papanicolaou; sin embargo, existen casos en donde no hay concordancia entre los resultados de citología y biopsia.

Es por ello que el Colegio Americano de Patología propone la evaluación de la calidad de los laboratorios de citología mediante la correlación citohistológica.

1.2. Formulación del problema:

¿Qué porcentaje de correlación citohistológica habrá en el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía Patológica en el Hospital Central de la Policía del Perú en el período del 2018 al 2020?

1.3. Objetivos:

1.3.1. Objetivo general:

Identificar el porcentaje de correlación en el diagnóstico citohistológico de las lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de la Policía del Perú en el período de 2018 al 2020.

1.3.2. Objetivos específicos:

Determinar el número de casos positivos por citología para lesión escamosa intraepitelial de cérvix y para carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de la Policía del Perú en el período del 2018 al 2020.

Determinar el número de casos positivos por biopsia para lesión escamosa intraepitelial de cérvix y para carcinoma de cuello uterino, con citología positiva previa, en el Hospital Central de la Policía del Perú en el período del 2018 al 2020.

Determinar el número de casos negativos por biopsia para lesión escamosa intraepitelial de cérvix y para carcinoma de cuello uterino, con citología positiva

previa, en el Hospital Central de la Policía del Perú en el período del 2018 al 2020.

1.4. Justificación del estudio

El cáncer de cuello uterino a nivel mundial es la segunda enfermedad mortal con una tasa muy alta de mortalidad en el Perú (1); es por ello que las áreas de citología de los centros hospitalarios deberían ser de óptima calidad para la correcta identificación citológica de las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE), así no existiría sub diagnósticos o sobre diagnósticos.

Es importante mencionar que el uso de tamizaje para el despistaje de lesiones escamosas intraepiteliales tiene un bajo costo en comparación con las biopsias; además, éstas son menos invasivas.

Actualmente, el equipo de Anatomía Patológica del Hospital Central de la Policía no cuenta con un estudio similar actual para la evaluación del área de citología; es por ello la importancia de dicho estudio en nuestro hospital, ya que se reciben muestras para Papanicolaou todos los días, y no solo de pacientes que van por haberseles encontrado alguna lesión en la colposcopia, sino también como tamizaje en mujeres jóvenes cada año.

1.5. Delimitación

Muestras de citología cervical y biopsias de mujeres que se atienden en el Hospital Central de la Policía del Perú o en otro establecimiento de salud ligado a la red policial y cuyas muestras llegan a dicho Hospital, en el periodo de 2018 al 2020.

1.6. Viabilidad

El Servicio de Anatomía Patológica ha autorizado la realización del estudio con permiso del director; también se cuenta con el apoyo del personal, así como las facilidades en la recaudación de los datos por contar con los archivos de todas las citologías y biopsias que llegan al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de la Policía del Perú.

II. MARCO TEÓRICO:

2.1. Antecedentes

2.1.1. Internacionales

Valle (2), realizó la tesis titulada “Relación Cito – Histológica como pruebas para la detección temprana de Lesiones Pre Malignas del Cuello Uterino en mujeres de 25 a 60 años en el Hospital Pablo Arturo Suárez, en el período enero 2014 a junio 2017”, Universidad Central del Ecuador. El propósito de esta investigación fue mostrar la incidencia de lesiones cervicales premalignas descubiertas por análisis citológico e histológico en mujeres entre 25 y 60 años. Este fue un estudio descriptivo de tipo transversal, a partir de la información obtenida del archivo del Servicio de Patología y Citología. Como instrumento para la realización de este estudio, se utilizó el colposcopio, se compone de un microscopio binocular estereoscópico unido a un dispositivo de iluminación. En esta investigación, se evaluó el valor tanto de la citología cervicovaginal como de la histología (biopsia). En el 92% de los casos de NIC 1, la histología demostró ser más importante diagnosticada por el estudio histológico, mientras que solo un 67% de LIEBG por el estudio citológico. Del mismo modo, el hallazgo neoplasia intraepitelial cervical de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS por sus siglas en inglés) El diagnóstico de lesiones de neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC 2) se verificó mediante el análisis histológico, que indicó que el 26% de los casos presentaban esta afección. Y neoplasia intraepitelial cervical 3 (NIC 3) con un 6%, en comparación con el 7% diagnosticado por citología como LIEAG. El 2% del cáncer cervical también se evidenció mediante estudio histológico. De manera similar, se descubrió que la edad promedio para sufrir lesiones cervicales premalignas o malignas en mujeres de 38 años. Dado que los hallazgos histológicos representan el patrón oro para la identificación de lesiones premalignas y

malignas del cuello uterino, la relevancia de ambas investigaciones puede atribuirse directamente a este hecho.

Sequeira (3), elaboró la investigación “Correlación cito – histológica de pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado atendidas en el servicio de ginecología del hospital Bertha Calderón Roque enero 2015 – octubre 2016”, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. con el propósito de determinar si existe o no una relación entre los resultados citohistológicos y los resultados del tratamiento en pacientes a las que se identificaron lesiones intraepiteliales de alto grado y que fueron tratadas en un servicio de colposcopia ambulatoria, se llevó a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo, en el que se examinaron las historias clínicas de 169 personas que habían acudido al servicio externo de ginecología. La historia clínica, el cuaderno de biopsia, el informe de citología cervical, el informe de biopsia cervical y la base de datos del programa de lesiones cervicales fueron las fuentes de las que se obtuvo la información, y se descubrió que las edades de las pacientes en el 48,5% de los casos se situaban entre los 35 y los 49 años, 72.2 % de origen urbano, el nivel más alto de educación alcanzado fue la escuela primaria con 35.5%, y de estos 92.9% comenzó una vida sexual activa antes de los 20 años. Según los resultados de esta investigación, la asociación citohistológica de lesión intraepitelial escamosa de alto grado es del 45,5%, Esta proporción inferior al cincuenta por ciento depende de varios factores, puesto que depende de cómo se haya obtenido la muestra citológica, de cómo se haya fijado la muestra y de cómo se haya conservado.

Morales y Ávila (4), desarrolló la tesis titulada “Correlación cito-histológica en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicouterinas Hospital José Carrasco Arteaga 2011”, Universidad de Azuay, Ecuador. La investigación tuvo como objetivo averiguar si existe una relación entre la citología y la histología en el diagnóstico de los LIE cervicales. Además de realizar una investigación de carácter retrospectivo, descriptivo y analítico, el Laboratorio de Anatomía evaluó los informes citológicos y las biopsias cervicales que allí se

realizaron. Se utilizó una muestra de 106 pacientes que cumplían los requisitos de inclusión al disponer de un informe citológico e histopatológico. Se utilizó el método Bethesda 2001 para clasificar las citologías y biopsias realizadas. Se encontró una correlación citohistológica general del 48% (51/106), la correlación para LIEBG fue mayor (75%) que para LIEAG (25%). La prueba de Papanicolaou tenía una sensibilidad del 71% y una especificidad del 80% cuando se trataba de detectar lesiones premalignas o malignas. La correlación citohistológica descubierta en la investigación era muy inferior a la ideal para una prueba diagnóstica, sin embargo, la prueba de Papanicolaou se utiliza únicamente como herramienta de cribado. La colposcopia y la biopsia son procedimientos que se aconsejan a todas las personas cuyos resultados de la citología cervical muestren que tienen una lesión premaligna.

2.1.2. Nacionales

Lanchipa (5), realizó la tesis titulada “Correlación citohistológica en pacientes con lesión cervical del preventorio del hospital Hipólito Unanue de Tacna, julio - diciembre 2018”, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. El objetivo fue evaluar el grado de similitud entre la citología y la histología en casos de lesiones cervicales en individuos. Se llevó a cabo un estudio tanto descriptivo y transversal como observacional, retrospectivo y correlacional. Se evaluaron las historias clínicas de las pacientes a las que se les realizó un análisis histopatológico por lesión cervical entre julio y diciembre de 2018 y a las que se les realizó un estudio citológico de hasta un año antes. los estudios se realizaron entre julio y diciembre de 2018, se incluyeron 112 casos aptos para la investigación, ya que cumplían los criterios de inclusión. Para determinar el grado de conexión entre las pruebas, se emplearon tablas de contingencia y el coeficiente de correlación de Spearman. En aquella época, el diagnóstico histopatológico se consideraba la regla de oro. El análisis se realizó con SPSS v22.0. Como resultado, se encontró una buena correlación entre citología e

histología ($k = 0.632$; IC 95% 0.6-0.8). Finalmente, Se determinó que el grado de correlación entre la citología y la biopsia era satisfactorio, lo que permitía concluir que la relación entre ambas era positiva.

Ramos (6) elaboró la investigación “Evaluación de los resultados de la citología cervical, colposcopia y biopsia como indicador de cáncer de cuello uterino en las mujeres que pertenecen a la red asistencial de Tacna, 2015”, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. El objetivo de este estudio era evaluar los resultados de la citología cervical, la colposcopia y la biopsia en mujeres participantes. Se realizó una investigación transversal, no experimental, descriptiva, retrospectiva. La muestra incluyó a 231 pacientes que participaron en los tres exámenes en el año 2015. Según los resultados primarios, el 67,1% de las muestras fueron negativas, el 13,85% representaban LIEBG, el 17,73% LIEAG y el 1,29% incluían células invasivas cancerosas. Hubo una correlación entre los hallazgos de la citología y la colposcopia y los resultados de la biopsia, con un 64,5% y un 55,41% respectivamente. En cuanto a la citología, se observó una sensibilidad de sólo el 40,91% y una especificidad del 94,65%; La colposcopia tiene una sensibilidad algo baja del 61,36% y una especificidad muy alta del 87,17%. En cuanto a las características, el 57,14% de la población tenía entre 30 y 44 años. El 39,39% de las personas tuvieron su primera experiencia sexual entre los 18 y los 20 años. El 57,14% de los pacientes declararon haber tenido entre dos y tres parejas sexuales en el pasado. El 60,61% de los pacientes declararon tener entre 0 y 2 hijos en su familia. La mayoría de los encuestados estaban casados (35,50%), habían cursado al menos estudios universitarios (59,31%) y tenían un empleo estable (48,05%).

2.1.3. Locales

Araníbar (7), realizó la tesis titulada “Correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales-instituto nacional materno perinatal 2016”, Universidad Nacional Federico Villareal, Lima. El objetivo de este estudio era establecer un vínculo entre la citología cervical y la histología cervical de las lesiones intraepiteliales

de bajo y alto grado para comprender mejor la progresión del cáncer cervical. En el diseño del estudio se utilizó un enfoque no experimental, correlacional, retrospectivo, descriptivo y transversal. La población estaba formada por 414 pacientes, y la muestra incluía a 200 de ellos. Los pacientes de la muestra tenían edades comprendidas entre 12 y más de 60 años, estados civiles diversos y podían ser estudiantes o no. Del mismo modo en la paridad. Los resultados de la encuesta de investigación, que incluían los datos recopilados, se analizaron con el programa SPSS 22, Se presentaron en tablas con entradas dobles, así como un análisis estadístico de la Tau B Kendall, la sensibilidad y la especificidad, junto con el valor predictivo positivo (VPP), así como el valor predictivo negativo (VPN). Los resultados fueron los siguientes: el 62,5% de las citologías positivas eran LIEAG y el 22,5% LIEBG; el 33,5% de las histologías cervicales positivas eran NIC 1 y el 27,5% NIC 2. Como consecuencia de ello, se descubrió que la citología tiene una escasa sensibilidad y un bajo valor predictivo negativo; sin embargo, no tiene una baja especificidad ni un bajo valor predictivo positivo; de ahí que sea una prueba diagnóstica rutinaria. Los resultados de la prueba citológica y de la prueba histológica cervical mostraron una correlación moderada (Tau B Kendall: 0,533; p 0,05).

Almaras (8), elaboró la investigación “Concordancia diagnóstica citocolposcópica según la histopatología cervical en el hospital PNP Luis N. Sáenz, año 2016”, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima. El objetivo de este estudio era evaluar la concordancia entre los hallazgos citocolposcópicos y la histología del cuello uterino en mujeres mayores de 30 años. Esta investigación fue de naturaleza descriptiva, transversal, retrospectiva y observacional. La revisión de las historias clínicas de 58 mujeres que cumplían los criterios de inclusión y tenían un diagnóstico citolpohistopatológico fue el método utilizado para llevar a cabo la investigación de este estudio. El grado de relación entre las pruebas diagnósticas se determinó mediante el coeficiente Kappa de Cohen, y se hallaron los valores de sensibilidad, especificidad y predicción. Se determinaron pruebas positivas para la NIC 2, la NIC 3 y el cáncer cervicouterino, y pruebas negativas para las pacientes con diagnóstico negativo

y NIC 1. Además de tener valores adecuados de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP), la colposcopia fue la prueba que demostró tener el mayor nivel de concordancia con la histología. Así mismo, El VPN fue muy próximo al de la citología, con sólo un margen de error del 0,5% a favor de la colposcopia (93%). Todas las pacientes que presenten un estudio citológico o colposcópico anormal o patológico deben someterse a pruebas histopatológicas para confirmar el posible diagnóstico. Esto se debe a que ninguno de los métodos diagnósticos que se han estudiado es del todo preciso, y la concordancia diagnóstica no es del todo alta.

Ramírez (9), desarrolló la tesis titulada “Correlación citológica, colposcópica e histológica en lesiones premalignas del cuello uterino en el hospital nacional PNP Luis N. Sáenz 2014”, Universidad de San Martín de Porres, Lima. el objetivo de este estudio fue investigar la correlación citológica, colposcópica e histológica en lesiones premalignas del cuello uterino en pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología. Esta investigación fue cuantitativa, correlacional, transversal, retrospectiva, no experimental e inferencial. No incluyó ningún experimento. La muestra incluyó a 187 individuos con resultados de citología positivos o negativos, y en cada uno de estos pacientes se realizó una colposcopia y una biopsia guiada. Las edades de las pacientes oscilaban entre los 21 y los 74 años, con una edad media de inicio de las relaciones sexuales de 19 años y antecedentes de dos parejas sexuales en la mayoría de los casos. La inflamación fue la principal causa de búsqueda de atención médica (59,4%), seguida de un resultado citológico positivo (35,4%). Finalmente, Se ha demostrado que la asociación entre los estudios citológicos, los estudios histológicos y las colposcopias en las lesiones premalignas del cuello uterino es escasa, aunque la correlación entre las colposcopias y los estudios histológicos es excelente. La citología tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo (VPN) pobres, pero tiene una especificidad y un valor predictivo positivo (VPP) altos, lo que la convierte en una prueba diagnóstica adecuada. Por otro lado, la colposcopia tiene una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN elevados, lo que la convierte en una prueba diagnóstica excelente.

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Citología Cervical

Según Varela (10), La citología estudia células individuales con el objetivo de revelar anomalías morfológicas de las células examinadas. Estas células pueden proceder de la descamación de superficies epiteliales, fluidos corporales u obtenerse por aspiración con aguja. La citología es una rama de la patología que se centra en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

La citología cervical, también conocida como citología cérvico-vaginal, es el estudio de las células exfoliadas de la unión escamosa columnar del cuello uterino. Este método ha sido el principal medio de detección del cáncer de cuello uterino durante un número considerable de años, El riesgo de morir y de ser diagnosticado de cáncer de cuello de útero ha disminuido gracias a una prueba o cribado ampliamente reconocido por los programas de prevención y tratamiento del cáncer. Según algunos resultados, la tasa de mortalidad asociada al cáncer citológico ha descendido hasta un 70% como consecuencia directa de la implantación de programas de cribado exhaustivos.

En la citología cervicovaginal se pueden encontrar lesiones premalignas y malignas, así como información sobre el estado hormonal de la paciente y la presencia de microorganismos. Además, la citología cervicovaginal puede ofrecer información sobre la existencia de bacterias. Cuando lo realiza personal experto en citología, el método es eficaz porque se ha utilizado durante mucho tiempo, tiene un bajo coste, una alta especificidad y las lesiones que identifica son fáciles de diagnosticar y tratar. Además, se utiliza desde hace mucho tiempo.

Es difícil realizar la prueba en determinadas zonas, ya que se considera un método intrusivo y, por tanto, necesita profesionales con un alto nivel de

formación. Este es uno de los inconvenientes de la prueba, que también tiene el potencial de ser un proceso doloroso para algunos pacientes.

2.2.1.1. Epidemiología

Según el Globocan 2020, el cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres adultas a nivel mundial; con tasas de mortalidad e incidencia estimadas estandarizadas a la edad de 13.8 y 27.8 por 100,000 mujeres, respectivamente. (1)

El carácter sencillo y el coste razonable de la prueba citológica cervical han contribuido a su aceptación generalizada como método de detección del cáncer cervicouterino. En la población analizada, el cribado periódico con citología del cáncer de cuello uterino disminuye tanto la incidencia de carcinoma invasor como la tasa de mortalidad asociada al mismo. El examen citológico anual busca reducir la incidencia de carcinoma escamoso invasivo hasta en un 95%; y en el Perú existen consensos sobre el periodo o intervalo apropiado para hacerlo, de acuerdo al MINSA (ministerio de salud). Toda mujer sexualmente activa menor de 30 años debe someterse a una prueba de detección una vez al año, según la recomendación de la Sociedad Americana del Cáncer. Pasados los 30 años, una vez que se documentan 3 pruebas negativas consecutivas, se puede hacer cada 2 o 3 años. (11)

2.2.1.2. Procedimiento

I.-SOLICITUD DEL EXAMEN

El formulario de solicitud de citología, que funciona como principal método de comunicación entre el laboratorio y el médico, debe completarse con toda la

información pertinente y escribirse en caracteres legibles. El Ministerio de Salud tiene un formulario de solicitud y un informe de citología unificado. (12)

II.-TOMA DE LA MUESTRA

A continuación, se indican los requisitos previos que deben cumplirse para obtener una muestra citológica que pueda evaluarse en circunstancias ideales:

- El examen no debe hacerse durante la menstruación o antes de 3 días después del final de la última menstruación.
- La paciente no debe haberse sometido a duchas vaginales, haber mantenido relaciones sexuales o haber utilizado tampones, cremas vaginales, jabones vaginales o fármacos vaginales en las cuarenta y ocho horas previas a la exploración.

Para obtener la muestra, es necesario efectuar previamente diversos pasos:

- a) Etiquetado de la hoja.* Previamente a la extracción de la muestra, deberá pegarse en la superficie inferior del portaobjetos de vidrio una etiqueta con el nombre completo del paciente.
- b) Evaluación del cuello uterino.* La zona de transición y cambio (unión exo y endocérvix o unión escamosa columnar) es donde el cáncer cervical se origina con mayor frecuencia, por lo que debe ser el sitio de muestreo. Esto varía no sólo de una persona a otra, sino también en la misma persona a lo largo del tiempo debido a los cambios hormonales que pueden provocar cosas como el embarazo, la menopausia y otros acontecimientos similares. La zona de transición puede reconocerse fácilmente o, si es demasiado alta, no se visualiza.
- c) Recolección de la muestra.* Los cepillos endocervicales, las espátulas de madera y plástico y las espátulas de la zona de transformación son algunos de los diversos tipos de dispositivos que pueden utilizarse para recoger muestras celulares del exocérvix, el endocérvix y la zona de transformación.

- d) *Ejecución de la extensión.* La muestra obtenida del cuello uterino debe extenderse sobre el portaobjetos en lugar de frotarse, y debe fijarse inmediatamente con un spray fijador, especialmente uno diseñado para citología, o con alcohol. Esto evitará que la muestra se seque, lo que podría causar una distorsión celular y un cambio en la forma de interpretarla.
- e) *Envío al área de Citología.* Una vez fijados, los portaobjetos deben colocarse en las cajas designadas junto con las laminillas que les correspondan y, a continuación, deben enviarse a los laboratorios de citología.

III.-PROCESAMIENTO E INTERPRETACIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO

Los datos de la aplicación suelen introducirse en un sistema de información que se utiliza en los laboratorios de citología; Los portaobjetos o unidades de investigación reciben un número correlativo y a continuación se someten a un procesamiento que consta de una serie de fases. Uno de estos procedimientos consiste en la tinción de los portaobjetos mediante el método de Papanicolaou, que permite verlos al microscopio. (13)

La prueba de Papanicolaou es un procedimiento de tinción policromática que trata de producir contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células; el procedimiento consiste en colocar los portaobjetos, de uno en uno y durante un tiempo determinado, en una serie de soluciones diferentes. Estas soluciones contienen agua, alcohol etílico en concentraciones variables, colorantes, acetona y xilol. El objetivo es hidratar las células y prepararlas para la tinción, colorear el componente celular y facilitar su observación al microscopio.

Una vez tratados los portaobjetos, se examinan con un microscopio óptico a fin de comprobar si el tamaño, la forma, el patrón de tinción, el contenido nuclear y

el contenido celular son normales. A continuación, se interpretan los resultados y se clasifican por categorías.

IV.-INFORME DE RESULTADOS

A grandes rasgos, los hallazgos de una citología cervical deben ofrecer información sobre los tres aspectos fundamentales siguientes:

- a. *Calidad de la Muestra:* Representa uno de los marcadores más esenciales en la evaluación de la citología y aporta información sobre el material recogido en la toma de muestras al médico que remitió al paciente, esto fomenta una mayor atención cada vez que se toma una muestra. Las clasificaciones que se utilizan aquí son buena e insatisfactoria. (12)
- *Satisfactoria:* Una vez que haya introducido toda la información que se le pide en el formulario de solicitud, en el frotis hay una representación de la zona de transformación, que puede aproximarse en función de la presencia de células de metaplasia escamosa o células endocervicales. El frotis presenta un número aceptable de células escamosas bien conservadas.

No siempre es factible aplicar todos los criterios en todas las situaciones con el mismo nivel de rigor; por ejemplo, se considera que la muestra es buena y se informa como tal si no hay células presentes en la zona de transformación; no obstante, este hecho debe resaltarse en el informe para ofrecer al médico remitente información sobre el material adquirido.

- *Insatisfactoria*: Cuando la muestra no dispone de ficha de solicitud, la hoja no está etiquetada, está rota, la celularidad es extremadamente baja o existen condiciones (hemorragia, mala conservación, amplia presencia de células inflamatorias) que prohíben la evaluación de la propagación. (14)

Cuando la muestra se considera inaceptable, es importante documentar si el laboratorio procesó y analizó la muestra, así como la razón por la que la muestra se consideró insatisfactoria.

b. Categorías de los Resultados: Los resultados de las citologías se comunican según las siguientes categorías principales de acuerdo con las directrices incluidas en el Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y el Control del Cáncer Cervicouterino publicado por el Ministerio de Sanidad:

- Frotis no útil o inapropiado: muestra insatisfactoria.
- Negativo debido a malignidad: El frotis no muestra ninguna anomalía morfológica que pueda indicar un tumor premaligno o maligno. (displasia).
- Sospechoso de malignidad. Existen diferencias morfológicas, pero ninguna de ellas puede probarse más allá de toda duda razonable.
- Positivo debido a malignidad: muestra cambios morfológicos en las células epiteliales escamosas o glandulares, tales como:
 - ❖ Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado 1 (NIC 1) (Displasia leve).
 - ❖ Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado 2 y 3 (NIC 2, NIC 3) (Displasia severa).
 - ❖ Carcinoma de Células Escamosas.
 - ❖ Adenocarcinoma.

2.2.1.3. Sistema Bethesda

El método Bethesda para la notificación de citologías cervicales fue desarrollado por primera vez en 1988 por un consorcio de especialistas en citología, histopatología y ginecología. Desde entonces, el sistema Bethesda ha sido objeto de dos actualizaciones distintas, este sistema se puso en marcha con la intención de facilitar una comunicación eficaz entre el laboratorio y el médico, así como de proporcionar información precisa sobre la citología cervical de forma fácilmente comprensible para el médico; Dicho sistema proporciona un marco para una terminología coherente entre laboratorios. (15)

a. Características del sistema Bethesda:

- Los elementos del informe incluyen el tipo de muestra, la idoneidad de la muestra, la categorización general, la interpretación/resultado y otros elementos opcionales, como pruebas auxiliares, interpretación asistida por computadora, notas educativas y comentarios.
- Las interpretaciones/resultados incluyen las categorías generales negativas para lesión intraepitelial o neoplasia maligna (NILM), anomalías de células epiteliales y otras neoplasias malignas

b. Elementos de un informe:

- Tipo de muestra: frotis convencional, preparación en base líquida u otra
- Adecuación de la muestra:
 - Satisfactorio o insatisfactorio para la evaluación
 - Es satisfactorio cuando:
 - Número adecuado de células escamosas o metaplásicas escamosas bien visualizadas o preservadas
 - Frotis convencional: mínimo 8.000 - 12.000 células
 - Preparación en base líquida: como mínimo 5.000 células

- La mujer pos quimioterapia, radioterapia, posmenopáusica, cambios atróficos o pos histerectomía puede tener < 5000 células y se considerará adecuada a discreción del laboratorio (si > 2000 células)
 - Insatisfactorio:
 - Más del 75% de las células difíciles de visualizar por inflamación, bacterias o sustancias que interfieren (artefactos y/o sangre)
 - Poca celularidad tanto en frotis convencional como en base líquida.
 - Informe el motivo específico de la evaluación insatisfactoria.
 - Indicadores de calidad:
 - Presencia o no de un componente endocervical o de una zona de transición.
 - Al menos 10 células endocervicales o metaplásicas bien conservadas
 - La ausencia de zona de transformación no requiere repetir la prueba.
- c. Interpretación / resultado (obligatorio):
- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM)
 - Indique NILM en las secciones de categorización o interpretación/resultado del informe y luego especifique los hallazgos no neoplásicos, incluidos los organismos, si están presentes
 - Hallazgos celulares no neoplásicos:
 - Metaplasia escamosa
 - Cambios queratósicos

- Metaplasia tubárica
 - Atrofia
 - Cambios asociados al embarazo
 - Cambios celulares reactivos con asociación especificada:
 - Inflamación (con o sin reparación)
 - Cervicitis linfocítica (folicular)
 - Radiación
 - Cambios de dispositivos anticonceptivos intrauterinos
 - Células glandulares pos histerectomía
 - Organismos
 - *tricomonas vaginalis*
 - Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con las especies de *Cándida*
 - Cambio en la flora que sugiere vaginosis bacteriana
 - Bacterias morfológicamente consistentes con especies de *Actinomyces*
 - Cambios celulares asociados con el virus del herpes simple
 - Cambios celulares asociados con el citomegalovirus
 - Otro
 - Células endometriales (en una mujer ≥ 45 años)
- Anomalías de las células epiteliales

- Células escamosas
 - Células escamosas atípicas
 - De importancia indeterminada (ASC-US)
 - No se puede excluir HSIL (ASC-H)
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)
 - Con características sospechosas de invasión (si se sospecha invasión)
 - Carcinoma de células escamosas
- Células glandulares
 - Atípico
 - Células endocervicales (NOS o especificar en comentario)
 - Células endometriales (NOS o especificar en comentario)
 - Células glandulares (NOS o especificar en comentario)
 - Células endocervicales, favorece neoplásico
 - Células glandulares, favorece neoplásicas
 - Adenocarcinoma endocervical in situ
 - adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial

- extrauterino
 - No especificado de otra manera (NOS)
 - Otras neoplasias malignas (especificar)
 - Otras consideraciones de informes (opcional)
 - Pruebas auxiliares: describa el método de prueba e informe el resultado, por ejemplo, tinciones inmunohistoquímicas realizadas en material de bloque celular.
- d. Definiciones de categorías de interpretación:
- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM)
 - Anomalías de las células epiteliales
 - Células escamosas
 - Células escamosas atípicas
 - Cambios citológicos en las células escamosas sugestivos de una lesión intraepitelial escamosa (proporción nuclear a citoplasmática aumentada y cambios nucleares mínimos) pero cualitativa o cuantitativamente insuficientes para una interpretación definitiva
 - Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)
 - Cambios sugestivos de LSIL, incluidos núcleos de 2,5 a 3 veces el tamaño de un núcleo celular intermedio normal con o sin hipercromasía nuclear mínima y contornos nucleares levemente

irregulares o vacuolas o halos citoplasmáticos mal formados, que se asemejan a los coilocitos

- Incluye paraqueratosis atípica, reparación atípica y atipia en mujeres posmenopáusicas y en atrofia
- Las células escamosas atípicas no pueden excluir HSIL (ASC-H)
 - Escasas células atípicas con cambios sugestivos de HSIL
 - Incluye células metaplásicas inmaduras atípicas, láminas de células amontonadas, reparación marcadamente atípica, atrofia severa y cambios pos radiación sospechosos de carcinoma recurrente o residual
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
 - Sinónimos: displasia leve / NIC 1
 - Células escamosas grandes con citoplasma de tipo de células escamosas intermedias o superficiales (maduras)
 - Ampliación nuclear (3 veces el tamaño de los núcleos de células intermedias normales)
 - Hiper cromasía nuclear, cromatina uniforme, membranas nucleares variables, binucleación o multinucleación, nucléolo poco visible y coilocitosis o cavitación perinuclear
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)

- Sinónimos: displasia moderada, displasia severa, NIC 2, NIC 3, carcinoma in situ (término no recomendado)
- Especificar la presencia de características sospechosas de invasión (si se sospecha invasión), incluidas células HSIL altamente pleomórficas sin características de fondo de invasión (necrosis o diátesis tumoral) o características de fondo de diátesis tumoral sin células manifiestamente malignas
- Incluye HSIL que involucra glándulas endocervicales
- Carcinoma de células escamosas
 - Agregados celulares únicos o (con menos frecuencia) de tamaños y formas celulares variables con irregularidades en la membrana nuclear, núcleos densos y opacos, cromatina granular gruesa, diátesis tumoral (desechos necróticos y elementos sanguíneos degradados) y cambios queratósicos si se trata de carcinoma de células escamosas queratinizante
 - Abarca los tumores de células escamosas invasivos de diversos grados de diferenciación, incluidos los carcinomas queratinizantes y no queratinizantes.
 - El carcinoma de células escamosas no queratinizante se puede diferenciar del adenocarcinoma usando inmunohistoquímica en bloques de células hechos de material residual basado en líquido
- Células glandulares
 - Las células glandulares atípicas deben clasificarse por sitio de origen siempre que sea posible para guiar el

manejo, pero pueden etiquetarse como no especificadas (NOS) cuando no es posible una clasificación adicional.

- Células endocervicales (NOS o especificar en comentario)
 - Atipia nuclear de células endocervicales (agrandamiento nuclear leve de 3 a 5 veces los núcleos endocervicales normales, superposición, pseudoestratificación, variación de tamaño o forma, hipercromasía, irregularidades de la cromatina, nucléolo raro y mitosis) más allá del ámbito de las alteraciones reactivas o reparadoras y desprovisto de las características distintivas de los cambios in situ o invasivos. adenocarcinoma endocervical.
 - Células endometriales (NOS o especificar en comentario)
 - Pequeños grupos de células endometriales con núcleos agrandados, hipercromasía leve, heterogeneidad de cromatina, nucléolos pequeños ocasionales, escasos con o sin citoplasma vacuolado y bordes celulares mal definidos
 - Células glandulares (NOS o especificar en comentario)
 - Categoría interpretativa utilizada cuando no se puede distinguir entre células endocervicales y endometriales levemente atípicas
- Atípico, neoplásico

- Células endocervicales, favorecen neoplasia
 - Morfología celular endocervical atípica (atipia nuclear más elongación nuclear con células raras que forman rosetas o glándulas) cuantitativa o cualitativamente insuficiente para un diagnóstico de adenocarcinoma endocervical in situ o invasivo
- Células glandulares, favorecen neoplasia
 - Categoría interpretativa utilizada cuando no se puede distinguir entre células endocervicales y endometriales atípicas cuantitativa o cualitativamente insuficiente para un diagnóstico de adenocarcinoma in situ o invasivo
- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
 - Grupos de células en racimos, tiras pseudoestratificadas y rosetas con apiñamiento nuclear, agrandamiento, hipercromasía, cromatina granular gruesa, nucléolo poco visible, pseudoestratificación, cuerpos apoptóticos y actividad mitótica en un fondo limpio
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterino
 - No especificado de otra manera (NOS)

- Células compatibles con adenocarcinoma sin características que diferencien el sitio de origen (endocervical, endometrial o extrauterino) (15)

e. Pronóstico y manejo:

De acuerdo con las Directrices de consenso de gestión basadas en el riesgo de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología del Cuello Uterino (ASCCP) del 2019 para pruebas de detección de cáncer de cuello uterino anormales y precursores del cáncer, el pronóstico de los hallazgos de citología cervical se establece en función del umbral de riesgo de padecer NIC 3 o de desarrollarla en el futuro y se basa en los resultados de detección actuales y anteriores, así como antecedentes de tratamiento precanceroso previo.

Los umbrales de riesgo se utilizan para orientar las recomendaciones de gestión. Las opciones de manejo incluyen el regreso a la detección de rutina, la vigilancia de 1 o 3 años, la colposcopia o el tratamiento correspondiente a un estrato de riesgo. (16)

2.2.1.4. Confiabilidad

La citología cervical, al igual que cualquier otra prueba de cribado, puede producir falsos positivos y falsos negativos, a pesar de que ha demostrado ser capaz de identificar el cáncer de cuello uterino y ha contribuido a disminuir la tasa de mortalidad asociada a la enfermedad. Existen varias razones que pueden incidir en la incidencia de falsos negativos y éstas implican principalmente problemas en la recogida y procesamiento de las muestras o errores en la búsqueda e identificación de células malignas y, por tanto, en su interpretación. El error de muestreo es responsable de aproximadamente dos

tercios de todos los falsos negativos, mientras que el error de detección es responsable del tercio restante.

Un resultado falso positivo puede adquirirse por una variedad de causas diferentes, algunas de las cuales incluyen las siguientes: es posible que existiera una lesión de bajo grado cuando se tomó la muestra citológica, pero que la lesión hubiera desaparecido cuando se realizó la biopsia; debido a su complejidad, así como a su subjetividad y requisitos interpretativos, la evaluación citológica es propensa a producir hallazgos positivos erróneos. (17)

Con el fin de mejorar la precisión de la prueba de Papanicolaou como herramienta de diagnóstico del cáncer de cuello uterino y de las afecciones que pueden derivar en él, se han desarrollado nuevos métodos. Estos nuevos métodos, que incluyen la citología líquida y la revisión informatizada de los portaobjetos, han contribuido a reducir el número de resultados falsos negativos.

La citología en base líquida de cérvix (LBC), es un enfoque novedoso para el procesamiento de muestras citológicas. En este enfoque, la muestra se obtiene de la misma forma que en la citología tradicional; sin embargo, se utiliza un dispositivo de extracción, o una combinación de una espátula de plástico y un cepillo endocervical, para separar el cepillo de la muestra, en la citología convencional, sin embargo, la dispersión de las células se realiza inmediatamente sobre el portaobjetos; en cambio, en este método, el extremo del cepillo separado se introduce en una solución de fijación donde las células se conservan y dispersan. Esto contrasta con el método convencional de citología, que utiliza el método convencional, Tras ser cuidadosamente recogido y condensado mediante filtros en el laboratorio, el material se transfiere al portaobjetos para su tinción y posterior análisis. A lo largo del método, se eliminan sustancias como la sangre, el moco y las células inflamatorias que

podrían oscurecer la evaluación de las células epiteliales, en caso de que se ayude a la observación celular. (17)

Uno de los beneficios adquiridos con el uso de esta tecnología es la disminución del número de muestras que se consideran deficientes.

Según los resultados de los estudios, la especificidad de la citología convencional se estima en 0,98 con un intervalo de confianza del 95%, mientras que la sensibilidad se estima en 0,51 con el mismo intervalo de confianza(18)

2.2.2. Biopsia de cérvix

Según Freeborn (19), la extracción de tejido del cuello uterino y su posterior análisis para detectar la presencia de enfermedades precancerosas o anormales, así como cáncer de cuello uterino, es el procedimiento conocido como biopsia cervical. Las biopsias cervicales se pueden hacer de varias maneras.

2.2.2.1. Importancia

Puede realizarse una biopsia cervical cuando se detectan anomalías en el examen pélvico. Además, puede recomendarse si la citología revela la presencia de células anormales. Una biopsia cervical puede ser necesaria por varias razones, una de las cuales es un resultado positivo en la prueba del virus del papiloma humano (VPH). El VPH es un virus que puede transmitirse por contacto sexual. Algunos tipos de VPH se han relacionado con el desarrollo del cáncer de cuello uterino, así como con otras formas menos prevalentes de cáncer genital. Muchas veces, Este procedimiento, denominado biopsia cervical guiada por colposcopia, consiste en realizar una biopsia cervical como parte de una colposcopia. Esto nos da la oportunidad de obtener una muestra ideal y

evaluar las células que han sufrido alteraciones displásicas. El colposcopio es lo que se utiliza al realizar un procedimiento conocido como colposcopia. (19)

Las células que sufren alteraciones displásicas tienen el potencial de ser el primer indicador de una neoplasia maligna que puede crecer en años posteriores.

2.2.2.2. Tipos de Biopsias de cérvix

De acuerdo a EcuRed (20), Algunas de estas técnicas pueden utilizarse para tomar tejido para su estudio, pero también pueden emplearse para extirpar completamente porciones de tejido aberrante y para tratar lesiones precancerosas.

Existen varios tipos de biopsias cervicales:

- **Curetaje endocervical (ECC):** operación en la que se utiliza un instrumento delgado conocido como cureta para raspar el revestimiento del canal endocervical, que es una región que no puede verse desde el exterior del cuello uterino.
- **Biopsia en cono o conización:** Tipo de operación quirúrgica que consiste en la extirpación de un trozo considerable de tejido del cuello uterino en forma de cono mediante bisturí o láser.
- **Biopsia por sacabocados:** procedimiento médico en el que se extrae una pequeña cantidad de tejido del cuello uterino mediante incisiones quirúrgicas. Es posible realizar una o varias biopsias con aguja en distintos puntos del cuello uterino.

2.2.2.3. Repaso anatómico

Según EcuRed (20), La pelvis femenina contiene una serie de órganos y tejidos:

- **Útero:** Es un órgano hueco en forma de pera que a veces se denomina útero. Está situado en el bajo vientre de la mujer, entre el recto y la vejiga. A menos que se implante un óvulo fecundado y se mantenga el embarazo, el tejido que recubre el interior del útero se pierde una vez al mes durante el periodo menstrual. Esto sólo ocurre en el caso de que la mujer se quede embarazada.
- **Cérvix:** Es la parte más estrecha y más baja del útero, localizada entre el recto y la vejiga. Forma un conducto que va hacia la vagina, que de la misma manera conectado al exterior.
- **Vagina:** Durante la menstruación, actúa como un canal a través del cual se expulsan los fluidos del cuerpo. La vagina, también llamada "canal de parto", enlaza la vulva (genitales externos) y el cuello uterino.

2.2.2.4. Procedimiento de toma de muestra

Según EcuRed (20), los procedimientos son los siguientes:

- El proceso se explicará detalladamente y el paciente tendrá la oportunidad de preguntar al médico que le atienda cualquier duda que pueda tener al respecto.
- Se le solicitará que firme un documento de consentimiento que nos autoriza a llevar a cabo el proceso.

- Una biopsia cervical sencilla no suele requerir ninguna preparación previa, como ayuno o sedación, antes de su realización. Si la paciente necesita anestesia regional o general para la biopsia, deberá ayunar antes de la intervención, que suele comenzar después de medianoche.
- Debe informar a su médico si está embarazada o si tiene algún motivo para pensar que lo está.
- Si la paciente es hipersensible o alérgica a algún fármaco o material, como el látex, el esparadrapo, el yodo o los agentes anestésicos, debe comunicárselo a su médico antes de la intervención (locales y generales).
- Debe comunicar a su médico de atención primaria todos los remedios a base de plantas, medicamentos con receta y medicamentos de venta libre que esté utilizando en la actualidad.
- Piense en el historial médico del paciente, sobre todo si tiene antecedentes de problemas hemorrágicos o si toma actualmente anticoagulantes o cualquier otro medicamento que altere la coagulación de la sangre.
- En las veinticuatro horas previas a la intervención, la paciente debe abstenerse de utilizar tampones, duchas vaginales, cremas o fármacos vaginales y de mantener relaciones sexuales.
- Es posible que su médico le aconseje tomar un analgésico 30 minutos antes de la intervención, o que le dé un sedante antes del inicio de la anestesia. Va a necesitar un equipo de apoyo.
- Después de la operación, el paciente puede, a su discreción, llevar consigo una compresa cuando salga de casa.
- Su estado clínico actual determinará si el médico le recomienda o no un determinado preparado alternativo.

La biopsia de su tejido cervical puede realizarse en la consulta del médico, como procedimiento ambulatorio o como parte de su estancia en el hospital. En la biopsia, hay algunas técnicas que sólo requieren el uso de anestesia local, mientras que otras exigen el uso de anestesia regional o general. Los protocolos

podrían ser diferentes en su caso, en función de su estado de salud y de la práctica habitual de su médico. (20)

A continuación, se realizará una biopsia del tejido cervical:

1. El personal médico pedirá al paciente que se desnude completamente de cintura para abajo y le proporcionará una bata de hospital para que se la ponga.
2. Recibirá instrucciones específicas para orinar lo menos posible antes de que comience el tratamiento.
3. Colóquese boca abajo en una mesa de exploración con las piernas y los pies apoyados de la misma manera que en un examen pélvico.
4. El profesional médico introducirá en la vagina un dispositivo conocido como espéculo, con el fin de abrir las paredes de la vagina y revelar el cuello uterino.
5. El médico suele utilizar un colposcopio, que se coloca cerca de la entrada de la vagina, pero no se introduce en ella.
6. Tanto el cuello del útero como la vagina serán examinados con el colposcopio por el profesional médico para identificar cualquier región que pueda haber resultado dañada. Para su historial médico, puede hacer croquis de las distintas partes del cuello uterino o tomar imágenes de ellas con el colposcopio.
7. En este punto se inyectará una solución de ácido acético en el cuello uterino. Los tejidos aberrantes adquieren un aspecto más blanco y pueden ser más fáciles de ver como resultado de este tratamiento. El cuello uterino puede recubrirse con una solución de yodo como parte de la prueba de Schiller, que es una técnica de diagnóstico.
8. El tamaño, la forma, la localización y otras características de las anomalías influirán a la hora de determinar el tipo de biopsia que deberá realizarse.
9. Antes de inyectar un fármaco, el médico podría utilizar una aguja muy fina para adormecer la región.

10. Para mantener el cuello uterino en su sitio durante una biopsia, puede utilizarse un tipo especial de pinzas.
11. El tipo de biopsia que se realiza determina tanto la cantidad de tejido que se extrae como su localización. Para realizar una biopsia cervical simple, que también suele denominarse biopsia en sacabocados, se utilizan unas pinzas especializadas para extraer una o varias muestras de tejido. Con la cureta endocervical se pueden recoger muestras de células que se encuentran en el interior del canal cervical
12. Para realizar una conización o una biopsia en cono se puede utilizar un proceso de escisión electroquirúrgica con mango o un método de biopsia en cono con bisturí frío. Ambos procedimientos están disponibles. Al realizar una biopsia en cono con bisturí frío, se puede utilizar un láser o un bisturí quirúrgico para extraer el tejido del paciente. Con el fin de completar con éxito este tratamiento, necesitará anestesia regional o general.
13. Puede utilizarse un fármaco tópico en forma de pasta para controlar la hemorragia del lugar donde se realizó la biopsia. En algunas circunstancias pueden utilizarse suturas o electrocauterización para cerrar la herida.
14. Una vez finalizada la biopsia en cono, el cuello uterino puede comprimirse y taponarse con un vendaje. El médico que le atienda le indicará cómo retirar este tapón.
15. La muestra de tejido se enviará al laboratorio especializado en patología para su examen.

El camino hacia la recuperación será diferente para cada individuo, dependiendo del tipo de biopsia que se haya realizado y de si se ha utilizado anestesia o no. Tras recibir anestesia regional o general, la paciente será enviada a la sala de recuperación, donde permanecerá bajo vigilancia mientras dure el procedimiento.

En cuanto la paciente esté despierta, su tensión arterial, pulso y frecuencia respiratoria hayan vuelto a la normalidad, se la trasladará a la habitación o se la despedirá. En caso de que este tratamiento se haya administrado de forma

ambulatoria, se le pedirá que otra persona la acompañe cuando vuelva a casa. Tras una biopsia sencilla, es probable que le permitan tomarse un pequeño descanso antes de darle el alta y enviarle a casa. Si sangra, utilice una compresa higiénica. No es inusual tener pequeñas molestias, manchado y flujo de color oscuro o negro durante muchos días. El medicamento que se administró en el cuello uterino para reducir la hemorragia es la causa del flujo negro. El médico que atiende a la paciente le ha sugerido que utilice un analgésico condicional para aliviar su sufrimiento. El riesgo de hemorragia podría aumentar tras el uso de aspirina u otros analgésicos.

Tras una biopsia, el médico puede aconsejar a la paciente que se abstenga de hacerse duchas vaginales, utilizar tampones o mantener relaciones sexuales durante una semana, o durante el tiempo que el médico considere necesario. Después de realizar una biopsia en cono, no debe introducirse nada en la vagina hasta que el cuello uterino haya cicatrizado por completo. También se le puede pedir que se abstenga de realizar determinadas actividades, como transportar objetos pesados. Su médico u otro profesional sanitario le indicará cuándo debe volver para recibir más tratamiento o cuidados. En la mayoría de los casos, una mujer que ya se ha sometido a una biopsia cervical necesitará más pruebas de Papanicolaou más adelante.

2.2.2.5. Flujograma diagnóstico en citología cervicovaginal

Fanny López-Alegras realizó un flujograma diagnóstico en la unidad de ginecología como parte de un estudio epidemiológico descriptivo, observacional, cuantitativo y de seguimiento de una cohorte de mujeres que formaban parte del Programa Nacional de Tamizaje y Control de Cáncer Cervicouterino de Chile. Estas mujeres tenían un primer informe de citología cervical atípica de significado indeterminado. El estudio fue una investigación epidemiológica de seguimiento. (figura 1 y 2). Se observó que el comportamiento clínico sigue un proceso que puede descomponerse en pasos

discretos, que se manifiestan en la ejecución de operaciones diagnósticas y terapéuticas. Así, a lo largo del seguimiento de la paciente durante un periodo de cuatro años, se fueron desvelando los distintos procedimientos clínicos que se llevaron a cabo y los resultados de dichos tratamientos. (21).

2.2.2.6. Lectura en láminas de Papanicolaou

El término "lectura de portaobjetos" se refiere al proceso de proporcionar una interpretación y/o resultado citológico preliminar, capaz de diferenciar entre frotis inadecuados, insatisfactorios, negativos y anormales. Esto se consigue mediante la observación microscópica de las muestras ya teñidas y montadas en portaobjetos.

El hallazgo citológico tiene en cuenta los siguientes componentes:

- a) Validación de la calidad de la muestra.
- b) Detección de cambios premalignos.
- c) Detección de malignidad

El análisis de las muestras citológicas debe realizarse en un lugar perfectamente organizado, aislado y con una superficie de trabajo de al menos sesenta metros cuadrados, no reflectante y diseñada para el montaje y manejo del microscopio. Este espacio debe disponer de ventilación y luz natural suficientes.

La debida lectura de la lámina porta objeto es esencial para el hallazgo de lesiones, debemos tener en cuenta lo siguiente: (22)

1. Tome el portaobjetos, haga coincidir el número de portaobjetos con el número de solicitud y, a continuación, comunique el resultado. Este paso debe repetirse antes de registrar el resultado en el formulario. Se

recomienda leer las matrículas en el orden en que se les asignaron los números para minimizar la posibilidad de realizar identificaciones incorrectas.

2. Determine si la muestra es suficiente o insuficiente para el objetivo. Si la muestra es insuficiente, la presentación de los resultados debe reflejar las razones por las que es insuficiente.
3. Examine cada portaobjetos de forma metódica, asegurándose de hacer un barrido lineal por todo el portaobjetos para evitar que queden partes sin leer y aumente el número de veces para leer 40X las zonas aberrantes que encuentre.
4. Compruebe si hay bacterias, células premalignas o malignas, individualmente o en grupos, así como otros indicadores que puedan indicar actividades reactivas o reparadoras.

2.3. Definiciones conceptuales

- **Biopsia cervical:** Procedimiento que consiste en extraer tejido del cuello uterino y analizarlo para detectar signos de enfermedades precancerosas o anormales, así como cáncer de cuello uterino. (19)
- **Cérvix:** Es la región del útero más cóncava y más baja, y está situada entre el recto y la vejiga. Para ello, forma un canal que se extiende hasta la vagina, que a su vez enlaza con el exterior del útero. (20)

- **Citología Cervical:** Es el estudio de células específicas con el objetivo de detectar anomalías morfológicas de las células investigadas. Estas células pueden proceder de la descamación de superficies epiteliales, fluidos corporales o pueden obtenerse por aspiración con aguja. El estudio de células específicas se conoce como citología. (10)

- **Colposcopio:** Es una especie de telescopio binocular de enfoque próximo que otorga al médico observar al detalle regiones anormales del cuello uterino, mediante la vagina, por lo que es posible extirpar una biopsia del área anormal y enviarlo al patólogo. (21)

- **Cureta endocervical:** Es el procedimiento quirúrgico en el que se utiliza una herramienta estrecha llamado cureta para raspar el revestimiento del canal endocervical, un área que no se puede observar desde afuera del cuello uterino. (20)

- **Lesiones escamosas intraepiteliales:** Las citologías suelen revelar la presencia de estas anomalías, conocidas como lesiones, que están causadas por formas particulares del virus del papiloma humano (VPH). La mayoría de las veces, desaparece por sí sola sin necesidad de tratamiento; pero, a veces, las células anormales se vuelven malignas y se extienden al tejido normal que se encuentra cerca. (22)

- **Metaplasia:** Es la transformación citológica de un epitelio maduro en otro que puede tener un parentesco remoto o próximo. (23)

- **Coloración de Papanicolaou:** Esta técnica consiste en sumergir los portaobjetos en una serie de soluciones diferentes, una tras otra y durante un tiempo predeterminado. Estas soluciones contienen agua, alcohol etílico en concentraciones variables, acetona, colorantes y xilol, y su finalidad es hidratar las células, disponerlas para la tinción, colorear el compuesto celular y facilitar su observación con la ayuda de un microscopio. (13)
- **Útero:** El útero de la mujer es un órgano hueco con forma de pera que se encuentra en la región inferior del abdomen, entre el recto y la vejiga. La menstruación es el desprendimiento mensual del tejido que recubre el interior del útero y rodea el cuello uterino. (20)

2.4. Hipótesis

2.4.1. Hipótesis general

Habrà un alto porcentaje de correlación cito histológica en el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y carcinoma de cuello uterino en el Servicio de Anatomía patológica en el Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el período del 2018 al 2020.

III. METODOLOGÍA:

3.1. Tipo de estudio

Retrospectivo y analítico.

3.2. Diseño de investigación

Es retrospectivo porque se tomarán datos del periodo entre el año 2018 y el 2020; y analítico porque al final del trabajo y con los resultados se podrá evaluar y hacer una correlación entre ambos estudios. Para identificar la relación de ambas variables independientes se usará el chi-cuadrado.

3.3. Población y muestra

La población del estudio serán todas las citologías cervicales que tengan un resultado positivo para lesión escamosa intraepitelial o carcinoma de cuello uterino, que cuenten con un estudio histológico posterior, en el servicio de Anatomía patológica del Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo de 2018 al 2020. Luego de lo cual, se tomará una muestra representativa de forma aleatoria para ser incluida en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Citologías cervicales no procesadas en el laboratorio de citología del servicio de Anatomía patológica del Hospital Nacional Central de la Policía (por ejemplo, revisión de láminas).

3.3.1. Tamaño de la muestra

Aproximadamente cada año ingresan alrededor de 6000 a 7000 muestras de citología cervicales; sin embargo, no todos llegan a la biopsia cervical; es por eso que se tomará una muestra representativa tanto de Papanicolaou positivos y biopsias positivas, de los cuales el número de muestra representativa será 380 con un margen de error de 4.9% y grado de confianza en un 95% mediante el cálculo de toma de muestra.

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

3.3.2. Selección de la muestra

Probabilístico al azar de manera aleatoria simple.

3.4. Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Citología Cervical	Examen que estudia la morfología celular de cuello uterino	Orden de citología de los servicios solicitando el Papanicolaou	Nominal categórica	Independiente cualitativa	1= LIE de bajo grado 2= LIE de alto grado 3= Carcinoma in situ 4= Carcinoma infiltrante
Biopsia de Cérvix	Examen que estudia las características morfológicas del tejido de cuello cervical	Orden de estudio de biopsia indicando espécimen y presunción diagnóstica	Nominal categórica	Independiente cualitativa	1= LIE de bajo grado 2= LIE de alto grado 3= Carcinoma in situ 4= Carcinoma infiltrante 5= Negativo

3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Tanto para las citologías como para las biopsias, utilizaremos la base de datos que mantiene el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Central de la Policía del Perú con el fin de obtener la información necesaria para nuestro estudio.

Se busca mediante el registro de ingreso por tipo de muestra, ya sea de citología cervical o de biopsia cervical, a los cuales se les asigna un código y con el mismo se encuentran los resultados en el archivo del mismo servicio de Anatomía Patológica.

3.6. Procesamiento y plan de análisis de datos

Estudio cualitativo:

Citologías:

- 1 = Lesiones escamosa intraepiteliales de bajo grado
- 2 = Lesión escamosa intraepiteliales de alto grado
- 3 = Carcinoma in situ
- 4 = Carcinoma infiltrante

Biopsias cervicales:

- 1 = Lesiones escamosa intraepiteliales de bajo grado
- 2 = Lesión escamosa intraepiteliales de alto grado
- 3 = Carcinoma in situ
- 4 = Carcinoma infiltrante
- 5 = Negativo

3.7. Aspectos éticos

Con el fin de proteger el anonimato de los pacientes, debe obtenerse el permiso del jefe de departamento de la división de anatomía patológica.

IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1. Recursos

El trabajo será financiamiento del propio investigador, ya que solo se requieren revisar la base de datos y el uso de métodos estadísticos.

4.2. Cronograma

Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022
Recolección de datos de citologías positivas y de biopsias positivas del servicio de Anatomía Patológica	Realizar la correlación cito histológica, obteniendo un porcentaje del total de muestras que dan una buena correlación entre el diagnostico por citología y el de biopsia.	Uso del método estadístico y determinar las conclusiones.

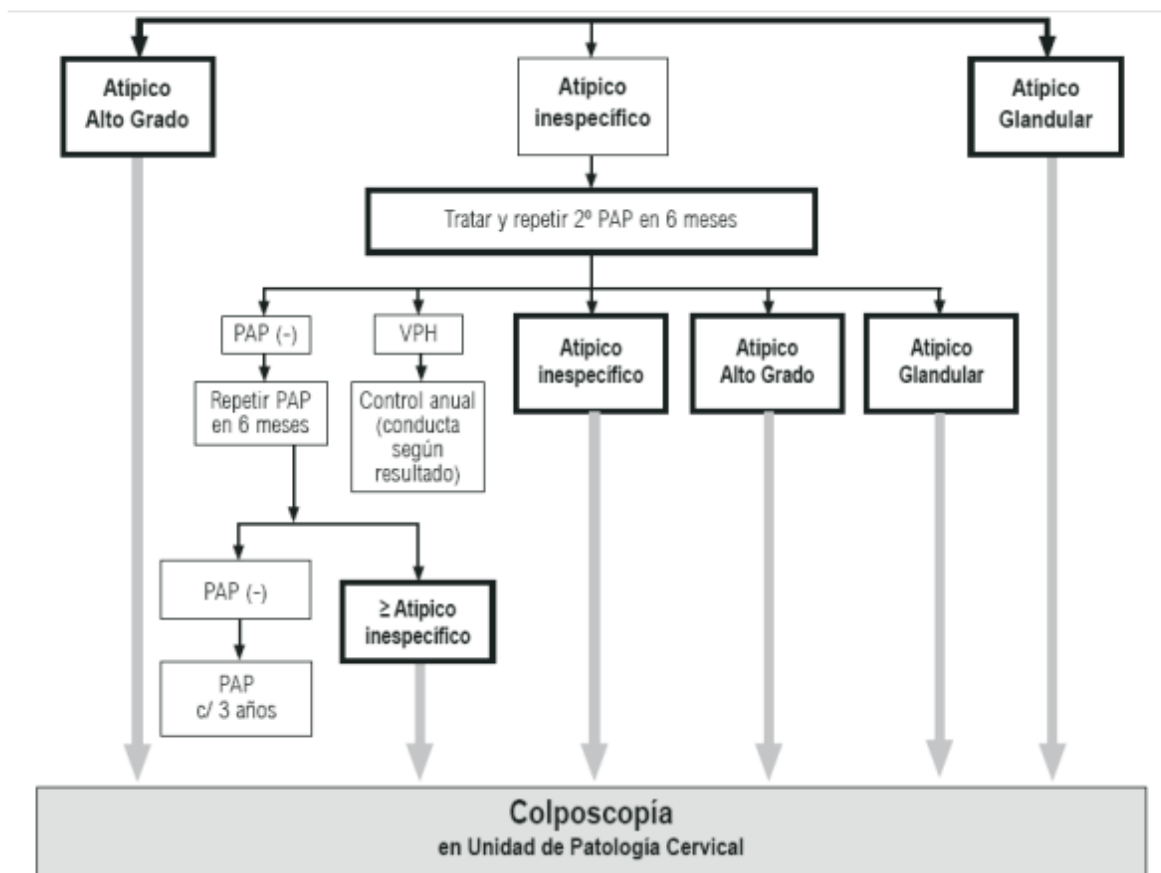
4.3. Presupuesto

Detalle	2022																				TOTAL
	Mes 1				Mes 2				Mes 3				Mes 4				Mes 5				
	Sem.1	Sem.2	Sem.3	Sem.4	Sem.1	Sem.2	Sem.3	Sem.4	Sem.1	Sem.2	Sem.3	Sem.4	Sem.1	Sem.2	Sem.3	Sem.4	Sem.1	Sem.2	Sem.3	Sem.4	
Recursos Humanos																					
Tesista																					
Asesoría				1000.00			500.00				300.00				300.00				400.00		
Trámites de solicitud de información															200.00						
Bienes																					
Hojas A-4	25.00				15.00					20.00				30.00				70.00			
Lapiceros		10.00				10.00					5.00			5.00							
PC	2500.00																				
Libros y revistas				100.00			100.00														
Servicios																					
Transporte		20.00				20.00						35.00	15.00	10.00		30.00	20.00				
Fotocopias				50.00								50.00							50.00		
Empaste																			200.00		
TOTAL	2525.00	30.00	0.00	1150.00	15.00	10.00	20.00	600.00	0.00	20.00	5.00	350.00	35.00	50.00	210.00	300.00	30.00	20.00	70.00	650.00	6090.00

V. ANEXOS

Figura 1

Figura 1. Algoritmo de derivación a especialista o U.P.C. del primer pap atípico según clasificación Bethesda 2001*

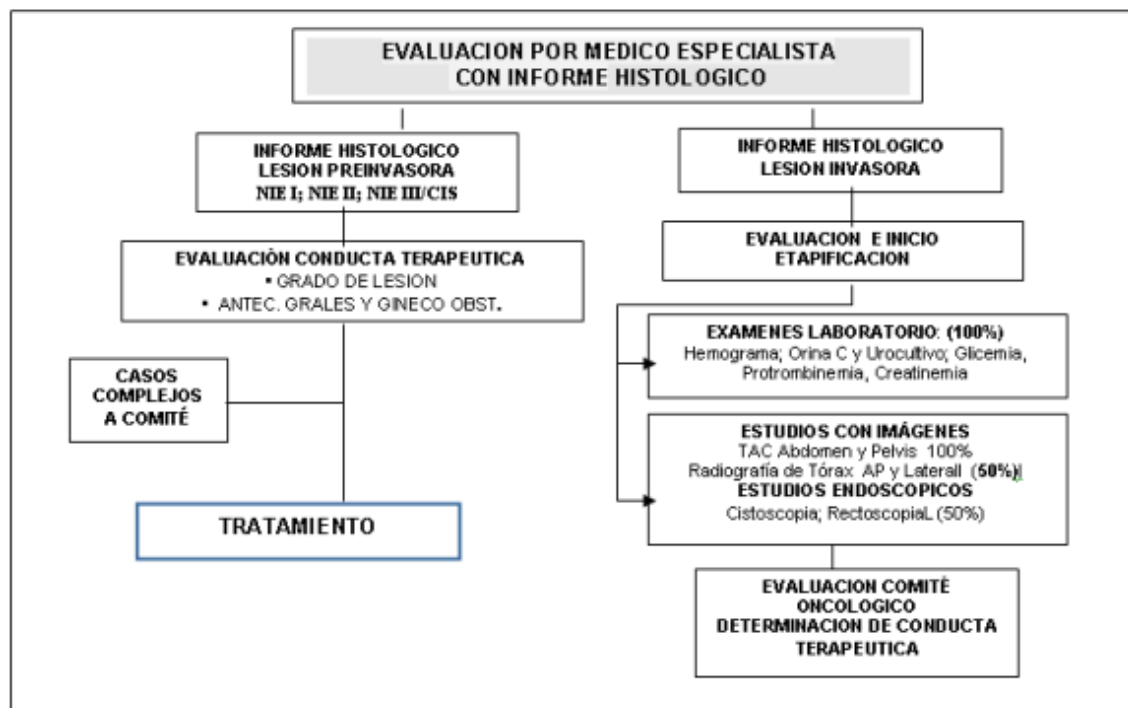
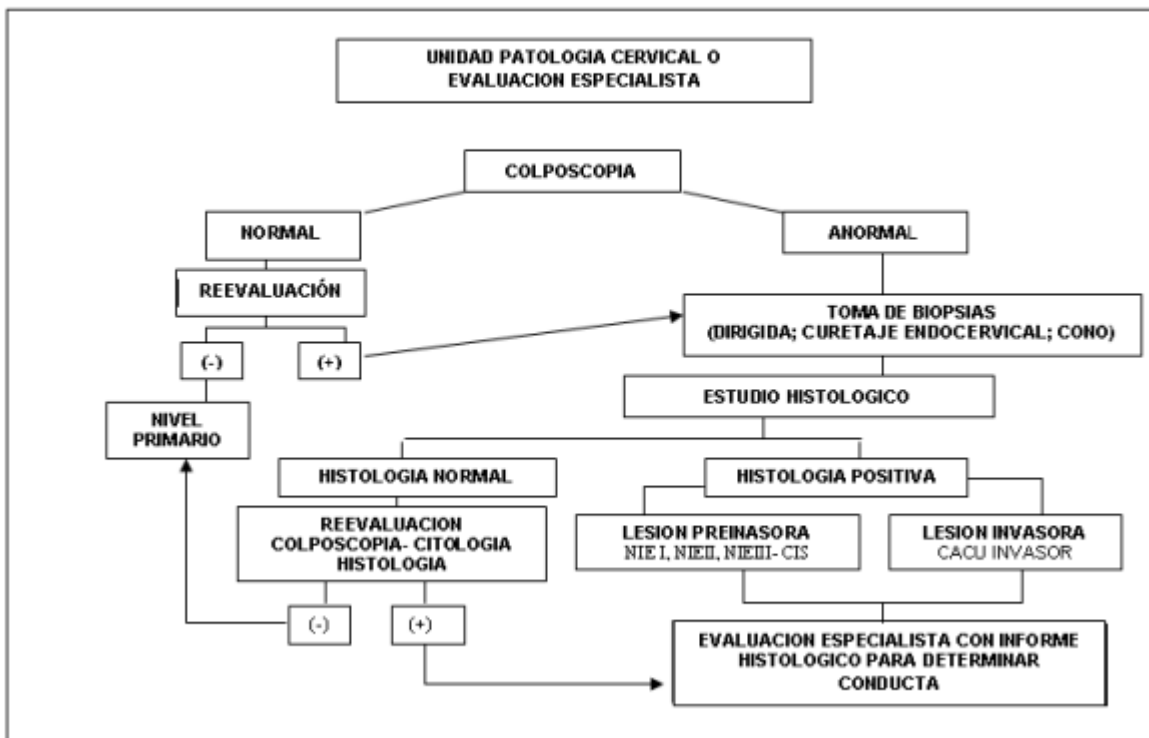


* Adaptación basada en Wright TC et al "Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities" JAMA 2002;287(16)2120-9

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica CÁNCER CERVICOUTERINO. Santiago: Minsal, 2010

Figura 2

Figura 2. Algoritmos para confirmación diagnóstica (esquema general)



VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020. <http://gco.iarc.fr>
2. Valle J. Relación Cito – Histológica como pruebas para la detección temprana de Lesiones Pre Malignas del Cuello Uterino en mujeres de 25 a 60 años en el Hospital Pablo Arturo Suárez en periodo enero 2014 a junio 2017 Quito, Ecuador: Universidad Central del Ecuador ; 2018.
3. Sequeira A. Correlacion cito – histológica de pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado atendidas en el servicio de ginecología de hospital Bertha Calderón Roque enero 2015 – octubre 2016 Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua ; 2017.
4. Morales J, Ávila D. Correlación cito-histológica en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales epidermoides (IIE) cervicouterinas Hospital José Carrasco Arteaga 2011 Cuenca, Ecuador: Universidad de Azuay; 2012.
5. Lanchipa K. Correlación Citohistológica en pacientes con lesión cervical del preventorio del hospital Hipólito Unánue de Tacna, Julio - Diciembre 2018 Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2019.
6. Ramos D. Evaluación de los resultados de la citología cervical, colposcopia y biopsia como indicador de cáncer de cuello uterino en las mujeres que pertenecen a la Red Asistencial, Tacna 2015 Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2016.
7. Aranibar B. Correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales-instituto nacional materno perinatal 2016 Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2019.
8. Almaras L. Concordancia diagnóstica cito-colposcópica según la histopatología cervical en el hospital PNP Luis N. Sáenz, año 2016 Lima: Universidad Privada San Juan Bautista; 2018.
9. Ramírez V. Correlación citológica, colposcópica e histológica en lesiones premalignas del cuello uterino hospital nacional PNP Luis N. Sáenz 2014 Lima: Universidad de San Martín de Porres; 2016.
10. Varela S. Citología Cervical Honduras: Anatomopatóloga. Laboratorio Central de Citología. Secretaría de Salud; 2005.
11. Waxman A. Guidelines for cervical cancer screening: History and scientific rationale EEUU: Clin Obstet Gynecol; 2005.
12. Secretaria de Salud. Manual de Normas y Procedimientos para la Prevención y Control del Cáncer Cérvico Uterino. Tegucigalpa, Honduras: Secretaria de Salud; 1997.

13. Nauth H. Citodiagnóstico Ginecológico. Primera edición Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana; 2004.
14. Watkins M, Gabali C, Winkleby M, Gaora E, Lebaron S. Impact of the new Bethesda System 2001 on specimen adequacy of conventional cervicovaginal smear. EEUU: Diagnostic Cytopathology; 2004.
15. Rachel Jug, MBBCh., BAO , Sarah M. Bean, MD Bethesda System; Patology outlines <https://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixcytologybethesda.html> 2022.
16. Rebecca B Perkins ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors; 2019.
17. McGoogan E. Liquid-based cytology: the new screening test for cervical cancer control EEUU: Journal of Family Planning and Reproductive Health Care; 2004.
18. Agency for Health Care Policy and Research R. Evaluation of cervical cytology. EEUU: Summary, Evidence Report/Technology Assessment; 1999.
19. Freeborn D. Biopsia de cuello uterino 800 Township Line Road, Yardley: The StayWell Company; 2019.
20. Ecured. <https://www.ecured.cu>. [Online].; 2019. Available from: [https://www.ecured.cu/Biopsia de cuello uterino](https://www.ecured.cu/Biopsia_de_cuello_uterino).
21. Fanny López-Alegría, PhD. Cumplimiento del flujo de decisiones clínicas de los algoritmos de derivación y confirmación diagnóstica del primer PAP atípico H1- Santiago Sur, Rev. chil. obstet. ginecol. vol.83 no.4 Santiago 2018.
22. Manual de Procedimientos. Tinción e interpretación de la Muestra de Citología Cervical, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Secretaría de Salud México,
23. AEPC. Colposcopio España: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, ; 2019.
24. Cáncer.gov. <https://www.cancer.gov>. [Online].: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/lesion-escamosa-intraepitelial-de-grado-bajo>; 2019. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/lesion-escamosa-intraepitelial-de-grado-bajo>.
25. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. Edición 7ma Madrid, España: ELSERVIER; 2013.

VII. ANEXOS

1. Matriz de consistencia

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPOTESIS	Variable	Indicador	Escala de Medición
<u>Problema General</u>	<u>Objetivo General</u>	<u>Hipótesis General</u>	Citología Cervical	Epidemiología	Nominal
¿Qué porcentaje de correlación cito histológica habrá en el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía patológica en el Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo del 2018 al 2020?	Identificar el porcentaje de correlación en el diagnóstico cito histológico de las lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía patológica del Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo de 2018 al 2020.	Habrá un alto porcentaje de correlación cito histológica para el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía patológica del Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo de 2018 al 2020.		Procedimiento	Nominal
	<u>Objetivos específicos</u>			Sistema Bethesda	Nominal
	Determinar el número de casos positivos por citología para lesión escamosa intraepitelial de cérvix y para carcinoma de cuello uterino en el servicio de Anatomía patológica del Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo del 2018 al 2020.			Confiabilidad	Nominal

	Determinar el número de casos positivos por biopsia para lesión escamosa intraepitelial de cérvix y para carcinoma de cuello uterino, con citología positiva previa, en el Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo del 2018 al 2020.		Biopsia de Cérvix	Tipos de Biopsia de cérvix	Nominal
	Determinar el número de casos negativos por biopsia para lesión escamosa intraepitelial de cérvix y para carcinoma de cuello uterino, con citología positiva previa, en el Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo del 2018 al 2020.			Procedimiento	Nominal
METODO Y DISEÑO		POBLACIÓN Y MUESTRA		TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	
Tipo de investigación:	Retrospectivo y analítico	Población:	Todas las citologías cervicales que tengan un resultado positivo para lesión escamosa intraepitelial o carcinoma de cuello uterino, que cuenten con un estudio histológico posterior, en el servicio de Anatomía patológica del Hospital Nacional Central de la Policía del Perú en el periodo de 2018 al 2020.	Técnica:	Observación
Diseño de investigación:	Correlacional retrospectivo	Muestra:	380 muestras representativas de Papanicolaou	Instrumentos:	Ficha de observación
				Tratamiento estadístico:	SPSS Windows Versión 23



Recibo digital

Este recibo confirma que su trabajo ha sido recibido por **Turnitin**. A continuación podrá ver la información del recibo con respecto a su entrega.

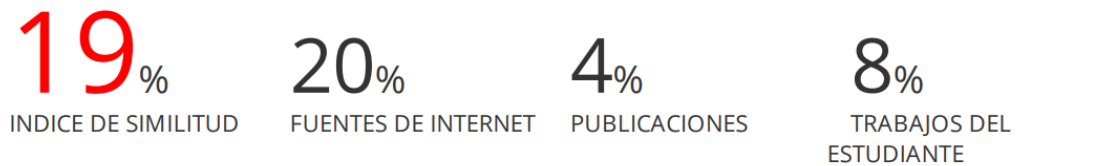
La primera página de tus entregas se muestra abajo.

Autor de la entrega: Hellen Johanna Gordillo De La Fuente
Título del ejercicio: Proyectos de investigación Residencia
Título de la entrega: Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepite...
Nombre del archivo: ECTO_DRA._GORDILLO_DE_LA_FUENTE_HELLEN,_CORRECCIO...
Tamaño del archivo: 447.18K
Total páginas: 53
Total de palabras: 10,445
Total de caracteres: 58,546
Fecha de entrega: 02-mar.-2023 08:27a. m. (UTC-0500)
Identificador de la entre... 2026983184



Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepiteliales y carcinomas de cuello uterino, en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de la Policía del Perú 2018-2020

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	docplayer.es Fuente de Internet	3%
2	www.scribd.com Fuente de Internet	2%
3	repositorio.unfv.edu.pe Fuente de Internet	2%
4	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	2%
5	1library.co Fuente de Internet	1%
6	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
7	Submitted to Universidad de San Martín de Porres Trabajo del estudiante	1%

www.dspace.uce.edu.ec

8	Fuente de Internet	1 %
9	repositorio.uta.edu.ec Fuente de Internet	1 %
10	renati.sunedu.gob.pe Fuente de Internet	1 %
11	repositorio.unjbg.edu.pe Fuente de Internet	1 %
12	repositorio.uceva.edu.co:8080 Fuente de Internet	<1 %
13	es.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
14	dokumen.pub Fuente de Internet	<1 %
15	repositorio.unc.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
16	www.sabiondo.com Fuente de Internet	<1 %
17	repositorio.unan.edu.ni Fuente de Internet	<1 %
18	ri.ues.edu.sv Fuente de Internet	<1 %
19	myhealth.ucsd.edu Fuente de Internet	<1 %

20	repositorio.unac.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
21	www.scielo.org.pe Fuente de Internet	<1 %
22	Submitted to Universidad Catolica Los Angeles de Chimbote Trabajo del estudiante	<1 %
23	Submitted to Universidad Wiener Trabajo del estudiante	<1 %
24	cybertesis.unmsm.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
25	repositorio.ucp.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
26	repositorio.upt.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
27	www.cancer.gov Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo