

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



TEMA:

**Características del tamizaje para cáncer de cuello uterino
en 08 establecimientos de salud de lima metropolitana en
el 2017**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

Autor:

Aleksandar Cvetković Vega

Asesor:

Dr. Carlos Jesús León Nakamura

Dr. Alejandro Yábar Berrocal

LIMA-PERÚ
2017

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por regalarme la alegría de vivir el día a día y no abandonarme en tantos momentos a lo largo de estos años. Gracias por permitirme nacer en esta época y en este gran país.

Mi eterno agradecimiento siempre será para mi madre Rosa y mi tía Diana, por confiar en mí y apoyarme incondicionalmente en todas las empresas que tuve a lo largo de estos años.

Siempre estaré agradecido con mi amigo, el Dr. Christian Mejía Álvarez quien me enseñó el mundo maravilloso de la investigación como motor de cambio en la Medicina, siempre de una forma desinteresada, humilde y amical.

A SOCEMURP, por permitirme desarrollar habilidades formativas en investigación, proyección social y gestión empezando como Miembro, Fiscal y Presidente a lo largo de mi trayectoria en el pre-grado.

A la Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana, SOCIMEP, que me permitió servir por primera vez a nivel nacional a mi país, y a mis compañeros estudiantes de medicina siendo Delegado, Secretario y Presidente. Especial agradecimiento a los asesores de SOCIMEP por su guía y compromiso con las redes de investigación estudiantil a nivel nacional.

A la Universidad Ricardo Palma, mi alma máter, donde desarrollé mi perfil profesional y humano.

Al Hospital Nacional Hipólito Unanue, en el que desarrollé todas mis prácticas clínicas en el pre-grado e internado, aprendiendo de la dimensión clínica, resaltando la condición humana de nuestros pacientes y además, conociendo de cerca nuestro Sistema de Salud nacional.

DEDICATORIA



A mi tío Gustavo, quien partió con Dios este año, y siempre fue un padre para mí. Tus historias de luchas estudiantiles universitarias y la satisfacción de sustentar una tesis en medio de un auditorio adverso, además de ese marcado compromiso social, han sido fuente de inspiración para mí.

A la luz del ejemplo de un hombre valiente, silencioso y bondadoso. Antes que partieras, te hice una promesa la cual estoy pronto a honrar. Y es que no hay motores más grandes, que la vocación y las promesas que nacen del corazón. Hoy a puertas, puedo decir que la vida nos dio la razón, Drago.



CARACTERÍSTICAS DEL TAMIZAJE PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN 08 ESTABLECIMIENTOS DE SALUD DE LIMA METROPOLITANA EN EL 2017

Cvetkovic-Vega Aleksandar^{1,a,b,c,d}, Carlos León Nakamura^{2,a,b}, Alejandro Yábar Berrocal^{2,a,b}

¹Estudiante de Medicina Humana

²Médico Cirujano

^aFacultad de Medicina Humana, Universidad Ricardo Palma

^bInstituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Universidad Ricardo Palma

^cSociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Ricardo Palma, SOCEMURP.

^eSociedad Científica Médico Estudiantil Peruana, SOCIMEP.

Resumen

Introducción: El uso de Citología Convencional de Papanicolaou (CC) frente a Base Líquida (CBL), el profesional que realiza la extracción, primera lectura y diagnóstico de la muestra; el uso de la clasificación Bethesda, la detección de ADN del VPH y el seguimiento de hallazgos ASCUS son eslabones en el tamizaje del Cáncer del Cuello Uterino (CCU) poco estudiadas en nuestro medio. **Objetivos:** Determinar las características del tamizaje para cáncer CCU en 08 establecimientos de salud (EESS) de Lima Metropolitana sedes del Internado Médico de la FAMURP en el 2017. **Métodos:** Descriptivo, transversal. Muestreo por conveniencia. Se entrevistó a los Jefes de los Servicios de Patología **Resultados:** Participaron 8 EESS de Nivel III del MINSA, EsSalud y FFAA. Todos realizaron la CC, ninguno CBL. Las muestras son extraídas por el Ginecólogo o la Obstetiz, y en 1 caso por enfermería, la primera lectura es realizada por el Tecnólogo Médico y en un caso por el Anatómo Patólogo; el diagnóstico, por el Anatómo Patólogo. Se usa el Sistema de Bethesda para el Reporte Final. No se usan pruebas de detección para ADN del VPH. En 8, se hace seguimiento para hallazgos ASCUS. **Conclusiones:** La CBL, la lectura automatizada, y la identificación del ADN de VPH no están implementados. Se recomienda realizar estudios costo-efectivo para proponer su implementación futura, y realizar estudios respecto de las fases del proceso del Tamizaje

Palabras: Prueba de Papanicolaou; Citología; Cáncer Cérvico Uterino; PVH; Tamizaje.

CHARACTERISTICS OF THE CERVICUTERINE CANCER SCREENING AT 08 HEALTH INSTITUTIONS FROM METROPOLITAN-LIMA IN 2017

Cvetkovic-Vega Aleksandar^{1,a,b,c,d}, Carlos León Nakamura^{2,a,b}, Alejandro Yábar Berrocal^{2,a,b}

¹Medical Student

²Medical Doctor

^aMedical School , Ricardo Palma University.

^bBiomedical Sciences Research Institute, Ricardo Palma University, INICIB.

^c Scientific Society of Medical Students from Ricardo Palma University, SOCEMURP

^e Scientific Society of Peruvian Medical Students, SOCIMEP.

Abstract:

Introduction: Use of Papanicolaou's test versus Liquid Based Cytology; professional that executes the sample's extraction, first lecture and diagnosis; use of Bethesda classification; VPH's DNA detection, and the follow up of ASCUS results, are important topics of the Cervical Cancer screening which are scarcely studied at Peru. **Objective:** To determine characteristics from the screening of Cervical Cancer at 08 Health institutions (HI) from Metropolitan-Lima in 2017 which were Internship Medical Centers for FAMURP students. **Methods:** Observational, descriptive transversal study with convenience type sampling. Pathology's Chiefs from HI were interviewed. **Results:** 8 Third level HI from MINSA, ESSalud and FFAA were included. All HI use Papanicolaou Test, no LBC were used. Samples were taken by the Gynaecologist or the Obstetrician and in one case by the nurse; first lecture, by the Medical Technologist and in one case by the anatomic pathology specialist; diagnosis, by the anatomic pathology specialist. The Bethesda System was used at the Final Report. No HPV- DNA detection test was used. 8 HI made ASCUS finding follow up. **Conclusions:** LBC, automatic lecture for screening and HPV-DNA detection are not implemented. It is recommended to design cost-effective studies for their future implementation, and design studies at the Cervicuterine cancer Screening stages.

Key words: (DECS) Papanicolaou Test; Liquid-based Cytology; Cervicuterine Cancer; HPV; Screening.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS.....	8
LISTA DE GRÁFICOS.....	8
LISTA DE ANEXOS.....	8
CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: línea de investigación	
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	
1.5.1 OBJETIVO GENERAL	
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	13
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	
2.2 BASES TEÓRICAS	
2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	
CAPÍTULO III: VARIABLES.....	26
3.1 VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN	
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....	29
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	
4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	
4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	
4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE Recolección DE DATOS	
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	
4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS	
CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	32
5.1 RESULTADO	
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	40
6.1 CONCLUSIONES	
6.2 RECOMENDACIONES	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	49

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de las clasificaciones de Displasia/CIS (1949-1969), de Richart CIN (1969-1989), y la de Bethesda SIL-L/SIL-H/ASC (2014)

Tabla 2. Características Generales de los Establecimiento de Salud participantes

Tabla 3. Características del Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino en los Establecimientos de Salud por Segmento

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Árbol de Selección de Establecimientos de Salud participantes

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Profesional que extrae la muestra del tamizaje

Gráfico 2. Profesional que realiza la primera lectura

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 01: Acta de aprobación de Proyecto de Tesis firmado por asesores y jurados

ANEXO 02: Documento de registro por la Facultad de Medicina

ANEXO 03: Documento de autorización emitido por la Institución o Centro donde se realiza la Tesis

ANEXO 04: Reporte de Originalidad del Turnitin

ANEXO 05: Matriz de Operacionalización de variables

ANEXO 06: Ficha de recolección de datos

ANEXO 07: Aprobación del protocolo por Comité de Ética Institucional del Hospital Docente Madre Niño San Bartolomé

ANEXO 08: Lista de establecimientos de salud

ANEXO 09: Cronograma de Trabajo

ANEXO 10: Presupuesto

ANEXO 11: Acta de aprobación del Borrador de Tesis firmados por asesores y jurados

CAPITULO I:

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cérvico uterino (CCU) es una patología causada principalmente por los subtipos oncogénicos 16 y 18 del Papiloma Virus Humano (PVH)⁽¹⁾, es el cuarto cáncer más frecuente a nivel mundial⁽²⁾. En nuestro país, de las 14,000 muertes de mujeres registradas en el 2014, el 12,3% fue por CCU⁽³⁾, siendo el cáncer más común de mujeres entre 15 y 44 años⁽⁴⁾. Además, hay una discordancia entre la incidencia y mortalidad de CCU en los países según grado de desarrollo⁽⁵⁾, existiendo alta incidencia en países del África o en América del sur, por cada mil: Bolivia (36,4), Perú (34,5); en contraste con países desarrollados: Canadá (6,6) y EEUU (5,7). Estas cifras hacen del CCU un problema de salud pública^(6,7), lo cual ha sido identificado como una prioridad de investigación para los años 2015-2021 en Lima Metropolitana por el Instituto Nacional de Salud.⁽⁸⁾

Antes del CCU, la presencia del efecto citopático de la infección por VPH⁽¹⁾ se evidencia por lesiones precancerosas que, según organismos internacionales como la OMS, deben de ser clasificadas y reportadas a través del Sistema de Bethesda^(9,10) modificado en el 2001 y actualizado al 2014^(11,12). El estudio de las anomalías en la citología epitelial relacionada al CCU implica estudiar las células escamosas y las glandulares; haciendo especial énfasis en el primer grupo, se encuentran lesiones escamosas intraepiteliales de bajo (LSIL) y alto (HSIL) grado, existiendo también un grupo de características atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y en éstas, aquellas en las que no pueden excluirse lesiones de alto grado (ASC-H)⁽¹²⁾. Este grupo ASCUS constituye un grupo de interés por su potencialidad en lesiones pre cancerosas o incluso cáncer⁽¹³⁾, y cuyo seguimiento que debería de enfatizarse, muchas veces se deja de lado.

Recolectar hallazgos depende en primera instancia de un programa de tamizaje implementado en el sistema de salud de un país, sin embargo, como ya se mencionó previamente hay desigualdades entre aquellos desarrollados y vías desarrollo⁽¹⁴⁾: en los primeros, los programas de detección se hacen en fases aún

tratables, y en los otros países, la enfermedad se detecta en fases más avanzadas con sintomatología establecida; es por ello que la detección oportuna es crucial⁽⁶⁾ y debiendo en todo momento ser aplicado a un porcentaje grande de mujeres y captando pacientes asintomáticos⁽¹⁵⁾. Para la detección se utilizan diferentes pruebas de tamizaje, enfocados en detección de fases iniciales y en fases posteriores al tratamiento⁽¹⁶⁾; algunos métodos existentes son la detección de ADN del VPH cuyo hallazgo es definitivo; Citología convencional de Papanicolaou (CC) la cual a pesar de estar al alcance del primer nivel de atención en el país⁽³⁾ tiene limitaciones intrínsecas⁽¹⁷⁾ que se suman al problema de la cobertura y del sistema de salud per se⁽¹⁸⁾; y Citología de base líquida con ventajas establecidas como la reducción en un 70-90% del índice de muestras no satisfactorias encontradas con la Citología Convencional⁽¹⁷⁾, pero que tiene mayores costos en países como el nuestro. La toma, interpretación y diagnóstico de las muestras obtenidas por el tamizaje depende de la experticia del profesional de la salud a cargo de éstas etapas, encontrándose reportes que inciden en que la mayoría de errores en la citología ocurre durante la toma de la muestra⁽¹⁹⁾, y que suelen ser ocasionados por *tomadores ocasionales*, los cuales carecen de la experiencia requerida⁽²⁰⁾ y que, ocasiona repercusiones directas en el aumento del índice de falsos negativos⁽²¹⁾.

Por todo lo anterior, se evidencia que el tipo de tamizaje, el uso de la clasificación de Bethesda, el profesional relacionado con la toma, primera lectura e interpretación de la muestra, la identificación del ADN del VPH y el seguimiento de hallazgos ASCUS son características importantes del proceso de tamizaje que deben de ser descritas y posteriormente estudiadas a profundidad en nuestra realidad motivo por el cual, y ante la escasa evidencia científica reportada en nuestro país son el objetivo de la descripción en este estudio.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características del Tamizaje para Cáncer de Cuello Uterino en los Establecimientos de Salud de Lima Metropolitana que son Sedes Hospitalarias para el Internado de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma en el año 2017?

1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El cáncer es un problema de salud pública que generó por ejemplo, en el año 2008 cerca de 169 millones de años de vida saludables perdidos a nivel mundial⁽²²⁾. En el Perú, ocasiona la pérdida de 378 mil años de vida saludables

equivalentes a 900 millones de dólares por año, estableciéndose al CCU como uno de los que más genera años de vida saludables perdidos y pérdidas económicas⁽²²⁾.

El CCU es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo⁽²⁾ y en Perú es la primera causa de muerte en mujeres⁽⁴⁾ y en general⁽²³⁾. En el último registro de Cáncer de Lima Metropolitana, se observó que la incidencia de CCU ha disminuido desde 43,92 en los años 1968-1970 a 21,00 en los años 2010-2012⁽²⁴⁾ y es por ello que, los expertos de instituciones como en Instituto Nacional de Salud en el marco de la elaboración de la prioridades de investigación para los años 2015-2021, determinaron al CCU como una de las Enfermedades No transmisibles que deben de ser definidas como prioridad de investigación para Lima Metropolitana.⁽⁸⁾

Si bien el Estado Peruano ha implementado el uso de las vacunas contra el VPH, éstas por sí solas no ayudarán a solucionar el problema pues deben de estar articuladas con políticas en educación, detección temprana y tamizaje⁽⁷⁾. Respecto a éste último, los programas de tamizaje adquieren importancia en la medida que favorecen una detección oportuna de lesiones pre cancerosas que deben ser reportadas por un Especialista Médico Citopatólogo⁽⁹⁾ utilizando el sistema de clasificación de Bethesda. En el proceso del tamizaje es importante la experticia del profesional en la toma, primera lectura e identificación de los hallazgos, resaltando la etapa de toma de muestra y evitando a los “*tomadores ocasionales*”⁽²⁰⁾. No todas las muestras analizadas por el Citopatólogo son concluyentes, pues existe un reducido pero presente número de muestras catalogadas como punto intermedio entre benignidad y malignidad denominadas ASCUS⁽¹²⁾ las cuales adquieren real importancia por su potencial de malignidad y, cuyo seguimiento debería ser obligatorio.

A pesar que el Tamizaje la CC es el método más utilizado e implementado⁽³⁾, tiene baja cobertura (solo de 31%)⁽²⁵⁾. Además entre sus limitaciones se reporta una sensibilidad muy variable y gran cantidad de falsos positivos⁽¹⁷⁾. Frente a esta realidad, una opción es la Citología en Base Líquida (CBL) que resuelve muchas de las limitaciones de la CC⁽²⁶⁾ pero por motivos fundamentalmente económicos está limitada en nuestro país.

Si bien el muestreo de este estudio es por conveniencia incluyéndose a todos los establecimientos de salud (EESS) de Lima Metropolitana en los cuales los alumnos de séptimo año de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma cursan su internado en el año 2017 que cumplieren con criterios establecidos, y constituye una limitación a nuestro diseño; muchos de los EESS

seleccionados son considerados de referencia a nivel de la Región Lima y a nivel nacional. Este estudio permitirá generar una primera evidencia del tema que permitirá que se elaboren investigaciones posteriores en los temas aquí descritos. Además, al entregar los resultados de este estudio a los establecimientos de salud participantes se busca generar evidencia para futuras investigaciones y políticas institucionales, partiendo del nivel local hacia lo nacional⁽⁷⁾

1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: Línea de investigación

El tema de la siguiente tesis corresponde a las líneas de investigación en “*Clínicas médicas, clínico quirúrgicas y sus especialidades*” y “*Salud pública y medicina ambiental*” del documento de *Líneas de investigación 2016-2020* de la Universidad Ricardo Palma; a los lineamientos de “*Investigación clínica*” y “*Salud Pública*” de las unidades de investigación del Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Universidad Ricardo Palma, INICIB; y finalmente, a las “*Prioridades de investigación en salud 2015-2021 definidas para Lima Metropolitana*” correspondiente a *Enfermedades no transmisibles: Cáncer*, las cuales son determinadas por el Instituto Nacional de Salud.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar características del Tamizaje para cáncer cérvicouterino en 08 establecimientos de salud de Lima Metropolitana en el 2017.

1.5.2 ESPECÍFICOS

- Determinar el tipo de citología utilizada en el tamizaje de CCU.
- Determinar el profesional que extrae, realiza la primera lectura y realiza el diagnóstico de la muestra en el tamizaje de CCU.
- Determinar el uso de la metodología de Bethesda en el Reporte Final de la muestra en el tamizaje de CCU.
- Determinar el uso de pruebas para detección del ADN del PVH en las muestras del tamizaje de CCU.
- Determinar si se realiza el seguimiento para hallazgos ASCUS.

CAPÍTULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Reportes del año 2016 de la “*Colación multisectorial Perú contra el Ca*” reportan que el CCU es el Cáncer más frecuente, seguido por el de mama, estómago, próstata y pulmón⁽²²⁾. En líneas generales, el cáncer generó la pérdida de 169 millones de años de vida saludables en el mundo y, en el Perú ocasiona la pérdida de 378 mil, lo cual equivale a 900 millones de dólares por año.

En la literatura científica disponible, libros de referencia en Ginecología como el *Novak* mencionan que la CC tiene una sensibilidad de 51% y falsos negativos de 49%⁽¹⁷⁾; estudios mencionan que la CBL reduce un 70-90% el índice de muestras no satisfactorias producto de la CC y cuenta con sensibilidad de 80%⁽²⁷⁾. Otros establecen que la sensibilidad de CBL y CC son 88% y 20-30%, respectivamente⁽²⁸⁾. Estudios en Hungría del 2014 concluyen que la CBL es una alternativa viable y significativamente mejor que la CC en casi todos los aspectos⁽²⁹⁾. Guías de la OMS mencionan también las ventajas y desventajas de cada técnica de tamizaje utilizada^(16,30). Un análisis del 2012 en México encuentra mayor cantidad de falsos negativos y variabilidad en sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos en la CC a pesar de considerarla más efectiva⁽³¹⁾. En el 2015 se comparó de forma costo-efectiva la CBL con la detección de ADN de VPH, concluyéndose que la detección de ADN era menos costosa e igual de efectiva que CBL⁽³²⁾. Otros estudios realizados en el 2011 que comparan la CBL y CC durante un año, no reportaron diferencias en hallazgos atípicos ni falsos positivos⁽³³⁾. En el 2015, un estudio comparó CBL y CC, encontrando sensibilidad y especificidad semejantes, pero que la CBL ofrece ventajas respecto del tiempo y manejo de muestras hemorrágicas e inflamatorias⁽³⁴⁾.

Un estudio del 2015⁽³⁴⁾ donde se comparaba la CBL y la CC en el tamizaje de CCU, indicó que la sensibilidad y la especificidad encontradas son las mismas en ambas técnicas. Sin embargo, la CBL ofrece ventajas en el tiempo y el manejo de las muestras hemorrágicas e inflamatorias.

Volviendo a los costos, se estudió a la CBL de bajo costo (Clearprep PAP) en comparación con CC en El Salvador en el 2014, encontrándose similar detección de lesiones, pero también una ventaja en la preservación de muestras para estudios posteriores⁽³⁵⁾. Estudios de Brasil en el 2015 que comparan CC y CBL, indican que ésta última reduce los casos insatisfactorios y aumenta los satisfactorios en comparación con la CC⁽³⁶⁾. Ventajas similares fueron reportados en estudios del 2014, donde además se resaltó mejoras en calidad de muestra, de control, y posibilidad de guardar el material para otras pruebas⁽³⁷⁾. Sin embargo, también otros estudios del 2013 indican que la CBL no es más sensible que el frotis con CC para la detección de HSIL y CIN2+ independientemente de la edad del paciente⁽³⁸⁾.

Sarría enfatiza el abordaje integral y la necesidad de la elaboración de un Registro Nacional Integrado del Cáncer, reportando además sensibilidad para el CC de entre 27-50%, inspección con ácido acético de 35-70%, y la prueba de ADN de VPH en 98%⁽⁷⁾; además resalta la importancia del énfasis en políticas de tamizaje en conjunto con la implementación de la vacunación contra el VPH. Otros estudios resaltan que el tamizaje con CC es más costo-efectivo que las vacunas pues la baja cobertura de éstas (casi 31%) es su principal limitación⁽²⁵⁾.

Ricci et al, en el año 2004 revisaron la literatura acerca de la CBL encontrando que ésta soluciona 5 problemas puntuales de la CC, pero que en poblaciones grandes no se evidencian diferencias en torno al diagnóstico entre ambos métodos como para sugerir a la CBL en el sistema público⁽²⁶⁾. Respecto de costos, en Chile una máquina para CBL cuesta \$ 50 000, el costo de insumos per cápita para CC y para CBL es de \$2,5 y \$6, respectivamente⁽²⁶⁾. En el Perú, el tamizaje con CC tuvo en el 2011 un costo de \$2.78 y estimaciones realizadas por Gutiérrez et al para el 2011 encontraron datos de costos de \$3 millones para la CC y el costo del CCU a \$15,5 millones⁽²⁵⁾. Un estudio del 2004 encontró que la costo-efectividad de la CBL se basa en la reducción del número de falsos negativos y por ende la incidencia de CCU, además de reducir en número las muestras insatisfactorias y los tiempos⁽³⁹⁾. *Alameda et al* en 2007 reportaron que con la CBL se incrementa más o menos significativamente la detección de lesiones preneoplásicas⁽⁴⁰⁾.

En el XVIII Congreso AEPCC del 2006, *Alonso et al* compararon rendimientos de CC y CBL, concluyendo que la CBL logra rendimiento superior para LSIL y HSIL, disminuyendo los hallazgos ASCUS⁽⁴¹⁾. Otros estudio en el 2013 y en el 2015 concluyen que la CBL mejora el diagnóstico de HSIL, pues mejora la distinción en detalles citológicos⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Estudios del año 2015 encuentran resultados semejantes siendo la tendencia a que los programas de tamizaje cambien desde la CC hacia

la CBL y en el futuro hacia la detección primaria del PVH⁽⁴⁵⁾. La guía *Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer* del 2012 concluye la equivalencia entre el tamizaje con CC y CBL en revisiones hasta dicha fecha⁽⁴⁶⁾.

Reportes en métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina mencionan que pese de su mayor rendimiento o productividad ésta es menos coste efectiva que la lectura manual para cualquier tipo de patología, concluyendo que aún no puede recomendarse el uso de dicha lectura automatizada para el tamizaje de lesiones cervicales precancerosas⁽⁴⁷⁾. Un estudio comparativo de 140 casos en el 2016 recomienda no sobreenfatizar el rol de la CC en el tamizaje, y además determina que la CC se usa en países en vías de desarrollo, a diferencia de los desarrollados donde se utiliza la CBL siendo recomendada la primera para países con dichas características por temas de índole económico⁽⁴⁸⁾.

Un análisis de costos en las estrategias de tamizaje en México en el 2014 concluyó que la estrategia que constaba en detectar VPH de alto riesgo (VPH-AR) como prueba primaria y seguida de tipificación de VPH-16/18, la CBL e inmunotinción es la mejor alternativa siendo menos costosa y con un nivel aceptable de casos perdidos reportándose además que los costos per cápita para el tratamiento del CIN 2/3 y el CCU son de \$2099 y \$8974 respectivamente⁽⁴⁹⁾. Estudios en Ecuador indican que el uso de pruebas moleculares de detección de tipos de VPH-AR es altamente costo-efectiva como estrategia de tamizaje con U\$ 3482 por años vividos con discapacidad (AVAD)⁽⁵⁰⁾.

Un estudio del 2012 sobre el análisis coste-efectividad de la CBL reporta que a pesar del mayor coste, los beneficios se relacionan con la disminución del tiempo para derivar a la colposcopia, y el que hay entre el seguimiento y en distanciamiento para la siguiente citología cuando la VPH es negativo^(51,52). Estudios refieren que el rendimiento y la productividad de la lectura automatizada de citologías, tanto PAP como CBL, fue superior al manual con la lectura automatizada en duración de la lectura y número de muestras analizadas por hora o por día⁽⁴⁷⁾.

El sistema de Bethesda con su última actualización en el año 2014 es el lenguaje universal de clasificación de lesiones intraepiteliales recomendado por organismos internacionales⁽⁵³⁾ para las descripciones redactadas en los informes citopatológicos, lo cual siempre está a cargo del Médico Especialista Citopatólogo⁽⁹⁾. Entre las diferentes clasificaciones propuestas en este sistema existen aquellas denominadas ASC, cuya subclasificación ASCUS hace referencia

a alteraciones citológicas que si bien sugieren una SIL son insuficientes para un interpretación definitiva, representando a las anomalías citológicas más comunes, y constituyendo un grupo de hallazgos importante por su potencial malignidad⁽¹³⁾.

La experticia del profesional que toma la muestra y realiza el diagnóstico es determinante. Estudios demuestran que 2/3 de los errores en citología se realizan durante la toma de muestra⁽⁵⁴⁾ y que la obtención de muestras inadecuadas se relaciona con un alto índice de falsos negativos⁽²¹⁾. Por lo tanto, la mayoría de errores importantes se dan en la fase pre-analítica⁽⁵⁴⁾ siendo esta determinante sobre las siguientes fases del tamizaje. Se describe en la literatura la existencia de *tomadores ocasionales*⁽²⁰⁾, los que se describen como “*personas que toman menos de 50 muestras al año*” y no cuentan con la experiencia suficiente para el procedimiento. Cabe resaltar que se recomienda que los citotecnólogos revisen entre 50 a 80 frotis por evaluador al día para poder suplir esta falencia⁽²⁰⁾. Además, expertos sugieren que la lectura debe de ser realizada por un citólogo, citotecnólogo o patólogo calificado, siendo en todo momento el informe objetivo, descriptivo indicando lo adecuado o no de la muestra y valoración hormonal siempre acorde al sistema de Bethesda⁽¹⁰⁾.

2.2 BASES TEÓRICAS

El Cáncer de Cuello Uterino (CCU) es el cuarto cáncer más frecuente en la mujer a nivel mundial; se estima que en el año 2012 hubo 527 624 nuevos casos y 265 672 muertes⁽²⁾. Existen diferencias entre las regiones desarrolladas y en desarrollo: en las primeras los programas de detección detectan en fases tratables; sin embargo, en los segundos el acceso a pruebas de detección eficaces es deficiente pues la enfermedad no se detecta sino hasta las fases más avanzadas con sintomatología⁽²⁾.

De 14 000 muertes en mujeres reportadas en Perú en el 2014, el 12.3% fueron por CCU.⁽³⁾ Tomando como referencia el *Registro de Cáncer de Lima Metropolitana* entre el 2010-2012, la tendencia en la incidencia de CCU ha disminuido desde 43,92 entre los años 1968-1970 a 21,00 para los años 2010-2012⁽²⁴⁾. La tendencia en la mortalidad de CCU en los años 1990-1993 fue de 9,26 por cada 100 000 a 7,21 por cada mil del 2010-2012⁽²⁴⁾. Los casos de CCU por edad entre el 2010-2012 se concentraron principalmente entre las edades de 45-59 seguido por el grupo etáreo entre los 30-44 años⁽²⁴⁾.

CLASIFICACIÓN DE LESIONES PRE CANCEROSAS CERVICALES

Las clasificaciones de lesiones pre cancerosas cervicales han evolucionado en el tiempo y los términos de los sistemas de clasificación se usan de manera intercambiable, siendo recomendado el Sistema de Bethesda^(10,55). Se presenta un esquema adaptado de *Patología Estructural y Funcional de Robbins* ⁽⁵⁶⁾ en la *Tabla No.1* que integra las clasificaciones previas de Displasia/CIS (1949-1969), de Richart CIN (1969-1989) y la de Bethesda SIL-L/ SIL-H / ASC (1989- 2014).

Tabla 1. Comparación de las clasificaciones de Displasia/CIS (1949-1969), de Richart CIN (1969-1989), y la de Bethesda SIL-L/SIL-H/ASC (2014)

Sistemas de clasificación para las lesiones cervicales epiteliales		
Displasia/carcinoma in situ	Neoplasia Intraepitelial cervical (CIN)	Sistema de Bethesda. Act 2014 (Anormalidad en Células Epiteliales)
Displasia leve	CIN I	I. Escamosas
		Lesión intraepitelial escamosa (SIL)
		SIL de grado bajo (SIL-L)
Displasia moderada	CIN II	SIL de grado alto
		Células escamosas atípicas (ASC)
		ASC-US
		ASC-H
		2. Glandulares
		Atípicas
		Células endocervicales (NOS)
		Células endometriales (NOS)
		Células glandulares (NOS)
		Atípicas favorable para neoplasias
		Células endometriales
		Células glandulares
		Ca endocervical in situ
		Adenocarcinoma
		Endocervical
		Endometrial
Extrauterino		
No especificado (NOS)		

El sistema de Bethesda clasifica tanto a lesiones de células escamosas como glandulares. En el caso de las escamosas utiliza tres clasificaciones para las Lesiones Intraepiteliales escamosas (SIL, en inglés) según su potencial relativo para desarrollar una lesión infiltrable: 1) De bajo grado SIL-L, 2) De alto grado SIL-H y 3) Células escamosas atípicas subclasificadas en ASC-H que significa la imposibilidad de excluir del diagnóstico a una displasia de alto grado, y ASC-US que incluye la *Atipia Escamosa de Significado Indeterminado* o ASCUS para *alteraciones citológicas sugestivas de SIL pero cuantitativamente o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva*, lo cual representa un punto intermedio entre cambios celulares benignos y las lesiones intraepiteliales⁽¹²⁾.

El estudio ALTS realizado entre 1996 y 2000 y que incluyó más de 5000 mujeres determinó que ASCUS es la más común anomalía citológica⁽¹²⁾, y que a pesar que algunas de éstas remitían sin tratamiento, otras pueden ser una condición precancerosa o hasta cáncer⁽¹³⁾, resaltando por esto último el seguimiento cuidadoso.

FLUJOGRAMA DE DIAGNÓSTICO DE CITOLOGÍA GINECOLÓGICA Y PROFESIONALES QUE PARTICIPAN ÉSTE

La toma de muestra por CC se realiza desde el primer nivel atención y en todos los establecimientos de Salud, especialmente empezando por los Puestos y Centros de Salud⁽⁵⁵⁾. Dicho proceso debe ser activo, es decir buscar a las mujeres con posibilidad de riesgo en su jurisdicción, y deberá ser realizado por un profesional de la salud debidamente entrenado haciendo incapié a que 2/3 de los errores en citología se realizan durante la toma de muestra^(19,54). Existen *tomadores ocasionales*, es decir, *personas que toman menos de 50 muestras al año y no cuentan con la experiencia suficiente para realizar el procedimiento*⁽²⁰⁾. El conocimiento y la capacidad técnica limitadas del personal de salud para el procedimiento de la prueba de PAP dan como consecuencias la obtención de muestras inadecuadas con un alto índice de falsos negativos⁽²¹⁾. Es por esto que existen escalas validadas por expertos que miden competencias⁽²⁰⁾ teóricas y prácticas en el personal de salud con la finalidad de identificar debilidades y plantear estrategias para mejorar la capacitación del equipo multidisciplinario. *Los expertos recomiendan que los citotecnólogos vean muchos casos para desarrollar su experiencia, siendo lo recomendado la revisión de entre 50 a 80 frotis por evaluador frotis al día con descansos de una hora teniendo su propio puesto con microscopio binocular*⁽⁵⁷⁾. En todos los casos, el informe final citológico es responsabilidad siempre del Especialista Médico Citopatólogo⁽⁹⁾.

Para el control de calidad del diagnóstico en la citología ginecológica se han establecido en entre 3⁽⁵³⁾ y 5 etapas⁽¹⁰⁾ resumidas a continuación:

1. *Fase Pre-pre analítica*: involucra la selección adecuada del estudio específico.
2. *Fase Pre analítica*: involucra la identificación, preparación y transporte de la muestra.
3. *Fase Analítica*: preparación e interpretación del estudio.
4. *Fase Post Analítica*: reporte oportuno del resultado, archivo de copia y almacenamiento del material.
5. *Fase Post-post analítica*: actuación o tratamiento en base al resultado.

En la actualidad, la mayoría de errores médicamente importantes están en la fase pre-analítica, siendo su influencia determinante sobre las otras fases⁽⁵⁴⁾. La lectura debe ser realizada por un citólogo, citotecnólogo o patólogo calificado, siendo ésta de tipo descriptivo indicando lo adecuado o no de la muestra y valoración hormonal siempre acorde al sistema de Bethesda⁽¹⁰⁾. Un laboratorio de calidad debe de leer por lo menos 25 000 muestras al año, siendo el 25% de éstas de primera vez para que el programa de cobertura sea confiable, midiendo su calidad con indicadores y metas⁽¹⁰⁾ contenidos en guías⁽⁵⁵⁾.

TAMIZAJE DE LESIONES PRECANCEROSAS

Una prueba de tamizaje se considera teóricamente mejor cuando tiene una tasa baja de falsos negativos y de falsos positivos⁽¹⁶⁾. Cifras como hasta de 46% de pacientes con CCU pueden deberse a tamizajes inadecuados⁽¹⁰⁾; teniendo en cuenta que lo ideal para reducir el CCU debe incluir un tamizaje con cobertura de 80%⁽⁵⁸⁾.

“Cuando una mujer tiene resultado negativo en la inspección visual con ácido acético o en el estudio citológico debe de esperar 3 a 5 años antes de someterse a un nuevo tamizaje mientras que las mujeres con resultados negativos en la prueba de detección de VPH deben esperar como mínimo 5 años antes de someterse a un nuevo tamizaje. Luego de un tamizaje ulterior con resultado negativo, así como en las mujeres de mayor edad, el intervalo entre tamizajes puede ser de más de 5 años. Las mujeres que han sido tratadas por lesiones cervicouterinas precancerosas deben recibir seguimiento postratamiento al cabo de 12 meses. Las mujeres con actividad sexual deben someterse a partir de los 30 años a pruebas de cribado”⁽¹⁶⁾.

A pesar de la implementación del tamizaje, debe de tenerse presente algunos riesgos y beneficios resaltantes⁽¹⁶⁾. Como beneficios, el resultado positivo primario del tamizaje es la reducción de los casos de CCU a través de la detección en fases iniciales y tratamiento de lesiones precancerosas; como riesgos, existe una tasa variable de sobre-detección de lesiones precancerosas, es decir falsos positivos, que conducen al tratamiento innecesario, y desde otra perspectiva, resultados falsos negativos que implican el no detectar los signos de la enfermedad y desaprovechar la oportunidad para una detección temprana.

MÉTODOS DE TAMIZAJE

Existen tres metodologías para el tamizaje^(16,17): molecular, visual y citológico.

I. Método molecular:

A) Detección de ADN de VPH⁽¹²⁾

“La muestra, que puede ser tomada por el dispensador o por la paciente misma, se coloca en un tubo con solución conservante apropiada y se envía al laboratorio (o se procesa de inmediato en el lugar si se utiliza la prueba nueva). En algunos países se observa que se puede realizar tamizaje para detección primaria con VPH como prueba primaria en mujeres de 30 o más años” (59), dejando a la citología como triaje para mujeres más jóvenes; también se realiza la identificación de VPH de alto riesgo (VPH-AR), ofreciendo un 60-70% de mayor protección contra el CCU⁽⁵²⁾ recomendado en mujeres de 30 o más años.

Puntos fuertes:

- La extracción de la muestra es tan sencilla que la puede hacer la paciente misma.
- Si se aplica la prueba nueva, que se procesa en el lugar y da resultados rápidos, un resultado positivo puede ir seguido de un tratamiento inmediato (visita única).

Debilidades:

- Requiere suministros y equipos patentados que pueden no ser fácilmente accesibles.
- El resultado del análisis no detecta co-infecciones.
- El costo unitario suele ser elevado.

- El almacenamiento del material necesario para las pruebas puede ser problemático.
- En general, los requisitos de laboratorio y transporte de las muestras son complejos.
- Aunque la prueba está disponible actualmente, su resultado no estará disponible de inmediato, por lo que la paciente deberá hacer múltiples visitas y ello aumenta el riesgo de que no regrese para el seguimiento.

II. Método Visual

A) Inspección visual con ácido acético (IVAA)

“Un dispensador capacitado examina el cuello uterino no menos de 1 minuto después de aplicar ácido acético del 3 al 5% para visualizar cambios en las células del cuello uterino”⁽⁶⁰⁾.

Puntos fuertes:

- Este método es relativamente sencillo y de bajo costo.
- Resultados disponibles de inmediato
- Puede ser realizada por una amplia variedad de personas después de una capacitación breve.
- Requisitos de infraestructura mínimos.
- Un resultado positivo puede ir seguido de tratamiento inmediato (visita única).

Limitaciones:

- Después de la capacitación, los dispensadores de IVAA necesitan una supervisión inicial, un control de calidad y una educación continua, y garantía de calidad.
- La evaluación es subjetiva: la exactitud de los resultados es muy variable según los dispensadores.
- La IVAA no es apropiada para muchas mujeres posmenopáusicas.
- Reactivo a procesos inflamatorios inespecíficos, por lo cual puede generar muchos resultados falsos positivos.

B) Sistema de detección automatizado con imagen de portaobjetos guiada:
Se usa un microscopio automatizado acoplado a una cámara digital especial, haciéndose un barrido del portaobjetos y con técnicas de imagen por ordenador se analiza cada campo de visión en dicho portaobjetos. Usando algoritmos⁽⁶¹⁾, se clasifica cada portaobjetos según la probabilidad de que la muestra contenga alteraciones. Reduce en 32% el índice de falsos negativos^(12,17)

III. Método de tamizaje citológico

A) Citología convencional (*frotis de Papanicolaou*)

Disponible generalmente en la atención primaria pública en el país⁽³⁾, su sensibilidad para detección de lesiones precursoras de CCU es 51% y falsos negativos de 49%⁽¹⁷⁾. Se debe tener en cuenta algo importante: *“en un sistema de salud poco organizado, con falta de recursos humanos y poca oferta, el PAP no ha demostrado ser de utilidad para disminuir la incidencia de CCU; no obstante, cuando se logra tener un sistema de salud eficiente es una política costo-efectiva”*⁽¹⁸⁾

El dispensador toma una muestra de células de cuello uterino utilizando una espátula o un cepillo pequeño, fija la muestra sobre un portaobjetos y la envía a un laboratorio para que la examine un citotecnólogo capacitado.

Puntos fuertes:

- *Este método ha demostrado eficacia para reducir el CCU en el contexto de un sistema en buenas condiciones.*
- *Es ampliamente aceptado en los países de altos recursos.*
- *La capacitación y los mecanismos de control de calidad y garantía de la calidad están bien establecidos.*

Limitaciones:

- *El método es difícil de introducir y mantener.*
- *Se necesitan sistemas para garantizar el retorno oportuno y la comunicación de los resultados de la prueba y el seguimiento de las mujeres con resultado positivo en el tamizaje.*
- *Se requiere transporte de las muestras al laboratorio y de los resultados al consultorio.*
- *Los programas de citología requieren control de calidad y garantía de calidad clínica y de laboratorio.*
- *La interpretación es subjetiva.*

- *Los resultados no están disponibles de inmediato, de manera que se requieren múltiples visitas, aumentando el riesgo de pérdida para el seguimiento.*

La citología convencional debe reducir sus falsos negativos que pueden ser producto de: ⁽¹⁷⁾

- *“Errores en la toma de muestras: lesión muy pequeña para descamar células, dispositivo utilizado que no las recoge bien y no las transfiera directamente al porta objetivos (sólo el 10 a 20% de células son transferidas al portaobjetos).*
- *Errores en la preparación: mala fijación del portaobjetos haciendo que se sequen y no permitan la interpretación, preparaciones gruesas y llenas de secreciones vaginales, sangre o moco.*
- *Errores de interpretación: cuando el portaobjetos contiene células diagnósticas que el técnico no es capaz de identificar “.*

B) Citología de base líquida (CBL)

Su sensibilidad es de hasta 80% y ha disminuido de manera significativa los errores en el muestreo y la preparación de la muestra. Con dicho método se reduce en un 70-90% el índice de muestras no satisfactorias encontradas con la técnica de citología tradicional. ⁽¹⁷⁾

“La muestra celular se recoge con un cepillo endocervical y una espátula o escobilla de plástico, y se traspasa a un vial que contiene solución fijadora de alcohol. EL 80 al 90% de células son transferidas al medio líquido; además se elimina el secado al aire. Las células se recogen del vial pasando el líquido a través de un filtro que atrapa las células epiteliales separándolas de las sanguíneas e inflamatorias por diferencias de tamaño”. ⁽¹⁷⁾

Puntos fuertes

- Si los citotecnólogos son competentes, el examen de las muestras de CBL lleva menos tiempo.
- Las muestras pueden someterse a análisis molecular para detectar PVH, tipificación e inmunotinción, como por ejemplo en PVH de alto riesgo con inmunotinción para p16/ki67 ⁽⁴⁹⁾
- La capacitación y los mecanismos de control de calidad y garantía de la calidad están bien establecidos.

- La lectura automatizada con softwares mejora el rendimiento y la productividad de la CBL en términos de duración de lectura y número de muestras analizadas por hora o por día⁽⁴⁷⁾

Limitaciones:

- Suministros y medios de laboratorio para el CBL son más costosos que para la citología convencional, especialmente en países en vías de desarrollo.⁽¹⁶⁾
- Otras limitaciones son las mismas que las de citología convencional.

Los tratamientos disponibles incluyen crioterapia, escisión con asa grande de la zona de transformación (LEEP) y conización con bisturí.⁽¹⁹⁾

SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HALLAZGOS ASCUS

El seguimiento de estos hallazgos se fundamenta en la repetición del PAP, la colposcopia y la biopsia⁽¹²⁾. Sin embargo, la no adherencia al seguimiento posee tasas que van de menos de 6% a más del 50%⁽⁶²⁾, lo cual se convierte en un tema de prioridad en Salud Pública.

“En mujeres menores de 24 años, si el tamizaje es ASCUS se repite la CC cada 12 meses durante dos años. Al año, solo en las lesiones de alto grado se debe utilizar colposcopia. A los 2 años, si es negativo se regresa al tamizaje rutinario; si es ASCUS o más, se hace una colposcopia en no más de 3 años desde la obtención del primer resultado ASCUS; en otros casos el PAP debe de repetirse”⁽⁶³⁾.

“En mujeres entre 25 y 29 años, el PAP se repite cada 6 meses durante 1 año. Si ambos resultados son negativos, se realiza el tamizaje normal cada 3 años. Si el resultado es ASCUS o más, se hace una colposcopia en no más de 3 años desde el primer resultado ASCUS; en otros casos el PAP debe de repetirse”⁽⁶³⁾.

“En mujeres mayores de 30 años se hará una prueba de VPH. Si sale negativo, se continúa con el tamizaje de rutina. Si es positivo, se hace una colposcopia no más de 3 años después del resultado ASCUS inicial”⁽⁶³⁾.

2.3 DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

TIPO DE CITOLOGÍA

Se define operacionalmente como el tipo de técnica citológica utilizada como tamizaje para Cáncer de Cuello Uterino, categorizándose en Citología Convencional de Papanicolaou (CC) o Citología de Base Líquida (CBL).

PROFESIONAL QUE EXTRAE LA MUESTRA

Se define operacionalmente como la profesión que desempeña el profesional de la salud encargado de extraer la muestra, categorizándose como Médico Cirujano o Licenciado en Obstetricia o Licenciado en enfermería.

PROFESIONAL QUE REALIZA LA PRIMERA LECTURA

Se define operacionalmente como la profesión que desempeña el profesional de la salud encargado de realizar la primera lectura de la lámina citológica, categorizándose como Anatómo Patólogo, Tecnólogo Médico, Biólogo o automatizado.

PROFESIONAL QUE REALIZA EL DIAGNÓSTICO

Se define operacionalmente como la profesión que desempeña el profesional de la salud encargado de hacer la lectura final o diagnóstico de la lámina citológica, y se categoriza en Anatómo Patólogo o Tecnólogo Médico o Automatizado.

MÉTODO DE BETHESDA PARA EL REPORTE FINAL

Se define operacionalmente como si se utiliza la metodología de Bethesda para la clasificación de resultados de láminas para el diagnóstico, categorizado en Sí y No.

DETECCIÓN DEL ADN DEL VPH

Se define operacionalmente como si realiza el PCR para detectar el ADN del Papiloma Virus Humano, categorizado en Sí y No.

SEGUIMIENTO DE CASOS CON HALLAZGOS ASCUS

Se define operacionalmente como si se realiza el Seguimiento de casos con resultados ASCUS, categorizado en Sí y No.

CAPÍTULO III: VARIABLES

3.1 VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE CITOLOGÍA

Características: Independiente, cualitativa, nominal

Indicador: Tipo de Citología

Unidad de medida: Técnica citológica.

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Tipo de técnica citológica utilizada como tamizaje para CCU.

Definición Conceptual: Tamizaje para lesiones pre malignas que incluye técnicas citológicas en su identificación.

Categorías: Citología convencional; Citología de base líquida

PROFESIONAL QUE EXTRAE LA MUESTRA

Características: Independiente, cualitativa, nominal

Indicador: Título Profesional

Unidad de medida: Profesión

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Profesión que desempeña el profesional de la salud encargado de extraer la muestra.

Definición Conceptual: Profesión que desempeña el profesional de la salud encargado de extraer la muestra.

Categorías: Médico Cirujano Especialista, Licenciado en Obstetricia, Licenciado en Enfermería.

PROFESIONAL QUE REALIZA LA PRIMERA LECTURA

Características: Independiente, cualitativa, nominal

Indicador: Título profesional

Unidad de medida: Profesión

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Profesión que desempeña el profesional encargado de realizar la primera lectura de la lámina citológica.

Definición Conceptual: Profesión que desempeña el profesional encargado de realizar la primera lectura de la lámina citológica.

Categorías: Anatómo Patólogo, Tecnólogo Médico, Automatizado

PROFESIONAL QUE REALIZA EL DIAGNÓSTICO

Características: Independiente, cualitativa, nominal

Indicador: Título profesional

Unidad de medida: Profesión

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Profesional que desempeña el profesional encargado de hacer la lectura final o diagnóstico de la lámina citológica.

Definición Conceptual: Profesional que desempeña el profesional encargado de hacer la lectura final o diagnóstico de la lámina citológica.

Categorías: Anatómo Patólogo, Tecnólogo Médico, Automatizado.

MÉTODO DE BETHESDA PARA REPORTE FINAL

Características: Independiente, cualitativa, nominal

Indicador: Uso de metodología de Bethesda en Reporte Final.

Unidad de medida: Utilización

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Se utiliza la metodología de Bethesda para la clasificación de resultados de láminas para el diagnóstico.

Definición Conceptual: Se utiliza la metodología de Bethesda para la clasificación de resultados de láminas para el diagnóstico.

Categorías: Sí / No

DETECCIÓN DE ADN DE VPH

Características: Independiente, cualitativa, nominal

Indicador: Ejecución de la prueba

Unidad de medida: Detección

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Se realiza el PCR para detectar el ADN del Papiloma Virus Humano.

Definición Conceptual: El laboratorio del Establecimiento de Salud realiza la prueba de PCR para detección de PVH a demanda.

Categorías: Sí / No

SEGUIMIENTO DE CASOS CON HALLAZGOS ASCUS

Características: Independiente, cualitativa, nominal.

Indicador: Seguimiento de casos

Unidad de medida: Seguimiento

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Dimensión: Técnica

Definición Operacional: Se realiza el seguimiento de casos con resultados ASCUS.

Definición Conceptual: El EESS realiza el seguimiento de los casos reportados con resultados ASCUS.

Categorías: Sí / No

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo de tipo transversal.

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

El universo de estudio fueron todos los Establecimientos de Salud de Lima Metropolitana que son Sede Oficial para el Internado Médico 2017 de los alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma. Se utilizó un muestreo por conveniencia, y como unidad de análisis al Servicio de Patología de cada Establecimiento de Salud representado a través de su respectivo Jefe de Departamento o Equivalente.

Como criterios de elegibilidad se tuvieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión

- EESS que cuente con Servicio de Anatomía Patológica y de Ginecología.
(Ver Anexo 8)

Criterios de Exclusión

- Servicios de Anatomía Patológica que derivan las muestras a otros establecimientos de salud para lectura de láminas.
- Servicio de Anatomía Patológica del EESS cuya ficha de recolección de datos esté incompleta.
- Servicio de Anatomía Patológica que no autorice la realización de la investigación.

Tras aplicar los criterios ya descritos, 07 EESS no cumplieron con los criterios de elegibilidad (Ver Figura 1) debido a:

1. EESS derivan la muestra a otros EESS para lectura de láminas = 5
2. EESS no autorizaron la realización de la investigación = 2

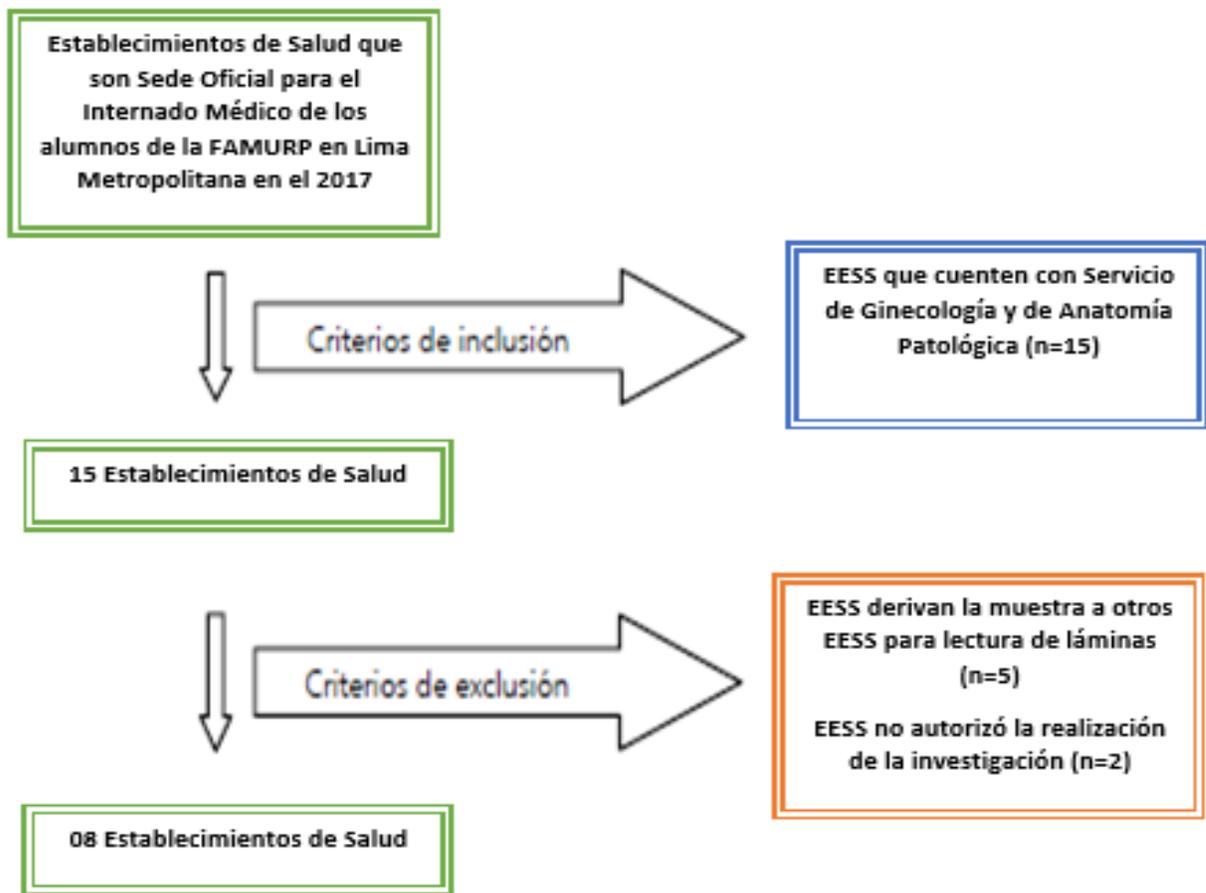


Figura No.1 Árbol de Selección de Establecimientos de Salud participantes

4.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Las variables del estudio fueron operacionalizadas a través de una matriz que puede ser revisada en el anexo 5.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

El instrumento utilizado fue la Ficha de recolección de datos que se presenta en el anexo 6. Los datos recolectados fueron registrados en una hoja de Excel la cual fue revisada 3 veces contrastándola con las hojas de recolección de datos para evitar la omisión o el ingreso de datos erróneos. Posteriormente, los datos fueron procesados con el programa estadístico Stata.

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

La colección de la información se realizó a través del llenado de una hoja de recolección de datos a través de entrevistas con los Jefes de los Servicios de Anatomía Patológica de los establecimientos de salud participantes.

4.6 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis descriptivo se procedió a determinar las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas obtenidas. El análisis estadístico fue realizado usando el programa estadístico Stata versión 11.1 para Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

4.7 PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN

Se siguieron los lineamientos internacionales para el adecuado uso de los datos y la conservación de la ética en la investigación. Se informó a los encuestados acerca de los objetivos e importancia de la investigación realizada, además de la utilización de ésta como tesis para optar por el Título de Médico Cirujano, indicando además que dicha tesis será enviada a revistas indizadas en bases internacionales como Scopus o ScieLO para su posterior publicación, utilizando como una de las filiações a la Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma. Además, se indicó que de ser posible, se remitirá a sus servicios correspondientes una copia u ejemplar del artículo original.

El protocolo fue aprobado en su versión final por la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma con el Oficio No. 1691-2017-FMH-D y por el Comité de Ética Institucional e Investigación del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé a través del oficio 0352-2017-OADI-HONADOMANI-SB. Se contó con las autorizaciones respectivas de los Hospitales que participaron en esta investigación, las cuales pueden apreciarse en el *Anexo 3*. Se guardó la confidencialidad de los datos de cada uno de los establecimientos de salud de este estudio, evitando cualquier tipo de comparación y su posible identificación posterior. Además, la versión final de la Tesis fue analizada por el Software antiplagio Turnitin, emitiendo el identificador de entrega No. 864897626y dando como resultado un índice de similitud de 5% (Ver Anexo 4).

CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 RESULTADOS

Entre las características generales de los 8 Establecimientos de Salud (EES) participantes del estudio, se obtuvo que de acuerdo al segmento 5 pertenecían al MINSA, 1 a EsSalud y 2 a las Fuerzas Armadas del Perú. Todos estos establecimientos desarrollan un nivel de Atención Terciario y son de Categoría Nivel III-1, de nivel de Complejidad 7. Adicionalmente, 3 EES estaban ubicados en el distrito de Jesús María, y los demás en los distritos de Cercado de Lima, El Agustino, San Juan de Miraflores, Pueblo Libre, Comas y Miraflores. (Ver Tabla 1).

Tabla 1. *Características Generales de los Establecimientos de Salud participantes*

	n	%
Segmento		
<i>MINSA</i>	5	62.5
<i>EsSALUD</i>	1	12.5
<i>Fuerzas Armadas del Perú</i>	2	25.0
Nivel de Atención		
<i>Terciaria</i>	8	100
Categoría de EESS		
<i>Nivel III-1</i>	8	100
Nivel de Complejidad		
<i>VII</i>	8	100%
Distrito		
<i>Cercado de Lima</i>	1	12.5
<i>El Agustino</i>	1	12.5
<i>San Juan de Miraflores</i>	1	12.5
<i>Pueblo Libre</i>	1	12.5
<i>Comas</i>	1	12.5
<i>Jesús María</i>	2	25
<i>Miraflores</i>	1	12.5

Respecto de las características del Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino, se encontró que en todos los EESS, no existiendo diferencia según el segmento, se realiza el Papanicolaou Convencional negando en todos los casos el uso de la Citología de Base Líquida. Sobre los profesionales que extraen la muestra, en 4 EESS dichas muestras son extraídas tanto por Médicos Cirujanos Especialistas en Ginecología y/o por Licenciadas en Obstetricia, siendo el caso que en solo 1 EESS del Segmento MINSA dicha labor está asignada exclusivamente a las Licenciadas de Obstetricia. En un EESS la extracción la realizan tanto el Médico Cirujano Especialista, las Licenciadas en Obstetricias y las Lic. en enfermería. (Figura 1)

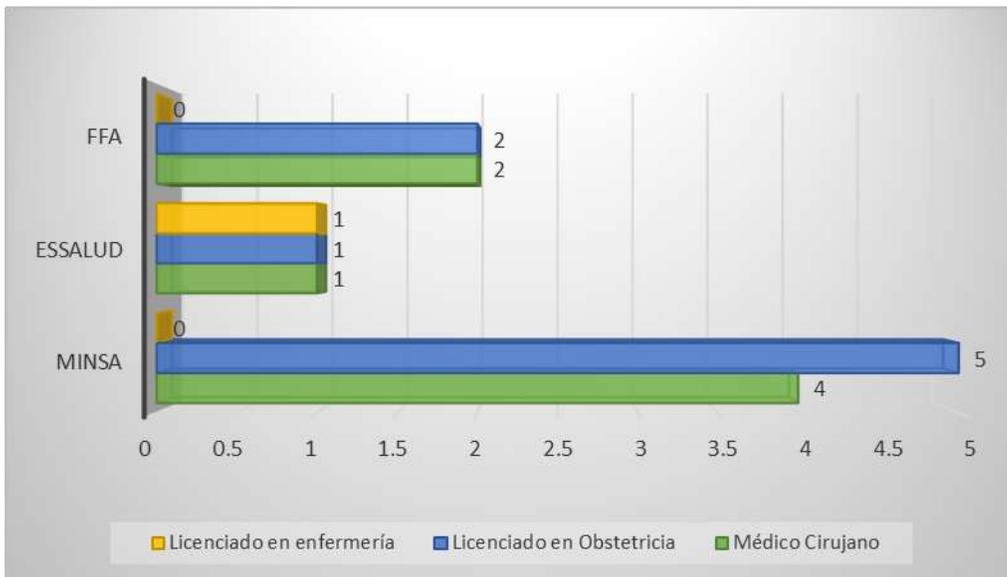


Figura No 1. Profesional que extrae la muestra del tamizaje

Sobre el profesional que realiza la primera lectura, en el 100% los EESS las realiza el Tecnólogo Médico, negando en todos los casos y en todos los segmentos que exista un sistema automatizado para dicha lectura. (Figura No.2)

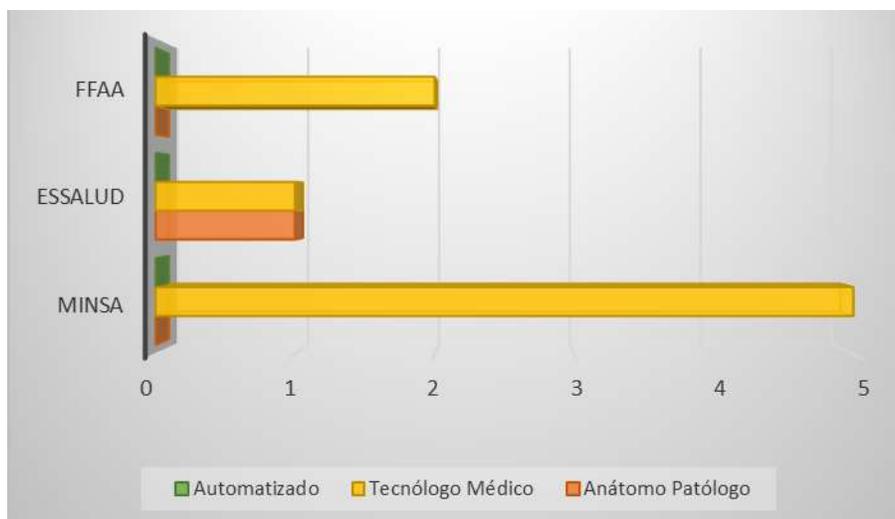


Figura No.2 Profesional que realiza la primera lectura de la muestra

Sobre el profesional que realiza el diagnóstico, dicha labor está en todos los casos a cargo del Anátomo Patólogo. Respecto del Uso del Sistema de Bethesda para el Reporte Final, el 100% de EESS indicó utilizarlo en su informe. Ningún EESS reportó realizar pruebas para detección de ADN del VPH en las muestras del Tamizaje. Respecto del seguimiento de hallazgos ASCUS, dicho proceso se realizó en 7 EESS. (Ver Tabla 2)

Tabla 2. Características del Tamizaje de Cáncer de Cuello Uterino en los Establecimientos de Salud por segmento

	Segmento (N=8)		
	MINSA (n=5)	ESSALUD (n=1)	FFAA (n=2)
TIPO DE CITOLOGÍA			
<i>Papanicolaou convencional</i>	5	1	2
<i>Citología de Base Líquida</i>	<i>No se realiza en los EESS</i>		
EXTRAE LA MUESTRA			
<i>Médico Cirujano</i>	4	1	2
<i>Licenciado Obstetricia</i>	5	1	2
<i>Licenciado en enfermería</i>	0	1	0
REALIZA LA PRIMERA LECTURA			
<i>Anátomo Patólogo</i>	0	1	0
<i>Tecnólogo médico</i>	5	1	2
<i>Automatizado</i>	<i>No se realiza en los EESS</i>		
REALIZA EL DIAGNÓSTICO			
<i>Anátomo Patólogo</i>	5	1	2
<i>Tecnólogo médico</i>	<i>No lo realiza</i>		
<i>Automatizado</i>	<i>No se realiza en los EESS</i>		
USO DEL SISTEMA BETHESDA PARA REPORTE FINAL	5	1	2
DETECCIÓN DE ADN DE VPH EN LA MUESTRA	<i>No se realiza en los EESS</i>		
SEGUIMIENTO DE HALLAZGOS ASCUS	5	1	1

6.2 DISCUSIÓN

El CCU es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo⁽²⁾, generando en países latinoamericanos, verbigracia Ecuador, un alto costo efectividad de \$597 por cada año de vida ajustado por discapacidad⁽⁵⁰⁾. En el Perú, el costo estimado en el 2011 generado por el CCU fue de \$15,5 millones⁽²⁵⁾, siendo la primera causa de muerte en mujeres⁽⁴⁾ y por ello que a través del Ministerio de Salud, se han implementado diferentes estrategias y políticas que resaltan la importancia de la cobertura, la detección temprana y el tamizaje⁽⁷⁾, y es respecto a éste último, que se estudió en 8 EESS los hallazgos referentes al *Tipo de Citología utilizada, al profesional que extrae, realiza la primera lectura y da el diagnóstico, el uso de la metodología de Bethesda en el Reporte Final, el uso de detección de ADN de VPH y el seguimiento de hallazgos ASCUS*.

Se encontró que en todos los EESS (n=8) *el tamizaje de CCU se realiza mediante la Citología Convencional de Papanicolaou (CC) y en ningún caso mediante la Citología de Base Líquida (CBL)*. Esto concuerda con los hallazgos de reportes en países en vías de desarrollo en los cuales la CC es el método más utilizado^(3,48). Sin embargo, a pesar de sus ventajas e implementación, existen limitaciones en esta técnica que hay que tener en cuenta: empezando por problemas de cobertura a nivel nacional⁽²⁵⁾, sensibilidad muy variable y falsos negativos de hasta 49%^(17,31) éstos últimos producto de errores en la toma de muestra, preparación o hasta de interpretación; por último es importante resaltar la dependencia que tiene este método con la calidad del Sistema de Salud del país en el que se implementa, al punto que estudios refieren que en sistemas poco organizados, con pocos recursos y poca oferta, el PAP no es de utilidad en la reducción de la incidencia del CCU⁽¹⁸⁾. Es por ello que, algunos estudios refieren que la tendencia a futuro es que los programas de tamizaje utilicen la CBL⁽⁴⁵⁾ la cual posee una sensibilidad de hasta 80%, reduciendo tanto en 70 a 90% el índice de muestras no satisfactorias encontradas con la CC⁽¹⁷⁾, como otros problemas de la CC ya previamente descritos en la literatura⁽²⁶⁾.

Además, esta técnica permite que la muestra sea sometida a análisis molecular de ADN de VPH⁽⁴⁹⁾, permitiendo estudios de tipificación además, siendo considerada por algunos estudios como una alternativa viable y significativamente mejor en casi todos los aspectos en comparación a la CC⁽²⁹⁾. Sin embargo, la principal desventaja de ésta radica en el aspecto económico e implementación⁽¹⁷⁾. Existen estudios que proponen que la CBL es una alternativa costo efectiva teniendo en cuenta el costo de una máquina para CBL en \$50 000 y la comparación entre costos de insumo per cápita entre la CC y la CBL, de \$2.5 y \$6

respectivamente⁽³⁹⁾. Esto se fundamenta en la reducción del número de falsos negativos, la cantidad de muestras insatisfactorias, disminución del tiempo para obtener y evaluar la muestra⁽³⁹⁾, la conservación de esta para estudios especializados posteriores^(35,40) y además, la reducción del tiempo para derivar a la paciente para la colposcopia y el tiempo de seguimiento y distanciamiento en hacer la siguiente citología cuando la citología y el VPH son negativos⁽⁵¹⁾.

El proceso del Tamizaje para CCU puede plantearse en 5 etapas^(10,53): dos etapas a estudiar son la etapa pre-analítica que abarca el proceso de la extracción de muestras la cual es señalada por algunos estudios como la etapa en la que se producen la mayoría de errores⁽⁵⁴⁾, pudiendo perjudicar a las demás etapas del proceso⁽¹⁰⁾, y la post analítica a la cual se le atribuyen el 9% de los errores⁽⁵³⁾. En nuestro estudio, en la etapa pre-analítica, *la extracción de la muestra estuvo a cargo del Médico Cirujano Especialista en Ginecología y/o las Licenciadas en Obstetricia en 7 casos, existiendo en un EESS que éstas últimas realizan exclusivamente la extracción y en uno en el cual la muestra es extraída por el Médico Cirujano Especialista en Ginecología, las Licenciadas en Obstetricia y/o las licenciadas en enfermería.* Independientemente del profesional que realice este proceso, es importante resaltar la experticia del profesional que la realiza y la necesidad de su evaluación continua por competencias a través de escalas validadas⁽²⁰⁾, todo ello para contrarrestar el problema de los “tomadores ocasionales” definidos como personal que toma menos de 50 muestras al año⁽²⁰⁾ y que por sus limitaciones en la técnica pueden contribuir a muestras inadecuadas que dan un alto índice de falsos negativos⁽²¹⁾.

En la fase analítica del tamizaje, se realiza la interpretación del resultado. En nuestro estudio se evidenció que *en 07 EESS, la primera lectura de la muestra estuvo a cargo del Tecnólogo Médico, siendo 01 EESS en la cual está a cargo tanto de éste como del Anatómo Patólogo; y que además, en ningún caso se contó con un sistema automatizado para la primera lectura.* La literatura menciona que la lectura puede ser realizada por un citólogo, citotecnólogo o un patólogo calificado⁽¹⁰⁾. Por otro lado, es importante resaltar que la Lectura Automatizada⁽⁶¹⁾ o Asistida por Computadora⁽¹²⁾ no está implementada aún en los EESS, y tener en cuenta los posibles beneficios que ésta traería como la reducción en 32% del índice de falsos negativos⁽²⁷⁾. Existen estudios que mencionan que, independientemente del tipo de citología, con el uso de Lectura Automatizada la mejora en el rendimiento y productividad del proceso en términos de duración de la lectura y número de muestras analizadas por hora o día, fue superior al manual^(47,57); sin embargo también existen estudios que indican que pese a la

mayor productividad es menos coste efectiva en comparación a la lectura manual⁽⁴⁷⁾.

Respecto del profesional que realiza el diagnóstico y además al uso del Sistema de Bethesda para el reporte final, *en todos los EESS dicha función estuvo a cargo del Anátomo-Patólogo Especialista quien en todos los casos utilizaba el sistema mencionado*; esto concuerda con recomendaciones internacionales en las que se indica aquello ^(9,10,53) permitiendo manejar un sistema de lenguaje uniformizado, razonablemente reproducible y flexible a las condiciones⁽¹²⁾. Sin embargo, este beneficio debe ir acompañado de capacitación y actualización constante sobre el sistema dirigido tanto a los Especialistas de Anatomía Patológica y a los Ginecólogos, además de superar las opiniones de algunos autores respecto a lo poco práctico del sistema de Bethesda tanto para el uso del aprendizaje de citología ginecológica como para la correlación de los estadios y hallazgos citológicos⁽⁵³⁾.

Respecto del *uso de pruebas para detección del ADN del VPH* en las muestras, se describe que *en ningún EESS se realiza dicho procedimiento*. Existen beneficios establecidos respecto a dicha técnica, los cuales parten desde una extracción sencilla hasta la inmediatez del inicio del tratamiento una vez establecido un resultado positivo⁽¹⁶⁾. Además, en algunos países y centros especializados se ha propuesto usar dicha detección dirigida a VPH de alto riesgo como un método de tamizaje primario ⁽¹²⁾, logrando resultados de hasta un 60 a 70% de mayor protección contra el CCU, siendo más eficaz que el PAP y la prueba de ácido acético⁽⁵²⁾, y alargando los intervalos de cribado hasta 5 años en mujeres con VPH negativo⁽⁵⁹⁾. El Instituto Nacional de Salud a través de su Boletín del 2016, afirma que la detección molecular de VPH podría usarse ante hallazgos de tipo ASCUS, sin embargo su implementación en un Plan Nacional implicaría altos costos⁽⁶⁰⁾.

Estudios en México señalan que las estrategias basadas en la detección de ADN de VPH, la tipificación del Virus, la CBL y la inmunotinción como procedimiento de triaje es una alternativa menos costosa en comparación con los costos per cápita del tratamiento de casos con NIC 2-3 y CCU⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, el costo unitario suele ser elevado y los requerimientos logísticos especializados suelen no ser accesibles⁽¹⁶⁾, existiendo estudios que la catalogan como altamente costo-efectiva con \$3482 AVAD⁽⁵⁰⁾. Otro potencial beneficio es la identificación de los diferentes genotipos de VPH presentes en la población peruana, tal como lo planteado en algunos estudios con hallazgos inesperados para VPH-16 y otros VPH-AR^(64,65); lo cual permitiría la confección de un registro nacional y la evaluación del impacto de

las estrategias de vacunación frente VPH⁽⁶⁶⁾. Sobre ello, actualmente ya existen en países como México estudios como el denominado estudio FRIDA cuyo objetivo es evaluar el desempeño y costo-efectividad de diferentes alternativas de triage en mujeres VPH AR positivas.⁽⁶⁷⁾

Si bien el Sistema de Bethesda está recomendado por la OMS, existen alteraciones inespecíficas las muestras de células epiteliales denominadas ASCUS que representan un punto intermedio entre benignidad y malignidad, situación que no ha sido modificada en la última actualización de Bethesda del 2014; esto conforma un grupo de hallazgos importantes por su potencial malignidad⁽¹³⁾, alta cantidad de frecuencia de reportes en Citología Convencional⁽¹²⁾ y cuyo seguimiento debería ser obligatorio. Frente a hallazgos ASCUS, las guías actualizadas recomiendan el Co-Test que incluye el PAP con pruebas de ADN de VPH de alto riesgo⁽¹²⁾. En este estudio se determinó *que 7 EESS realizan el seguimiento de éstos hallazgos*, lo cual indica que no en todos los EESS se han implementado estrategias que realcen la importancia de dicho proceso, a pesar de estar considerado dentro de la fase post post analítica del tamizaje para CCU⁽¹⁰⁾, ni considerando que existen reportes de tasas de falta de adherencia cercanas en algunos casos a más del 50%⁽⁶²⁾.

Como limitaciones, durante la elaboración del trabajo se identificó la falta de políticas institucionales en algunos EESS para el fomento del desarrollo de trabajos multicéntricos y la existencia de políticas que limitan el desarrollo de investigación por parte de investigadores externos a sus instituciones. Por parte del diseño y muestreo, las características del Universo de Estudio impidieron contar con información proveniente de otras Sedes Hospitalarias en Lima Metropolitana cuyos resultados hubieran contribuido al enriquecimiento del estudio, tal es el caso del Centro de Prevención Larco, el Hospital Cayetano Heredia y el Hospital Arzobispo Loayza por ejemplo. Además, algunos EESS realizan la toma de muestra y refieren el resultado a sus establecimientos de cabeza de Red, lo cual limita la descripción del primer componente de proceso del Tamizaje para CCU en dichos establecimientos, y al mismo tiempo, disminuye el número de EESS participantes del estudio.

CAPÍTULO VI:

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

Se concluye que en los 08 Establecimientos de Salud participantes del estudio, las características del tamizaje para Cáncer de Cuello Uterino en el 2017 son las siguientes:

1. En todos los EESS se realiza la Citología Convencional con Papanicolaou y en ninguno, la Citología de Base Líquida.
2. En 07 EESS las muestras son extraídas sea por el Médico Cirujano Especialista en Ginecología o por las Licenciadas en Obstetricia; sólo en un caso dicha labor es exclusiva de las Licenciadas en Obstetricia. En 1 EESS las muestras son extraídas por el Médico Cirujano Especialista, las Licenciadas en Obstetricia y las Enfermeras.
3. En 07 EESS, la primera lectura de las muestras está a cargo del Tecnólogo Médico. En 01 EESS, está a cargo tanto del Tecnólogo Médico como del Anatómo Patólogo.
4. En todos los EESS, el diagnóstico de la muestra extraída es realizado por el Anatómo-Patólogo Especialista.
5. En todos los EESS se utiliza el Sistema de Bethesda para el Reporte Final.
6. En ningún EESS se realiza pruebas de detección de ADN del VPH en las muestras del tamizaje.
7. En 8 ESS se realiza el seguimiento de hallazgos ASCUS una vez reportado. Solo en un caso no se realiza.

6.2 RECOMENDACIONES

1. Desarrollo de estudios enfocados en las fases del proceso del Tamizaje de CCU, enfocados especialmente en la fase analítica y post analítica del proceso.
2. Desarrollo de estudios de costo-utilidad de la implementación de la Citología de Base Líquida frente a la citología convencional como método de elección para el tamizaje de CCU.
3. Desarrollo de estudios con escalas validadas en referencia a las competencias teóricas y prácticas en el personal de salud que participa en las diferentes etapas del proceso del Tamizaje de CCU, y con los resultados diseñar estrategias para mejorar la capacitación del equipo multidisciplinario.
4. Desarrollo de estudios comparativos costo-efectivos sobre el uso de métodos automatizados de lectura de láminas para tamizaje de CCU.
5. Fomento de actividades de capacitación conjunta entre los Especialistas en Anatomía Patológica y los Ginecólogos en temas referentes al Sistema de Bethesda, fomentando la uniformidad y correcta interpretación de los hallazgos.
6. Fomento del desarrollo de investigaciones multicéntricas respecto de la tipificación del VPH y de VPH-AR a nivel nacional y la necesidad de la creación del Registro Nacional del Cáncer.
7. Implementación de la detección de VPH de AR, como parte del Co-test para mejorar el tamizaje.
8. Desarrollo de investigaciones respecto de las características del tamizaje de CCU a nivel distrital, regional y nacional.
9. Desarrollo de estudios sobre adherencia al seguimiento recomendado luego de un resultado de tamizaje anormal o no concluyente, y su importancia en la salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cox JT. Epidemiology and natural history of HPV. *J Fam Pract.* 2006 Nov;Suppl:3–9.
2. Globocan. Cervical Cáncer: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. 2012 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
3. Organización mundial de la salud. Perfiles oncológicos de los países: Perú [Internet]. Perú; 2014 [cited 2016 Oct 27]. Available from: http://www.who.int/cancer/country-profiles/per_es.pdf?ua=1
4. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Alberto G, Serrano B, Mena M, Gómez D, et al. Human Papillomavirus and Related Diseases in Peru. [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/PER.pdf>
5. Galán-Rodas E, Vélez CD, Rodas JL. Tamizaje citológico para cáncer de cuello uterino: una problemática emergente. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almazor Aguinaga Asenjo.* 2013;6(2):52–4.
6. Zaharia M. El cáncer como problema de salud pública en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013;30(1):07–8.
7. Sarria-Bardales G, Limache-García A. Control del cáncer en el Perú: un abordaje integral para un problema de salud pública. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013;30(1):93–8.
8. Instituto Nacional de Salud. Acta de Acuerdos y Compromisos: Taller de Identificación de prioridades de investigación en salud 2015-2021 DISAS LIMA SUR y LIMA ESTE. [Internet]. Perú; 2014. Available from: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/prior_reg/PRIORIDADES%20lima%20acta.pdf
9. Pelea CL. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolau a Bethesda 2001). *Rev Esp Patol.* 2003;36(1):5–10.
10. Arriaga VL, Gaspar DV. Control de calidad en Citología, Colposcopia y estudios Anatomopatológicos. *Arch Méd Actual En* [Internet]. 2012 [cited 2017 Feb 21]; Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2012/tgi126g.pdf>

11. Barcelos ACM, Michelin MA, Adad SJ, Murta EFC. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Bethesda Classification and Association with Human Papillomavirus. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:1–9.
12. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytol.* 2015 May 19;59(2):121–32.
13. Solom,D., Schiffman,M, Tarone, R. For the ASCUS/LSIL Triage Study for Cervical Cancer (ALTS) Group. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. Baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;92(12):293–9.
14. Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol.* 2017 Apr;115(5):615–8.
15. Organización mundial de la salud. Papilomavirus humano (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>
16. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 27]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269619/>
17. Berek JS, Novak E. Berek & Novak’s gynecology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
18. Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahé C, et al. Cost-effectiveness of cervical-cancer screening in five developing countries. *N Engl J Med.* 2005;353(20):2158–68.
19. Williamson SLH, Hair T, Wadehra V. The effects of different sampling techniques on smear quality and the diagnosis of cytological abnormalities in cervical screening. *Cytopathology.* 1997;8(3):188–95.
20. Sandra Olimpia Gutiérrez-Enríquez, Darío Gaytán-Hernández, José Manuel Zamarripa-Leyva, Yolanda Terán-Figueroa. Desempeño del personal de salud en la toma de las citologías cervicales: conocimientos teóricos y ejecución práctica [Internet]. *Revista de Ginecología y Obstetricia de México*; 2014. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2014/gom141c.pdf>
21. Georgina O, Irma H. Análisis del descenso de la mortalidad por cáncer cervicouterino en el IMSS, 1991-2005. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(Supl 1):S129–134.

22. Luis P-A. Contribuciones de la Coalición Multisectorial Perú contra el Cáncer. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 29];30(1). Available from: <http://perurevista.com/index.php/publica/article/view/6103>
23. Santos-Ortiz C, Manrique J, Amorín E, Sarria G, Salazar M, Limache A, et al. Acelerando la innovación en el control del cáncer en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2016 Aug 4;33(3):535.
24. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010-2012. Perú; 2013.
25. Alfonso Gutiérrez-Aguado. Costo-utilidad de la vacuna contra el virus de papiloma humano en mujeres peruanas [Internet]. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública; 2011 [cited 2016 Oct 27]. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000300003
26. Ricci P, Perucca E, Koljanin J, Baeriswyl E. Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. Rev Chil Obstet Ginecol. 2004;69(3):256–62.
27. Bansal B, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Suri V. Detecting uterine glandular lesions: Role of cervical cytology. CytoJournal. 2016;13(1):3.
28. Sams SB, Currens HS, Raab SS. Liquid-Based Papanicolaou Tests in Endometrial Carcinoma Diagnosis: Performance, Error Root Cause Analysis, and Quality Improvement. Am J Clin Pathol. 2012 Feb;137(2):248–54.
29. Bak M, Séberné Éll M, Bóka M, Veleczki Z, Nyári T, Pete I, et al. Liquid-based cervical cytology ThinPrep screening in Hungary. Orv Hetil. 2014 May;155(18):708–14.
30. Organización mundial de la salud, Organización panamericana de la salud. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas para prevención del CCU.pdf. 2013.
31. Flores-Hernández Lorena, Sotelo-Regil Hallmann Rita, Ibarra-del Rio Margarita, Reyes-López Iván Alejandro, Hernández-González Pedro Luis, Espinosa-Romero Raquel. Análisis de la interpretación citológica en los laboratorios de citopatología en México. Patol Rev Latinoam. 2012;50(4):257–65.
32. Nghiem VT, Davies KR, Beck JR, Follen M, MacAulay C, Guillaud M, et al. Economic evaluation of DNA ploidy analysis vs liquid-based cytology for cervical screening. Br J Cancer. 2015 Jun 9;112(12):1951–7.

33. Suwannarurk K, Bhamarapratana K, Thaweekul Y, Mairaing K, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J. A 1-year experience with liquid-based and conventional papanicolaou smear in Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai Chotmai Thangphaet*. 2011 Dec;94 Suppl 7:S47–51.
34. Gupta N, Nijhawan R, Srinivasan R, Suri V, Rajwanshi A, Singh V. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears: Experience from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015;58(1):17.
35. Guo J, Cremer M, Maza M, Alfaro K, Felix JC. Evaluation of a Low-Cost Liquid-Based Pap Test in Rural El Salvador: A Split-Sample Study. *J Low Genit Tract Dis*. 2014 Apr;18(2):151–5.
36. Costa MOLP, Heráclio SA, Coelho AVC, Acioly VL, Souza PRE, Correia MTS. Comparison of conventional Papanicolaou cytology samples with liquid-based cervical cytology samples from women in Pernambuco, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2015 Sep;48(9):831–8.
37. Zeppa P. Liquid-Based Cytology: A 25-Year Bridge between the Pap Smear and Molecular Cytopathology. *Acta Cytol*. 2014;58(6):519–21.
38. Sigurdsson K. Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear?: **Sensitivity of LBC test and conventional Pap**. *Cytopathology*. 2013 Aug;24(4):254–63.
39. Cox JT. Liquid-based cytology: evaluation of effectiveness, cost-effectiveness, and application to present practice. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004;2(6):597–611.
40. Alameda F, Fusté P, Albert S, Romero E, Gimferrer E, Soler I, et al. Citología en medio líquido (Thin Prep Pap Test). Un año de experiencia. *Prog Obstet Ginecol*. 2007 Apr;50(4):197–202.
41. Santiago Alonso, Gema Vaquero, Rocío Montejo, Manuela López, Pilar Miranda, Monserrat López, et al. Comparación en el rendimiento diagnóstico de lesiones cervicales entre la citología convencional de Papanicolaou y la citología en base líquida, en una misma población de referencia. In Granada, España; 2006.
42. Hoda RS, Loukeris K, Abdul-Karim FW. Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: A comprehensive review of similarities and differences. Baloch Z, editor. *Diagn Cytopathol*. 2013 Mar;41(3):257–78.
43. Simion N, Căruntu I-D, AVĂDĂNEI E-R, Balan R, AMĂLINEI C. Conventional cytology versus liquid based cytology in cervical pathology:

- correspondences and inconsistencies in diagnosis, advantages and limits. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1331–7.
44. Canda MT, Demir N, Sezer O, Doganay L, Ortac R. Clinical Results of the Liquid-based Cervical Cytology Tool, Liqui-PREPTM, in Comparison with Conventional Smears for Detection of Squamous Cell Abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10:399–402.
 45. Cummings MC, Marquart L, Pelecanos AM, Perkins G, Papadimos D, O'Rourke P, et al. Which are more correctly diagnosed: Conventional Papanicolaou smears or Thinprep samples? A comparative study of 9 years of external quality-assurance testing: Comparison of Quality-Assurance Results. *Cancer Cytopathol.* 2015 Feb;123(2):108–16.
 46. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012 Apr;137(4):516–42.
 47. De Tecnologías Sanitarias I de E. Métodos automatizados de lectura de citología cervical uterina. [cited 2016 Oct 28]; Available from: <http://www.sergas.es/gal/publicaciones/docs/avalia-t/pdf-2236-ga.pdf>
 48. Sharma J, Toi P, Siddaraju N, Sundareshan M, Habeebullah S. A comparative analysis of conventional and SurePath liquid-based cervicovaginal cytology: A study of 140 cases. *J Cytol.* 2016;33(2):80.
 49. Beal CM, Salmerón J, Flores YN, Torres L, Granados-García V, Dugan E, et al. Cost analysis of different cervical cancer screening strategies in Mexico. *Salud Pública México.* 2014;56(5):429–501.
 50. Henríquez-Trujillo R, Narváez-Moscoso F. Estimación de la carga de enfermedad por cáncer de cuello uterino en Ecuador. *Rev Médica.* 2016;27(1):53–5.
 51. Olry de Labry Lima A, Epstein D, García Mochón L, Ruiz Aragón J, Espín Albino J. Análisis de coste-efectividad de la prueba de citología cervicovaginal. *Prog Obstet Ginecol.* 2012 Aug;55(7):304–11.
 52. Vargas-Hernández VM, Vargas-Aguilar VM, Tovar-Rodríguez JM. Detección primaria del cáncer cervicouterino. *Cir Cir.* 2015 Sep;83(5):448–53.
 53. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V. Control de calidad postanalítico en citología exfoliativa cervical en Lima, Perú. *Rev Esp Patol.* 2017 Oct;50(4):207–17.

54. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V, Torres-Martínez R, Rosas-Vargas L. Calidad de los extendidos cervicouterinos dentro de la coloración de Papanicolaou para el cribado de cáncer cervical en Lima, Perú. *Rev Esp Patol.* 2016 Jan;49(1):7–18.
55. Colación multisectorial “Perú contra el Cáncer”, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Norma técnico oncológica para la prevención, detección y manejo de lesiones premalignas del cuello uterino a nivel nacional [Internet]. 2007 [cited 2017 Feb 20]. Available from: https://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2008/11052010_NORMA_TECNICA_DE_PREVENCION_CUELLO_UTERINO.pdf
56. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Madrid: Elsevier; 2010.
57. Eurocytology. Guías para la organización de laboratorio, procesamiento y screening [Internet]. [cited 2017 Feb 21]. Available from: <http://www.eurocytology.eu/es/course/486>
58. URRUTIA MT, Gajardo M. Factors affecting compliance with pap smear screening. *Rev Med Chil.* 2016;144(12):1553.
59. De Sanjosé S. Cambios en el cribado del cáncer de cuello uterino. *Aten Primaria.* 2016 Nov;48(9):563–4.
60. Hijar G. Detección molecular y genotipificación de virus del papiloma humano como tamizaje de cáncer de cuello uterino: posibilidades en el contexto peruano. *Bol-Inst Nac Salud.* 2016;22(1-3):22–8.
61. Rodríguez-Vázquez S. Support to the Diagnosis of the Pap Test, Using Computer Algorithms of Digital Image Processing. In: Sidorov G, Herrera-Alcántara O, editors. *Advances in Computational Intelligence* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cited 2017 Sep 16]. p. 425–36. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-62434-1_35
62. Barrios L, Retamoso E, Alvis LR. Adherencia al seguimiento y evolución de la lesión en mujeres con Neoplasia intra epitelial cervical escamosa grado 1. *Rev Colomb Cancerol.* 2017 Jan;21(1):19–25.
63. Toward Optimized Practice. Cervical Cancer Screening. Clinical Practice Guideline [Internet]. 2016 May [cited 2017 Apr 26]. Available from: <http://www.topalbertadoctors.org/download/587/cervical+cancer+guideline.pdf>
64. Iwasaki Ricardo, Arias-Stella Javier Jr., Arias-Stella Javier. Prevalencia del virus de Papiloma Humano de alto riesgo en el Perú. *Diagnóstico.* 2014;53(1):5–8.

65. Sullcahuaman-Allende Y, Castro-Mujica M del C, Mejía Farro R, Castaneda CA, Castillo M, Dolores-Cerna K, et al. Demographic characteristics of human papillomavirus detected by PCR-RFLP in peruvian women. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(3):509–14.
66. Marzo-Castillejo Merce B-BB, Vela-Vallespín Carmen, Nuin-Villanueva Marian, Bartolomé-Moreno Cruz, Melus-Palazón Elena, Vilarrubi-Estrella Merce. Recomendaciones de prevención de cáncer. *Aten Primaria*. 2016;48(1):39–59.
67. Group FS, others. Triage strategies in cervical cancer detection in Mexico: methods of the FRIDA Study. *Salud Pública México*. 2016;58(2):197–210.