

Evaluación de la cito-colposcopia e histología para detectar neoplasia cervical intraepitelial de alto grado en el Hospital Materno Infantil German Urquidi

Evaluation of cyto-colposcopy and histology to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia at the “Hospital Materno Infantil German Urquidi”

Gustavo Allende^{1,a,m}, Jackeline Claire^{1,2,b,o}, Pedro Surriabre^{1,a,p}, Andrea Torrico^{1,c}, Thania Salvatierra^{1,2,b,q}, Amilcar Flores^{1,d}, Tania Vargas^{1,e}, Jaime C. Villaroel^{1,3,f}, Patricia Rodriguez^{1,a,s}

Recibido el
08 de enero 2024
Aceptado
17 de mayo 2024

¹Universidad Mayor de San Simón,
Cochabamba Bolivia.

²Hospital Materno Infantil German
Urquidi, Cochabamba Bolivia.

³Instituto de Gastroenterología
Boliviano Japonés, Cochabamba
Bolivia.

^aPhD en Ciencias biomédicas y
farmacéuticas

^bGinecólogo-Obstetra

^cMaestría en manejo y conservación de
recursos genéticos

^dMaestría en Biología celular y
molecular
^eBióloga

^fEspecialidad en Anatomía-patológica

^m<https://orcid.org/0009-0005-1353-1980>

ⁿ<https://orcid.org/0000-0003-1905-0481>
jclausa@gmail.com

^p<https://orcid.org/0009-0006-2003-9553>
pedrosurriabre@gmail.com

^q<https://orcid.org/0000-0002-2600-8479>
andreatorricoferruffino@gmail.com

^r<https://orcid.org/0009-0005-4562-7821>
thasal2s@hotmail.com

^s<https://orcid.org/0009-0006-8118-4631>
amilcarfloresleon@gmail.com

^t<https://orcid.org/0009-0004-1362-7811>
tanivarg@gmail.com

^u<https://orcid.org/0000-0001-7305-3603>
drjaimeclaudiovillarrosalinas@
hotmail.com

^v<https://orcid.org/0000-0002-5641-9113>
patriciarohe@gmail.com

Doi:

<https://doi.org/10.47993/gmbv47i1.757>

*Correspondencia:

Gustavo Allende Larrain

Correo electrónico:

gustavomazo24@gmail.com

Resumen

Objetivo: Bolivia enfrenta serios problemas en la prevención secundaria del cáncer cervicouterino. Este estudio tiene por objetivo evaluar la eficacia y concordancia de los métodos de diagnóstico en la prevención secundaria del cáncer de cuello uterino para detectar lesiones cervicales intraepiteliales de alto grado.

Métodos: sesenta y dos pacientes con una citología alterada o una prueba VPH-ar positiva complementada obligatoriamente con una citología, fueron sometidas a una colposcopia y biopsia dirigida. Aquellas pacientes con diagnósticos histopatológicos de NIC2+ en la biopsia colposcópica recibieron el tratamiento excisional correspondiente, obteniéndose muestras de tejido para su análisis histopatológico (biopsias escisionales). Los resultados de la citología e impresión colposcópica fueron comparados con los resultados histopatológicos de la biopsia colposcópica. Finalmente, los resultados histopatológicos de NIC2+ de la biopsia colposcópica fueron comparados con los resultados de la biopsia escisional. **Resultados:** la sensibilidad de la citología y la impresión colposcopia para detectar NIC 2+ fue de 31,43% y 80% respectivamente. La concordancia (Índice Kappa) de los resultados de la citología y la impresión colposcópica comparadas con los resultados NIC 2+ de la biopsia colposcópica fue 0,15 (leve) y 0,43 (moderado) respectivamente. Finalmente, la comparación entre los resultados histopatológicos de la biopsia colposcópica (NIC2+) y de la biopsia escisional dio una coincidencia del 68%.

Conclusiones: la citología tuvo una baja eficacia y concordancia para detectar NIC 2+. La colposcopia mejora la identificación de lesiones subyacentes NIC 2+ en pacientes con citologías iguales o menores a LIE-BG.

Palabras claves: citología, colposcopia, NIC

Abstract

Objectives: Bolivia faces serious problems in cervical cancer secondary prevention. This study aims to evaluate the effectiveness and concordance of diagnostic methods in the secondary prevention of cervical cancer to detect high-grade cervical intraepithelial lesions. **Methods:** sixty-two patients with altered cytology or a positive HR-HPV test, compulsorily complemented by cytology, underwent colposcopy and targeted biopsy. Those patients with histopathological diagnoses of CIN2+ in the colposcopic biopsy received the corresponding excisional treatment, obtaining tissue samples for histopathological analysis (excisional biopsies). The results of the cytology and colposcopy impression were compared with the histopathological results of the colposcopic biopsy. Finally, the histopathological results of CIN2+ from the colposcopic biopsy were compared with the results from the excisional biopsy. **Results:** the sensitivity of cytology and colposcopy impression to detect CIN 2+ was 31.43% and 80% respectively. The agreement (Kappa Index) of the results of cytology and colposcopic impression compared with the CIN 2+ results of colposcopic biopsy was 0.15 (mild) and 0.43 (moderate) respectively. Finally, the comparison between the histopathological result of the colposcopic biopsy and the excisional biopsy gave a simple percentage coincidence of 68%. **Conclusions:** cytology had low efficacy and concordance to detect CIN 2+. Colposcopy improves the identification of underlying CIN 2+ lesions in patients with cytology equal to or less than LIE-BG.

Keywords: cytology, colposcopy, CIN.

El cáncer de cérvix uterino se distingue por la transformación celular del epitelio que reviste el mismo, causada por la infección persistente con el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) coadyuvado por factores ya conocidos¹. La evolución natural de la carcinogénesis cervical es extremadamente lenta, pueden pasar muchos años, incluso décadas antes de que una infección por VPH-ar se convierta en un cáncer invasivo^{1,2}. Esta transformación se ha categorizado de acuerdo con el grado de cambios celulares dentro del espesor del epitelio cervical¹. Las diferentes etapas de transformación celular se designan como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) y su clasificación se fundamenta en criterios histopatológicos, útiles para monitorear y diagnosticar con precisión lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino^{3,4}. Actualmente se acepta denominar al NIC 1 como lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) y al NIC 2 y 3 como lesión escamosa intraepitelial de alto

grado (LIE-AG)⁵.

La prevención secundaria es la búsqueda sistemática de lesiones cervicales en una población aparentemente sana, utilizando métodos de detección no invasivos, como los basados tradicionalmente en la citología y otras alternativas emergentes como la detección de la infección por VPH-ar y la inspección visual bajo ácido acético⁶. La detección temprana de lesiones preneoplásicas como parte de la prevención secundaria va seguida del diagnóstico histopatológico del tejido cervical obtenido por una biopsia guiada por colposcópica y del tratamiento adecuado de las lesiones premalignas⁵.

Las pruebas de detección (tamizaje) y diagnóstico ideales deben poseer una tasa baja de falsos negativos y una tasa baja de falsos positivos, es decir deben tener una sensibilidad y especificidad adecuadas para diferenciar los enfermos de los sanos^{5,7}.

Un estudio de revisión reportó que la citología tiene una eficacia de detección para NIC2+ con una especificidad general del 96% y una sensibilidad general del 53%, sin embargo, se encontraron valores de sensibilidad tan bajos como de 18,6% (estudio Jena) o altos como 76,7% (Estudio HART)⁸. La aplicación vasta de la citología ha disminuido significativamente, las muertes relacionadas con el cáncer de cuello uterino en los países desarrollados⁹. Sin embargo, la implementación de la citología en países en desarrollo no ha tenido el mismo éxito debido a deficientes mecanismos de control de calidad, a limitaciones en la organización de programas de prevención, costos operativos y bajas coberturas^{9,10}.

La colposcopia y la biopsia dirigida son la base para el diagnóstico definitivo y el resultado histopatológico obtenido es fundamental para el tratamiento adecuado de la lesión cervical. Un estudio que comparó los resultados histopatológicos de las biopsias dirigidas por colposcopia y de sus conizaciones correspondientes obtuvo resultados de concordancia entre las muestras intraepiteliales de alto grado de un 78,2% y para las de bajo grado de un 54,5%¹¹. Los resultados de discordancia (entre resultados histopatológicos de biopsia colposcópica e histopatológicas de Cono LEEP o histerectomía) fueron frecuentemente encontrados en pacientes con edades mayores a 50 años, en menopausia y con zona una de transformación cervical tipo 3 (no visible)¹².

En Bolivia se usa la estrategia de citología, colposcopia-biopsia y tratamiento en la prevención secundaria¹³. Sin embargo, esta tiene problemas en su desempeño debido a la ausencia de programas de capacitación y formación continua de recursos humanos que suscito una serie de inconvenientes entre lo que podemos nombrar: servicios de salud de baja calidad, frotis cervicales inadecuadamente tomados, lecturas citológicas equivocadas, escasa oferta del servicio de colposcopia además de tratamientos fuera de protocolo¹⁴. Se estima que en Bolivia la incidencia del cáncer cervical es de 36,6 por 100.000 mujeres, una de las más altas de América Latina. (tasas estandarizadas de incidencia Globocan 2020)¹⁵.

El propósito de este estudio es hacer una evaluación de la eficacia y concordancia de los métodos diagnóstico en la prevención secundaria (citología, colposcopia y biopsia) para detectar lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 2+) en el Hospital Materno infantil German Urquidi (H.M.I.G.U.), que sirva como línea de base para realizar medidas correctivas y elaboración de futuros protocolos de manejo.

Material y métodos

Entre noviembre del 2021 y marzo de 2023, este estudio transversal se llevó a cabo en Bolivia en el departamento de Cochabamba, bajo el convenio de cooperación interinstitucional suscrito entre la Universidad Mayor de San Simón y el Hospital Materno Infantil German Urquidi de Cochabamba (3 nivel de atención).

En ese período fueron enroladas un total de 75 mujeres entre 20 y 69 años portadoras de una citología alterada mayor o igual a un resultado con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS+) basada en la clasificación de Bethesda¹⁶ o mujeres con una prueba de VPH-ar positiva que fue complementada obligatoriamente con una citología (Figura 1).

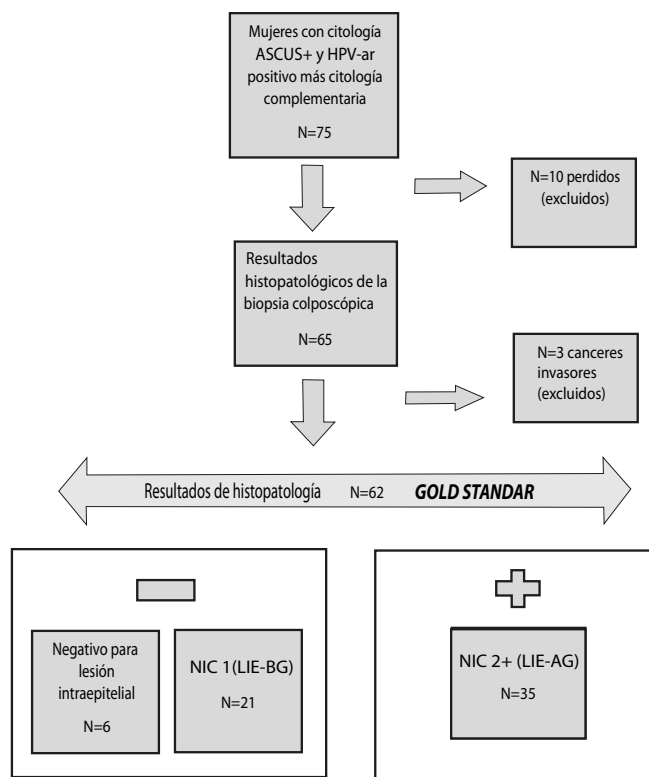
La colposcopia adecuada (zona de transformación visible), la recepción de los resultados de citología e histopatología y el consentimiento informado firmado fueron requisitos para la inclusión de las pacientes. Mujeres con histerectomía y mujeres embarazadas fueron excluidas del mismo. Un factor de exclusión adicional se aplicó en la primera fase de este estudio, se excluyeron las pacientes que tuvieron sospecha colposcópica de cáncer invasor o diagnóstico citológico cáncer o histopatológico de cáncer invasor.

Las pruebas diagnósticas fueron comparadas en dos fases en forma independiente. En la primera fase se comparó la citología con los resultados histopatológicos de la biopsia colposcópica y la impresión colposcópica con los resultados histopatológicos biopsia colposcópica, en la segunda fase se comparó los resultados histopatológicos de la biopsia colposcópica con diagnóstico de NIC 2+ con los resultados histopatológicos de la biopsia escisional.

Cabe mencionar que el protocolo de este estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón.

Análisis de la citología

La citología convencional fue analizada en el laboratorio de citología del servicio departamental de salud Cochabamba (n=63, %=84) y en laboratorios privados por requerimiento de los pacientes (n=12, %=16) las cuales fueron reportadas a través de la nomenclatura de Bethesda¹⁶. En este estudio las citologías con resultados iguales o menores a lesión escamosa



Fuente: elaboración propia.

Figura 1. Evaluación de pruebas diagnósticas (impresión colposcópica/citología) para determinar lesión intraepitelial de alto grado.

intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) fueron consideradas como negativas y citologías con resultados de células escamosas atípicas que no se puede descartar lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) o lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIE-AG) como positivas.

DetECCIÓN DE VPH-AR

Las muestras cervicales para la detección del VPH-ar fueron analizadas en el laboratorio de Virología de la Facultad de Medicina de la UMSS, con la técnica de genotipado completo de VPH de alto riesgo “Anyplex II, HPV detection HR” que identifica los siguientes genotipos 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68¹⁷. Siendo los resultados reportados como positivo para VPH-ar consignando los genotipos identificados o en su caso contrario como negativo. Todas las pacientes con prueba de VPH-ar positiva se les tomo una citología convencional la cual fue evaluada en este estudio.

Colposcopia

Todas las pacientes fueron evaluadas colposcopicamente por tres médicos ginecólogos con experiencia en colposcopia en el servicio de patología cervical del Hospital Materno Infantil German Urquidi, utilizando la clasificación de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC 2011) que clasifica las colposcopias en: (adecuadas/inadecuadas) colposcopias normales, colposcopias grado 1 (cambios menores), colposcopia grado 2 (cambios mayores) y sospecha de invasión¹⁸. Siendo consideradas en este estudio las colposcopias con resultado grado 1 como negativas y las colposcopia grado 2 como positivas (no se tomó en cuenta la colposcopias en las que se tenía sospecha de cáncer invasor). La toma de biopsia de cuello uterino se realizó a partir de una observación de colposcopia grado 1.

Análisis Histopatológico

De las 75 pacientes evaluadas se obtuvo el resultado histopatológico de 65 biopsias colposcópicas y 25 biopsias escisionales. El 76% de las biopsias colposcópicas y el 80% de las biopsias escisionales fueron analizadas en el Laboratorio de Patología del Hospital Gastroenterológico Boliviano Japones de Cochabamba – Bolivia, el resto fueron analizados en laboratorios privados (por requerimiento de los pacientes). Los resultados fueron reportados basadas en la nomenclatura NIC³. En este estudio los resultados histopatológicos igual o menor a NIC 1 (LIE-BG) fueron considerados como negativos y lesiones clasificadas como NIC 2+ (LIE-AG) como positivas.

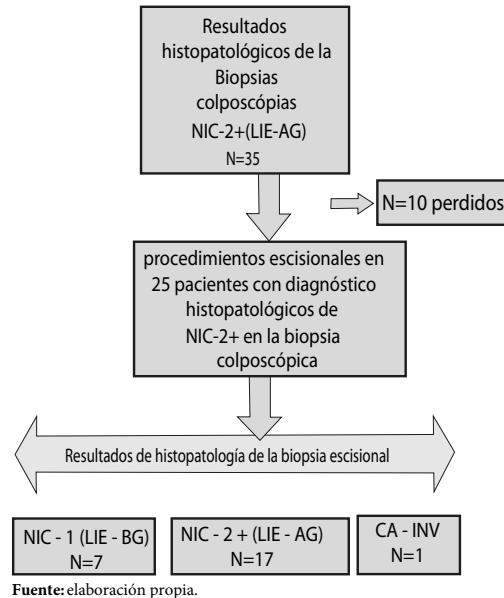


Figura 2. Comparación de resultados histopatológicos la biopsia colposcópica con la biopsia escisional

Análisis estadístico de datos

De 75 pacientes enroladas para la evaluación de las pruebas de citología y colposcopia (primera fase), 13 fueron excluidas, diez de ellas debido a que no recogieron los resultados de histopatología de la biopsia colposcópica (ni acudieron a su consulta) y tres debido a que tuvieron un diagnóstico de cáncer invasor en esta primera fase del estudio. Siendo el número final de 62 pacientes para el análisis estadístico de estas pruebas (Figura 1).

En la primera fase del estudio la eficacia de citología y colposcopia fue evaluada a través de los resultados histopatológicos de las biopsias colposcópicas (Figura 1). Mediante una tabla de 2 por 2 se determinó los verdaderos positivos, falsos positivos, verdaderos negativos y falsos negativos lo cual permitió determinar sensibilidad (S), especificidad (E)¹⁹. Adicionalmente, se evaluó su concordancia utilizando el índice kappa de Cohen²⁰.

En la segunda fase del estudio de las 35 lesiones NIC 2+ obtenidas en la biopsia colposcópica solo 25 fueron comparados con los resultados histopatológicos de la biopsia escisional (10 pacientes no volvieron a su tratamiento correspondiente) a través de porcentajes simples para determinar la concordancia o discordancia (infra diagnósticos, supra diagnósticos) (Figura 2).

Los análisis Estadísticos fueron realizados por el software gratuito OpenEpi versión 3.01.

Resultados

Evaluación de la citología

La eficacia de la citología para diagnosticar NIC 2+ comparándola con la biopsia colposcópica (Gold estándar) reportó una sensibilidad de 31,43%, una especificidad de 85,19%, y la concordancia un kappa de Cohen de 0,15. (Tabla 1)

Evaluación de la impresión colposcópica

La eficacia de la Impresión colposcópica para diagnosticar NIC 2+ comparándola con biopsia colposcópica (Gold standar) reportó una sensibilidad del 80%, una especificidad de 62,96% y la concordancia un kappa de Cohen de 0,43 (Tabla 2).

Evaluación de la histopatología de la biopsia colposcópica

En 35 pacientes se diagnosticó lesiones NIC 2+ en las biopsias colposcópicas de las cuales 25 fueron sometidas a procedimientos escisionales, obteniéndose tejido para análisis histopatológico (Figura 2). Los resultados histopatológicos de NIC2+ de la biopsia colposcópica fueron comprados con los resultados histopatológicos de los procedimientos escisionales, siendo los resultados los siguientes: en 17 (68%) pacientes se reportó resultados concordantes NIC 2+ (sin discriminar si era NIC 2 o NIC 3). De los discordantes (32%), 7 (28%) tuvieron un resultado de NIC 1 (supra diagnóstico) y 1 (4%) cáncer invasor (infra diagnóstico) (Tabla 3).

Tabla 1. Eficacia de la citología para diagnosticar NIC-2+

| Citología | Biopsia colposcópica | | Total |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| | Prueba de referencia positiva | Prueba de referencia negativa | |
| Positivo | 11 | 4 | 15 |
| Negativo | 24 | 23 | 47 |
| Total | 35 | 27 | 62 |
| Sensibilidad | 31,43% | | |
| Especificidad | 85,19% | | |
| Índice kappa Cohen | 0,15 | | |

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Eficacia de la Impresión colposcópica para diagnosticar NIC-2+

| Colposcopia | Biopsia colposcópica | | Total |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| | Prueba de referencia positiva | Prueba de referencia negativa | |
| Positivo | 28 | 10 | 38 |
| Negativo | 7 | 17 | 24 |
| Total | 35 | 27 | 62 |
| Sensibilidad | 80,0% | | |
| Especificidad | 62,96% | | |
| Índice kappa Cohen | 0,43 | | |

Fuente: elaboración propia.

Discusión

No existe una prueba perfecta que discrimine con total exactitud los casos sanos de los enfermos¹⁹ por lo tanto, es importante la evaluación del poder discriminativo de los métodos prevención de cáncer de cérvix secundarios aplicados regionalmente.

En relación a la citología un estudio de revisión menciona que la sensibilidad de la citología para detectar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (NIC 2+) es en general de 53% y su especificidad en general es del 96%⁸.

Otro estudio determinó que existe una discrepancia importante entre los resultados de la citología comparada con la histología de la biopsia cervical para determinar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado del 50%²¹. Un amplio y reciente estudio realizado en Latino América reporto que la sensibilidad para diagnosticar NIC 3+ de la citología fue de 48,5%, evidenciándose además variaciones de la sensibilidad de la citología de acuerdo al centro de estudio del cual provenían entre un 32,1% a 87,5%²².

En nuestro estudio se determinó que la citología presenta una sensibilidad de 31,43% y una especificidad de 85,19% comparada con los resultados histológicos de la biopsia colposcópica para determinar lesiones NIC 2+ (Tabla 1). Se constato una discrepancia de los resultados entre la citología y la biopsia colposcópica para determinar NIC 2+ de un 45% (falsos positivos y negativos citológicos), siendo los infra diagnósticos en 38,7% (n=24) por lo tanto, un porcentaje alto de las citologías consideradas como negativas tuvo un NIC 2+ subyacente (falsos negativos citológicos) y por otro lado se evidencio un supra diagnóstico de 6,3% (n=4), es decir falsos positivo citológicos (Tabla1). La concordancia entre los dos métodos (citología vs biopsia colposcópica) fue “leve” con un índice Kappa de Cohen de 0,15. Estos resultados muestran que la citología en nuestro estudio tiene un bajo desempeño y no está detectando un número considerable de lesiones intraepiteliales de alto grado, que como consecuencia podría traer un mayor riesgo de progresión a cáncer invasor.

La colposcopia es el procedimiento por el cual se aumenta la imagen del epitelio del cuello uterino con un instrumento estereoscópico que ayuda a detectar con mayor precisión las etapas iniciales de lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino^{23,24}. Para determinar la eficacia de la impresión colposcópica para detectar NIC 2+ en el presente estudio, se comparó esta con el resultado de histopatología de la biopsia obtenida por la misma colposcopia. Un metaanálisis que evaluó la eficacia de la impresión colposcópica con diferentes puntos de corte diagnóstico entre ellos LIE-BG+ y LIEAG+ obtuvieron una sensibilidad del 92% y 68% y una especificidad de 51% y 93% respectivamente concluyendo que cuando se toma un punto de corte bajo de diagnóstico como la LIE-BG+ la sensibilidad de la colposcopia es mayor y cuando se toma un punto de corte alto (LIEAG+) la especificidad es mayor²⁵. Los resultados de nuestro estudio reporto una sensibilidad de la impresión colposcopia del 80 % para identificar un NIC 2+ (teniendo un punto de corte alto) y una especificidad del 62,96%, para identificar a las pacientes que no tienen esta condición (Tabla 2). Se constato además que los infra diagnóstico (falsos negativos) de la impresión colposcopia para diagnosticar NIC 2+ fue de siete pacientes (11%), una cifra menor comparada con los infra diagnósticos obtenidos por la citología (38,7%). Finalmente se obtuvo un índice Kappa de Cohen catalogado como concordancia moderada de 0,43 (Tabla 2).

Tabla 3. Concordancia entre los resultados de NIC-2+ en la histopatología de biopsia colposcópica y Biopsia escisional

| | Resultados de la Biopsia escisional | | |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------|----------|
| | Concordantes | Discordantes | Total |
| NIC 2+ en la Biopsia colposcópica | 17 (68 %) | 8 (32 %) | 25(100%) |

Fuente: elaboración propia.

Varios estudios utilizan los procedimientos escisionales para la evaluación de la eficacia de la biopsia colposcópica para detectar NIC, obteniéndose diferentes valores de concordancia influenciados por la edad de la mujer y el tipo de ZT (tasas de precisión entre 43 a 88%)²⁶⁻³⁰. Para optimizar los resultados de la biopsia colposcópica en este estudio se obtuvo biopsias solo en pacientes en las cuales se visualizaba completamente la zona de transformación en forma directa, aun así, encontramos tan solo un 68% (n=17) de concordancia en la determinación de lesiones NIC 2+ entre los resultados histopatológicos de la biopsia colposcópica y de la biopsia escisional (Tabla 3).

En los resultados discordantes la mayoría fueron supra diagnósticos, siete resultados de NIC 2+ en las biopsias colposcópicas resultaron ser un NIC 1 en la biopsia escisional (28%), en contraste un resultado NIC2+ en la biopsia colposcópica resulto ser un cancer invasor en la biopsia escisional (4% infra diagnostico) (Figura 2).

Un diagnóstico discordante entre la histología de la biopsia colposcópica debe llamar la atención por la posibilidad de errores en el diagnóstico histopatológico, por lo tanto, el seguimiento de estos pacientes debe ser más estricta³¹. Un infra diagnóstico (histológico) en la biopsia colposcópica podría no estar detectando una lesión escamosa intraepitelial de alto grado o cáncer cervical invasor^{32,33}.

Por otro lado, los supra diagnósticos con resultado de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (citológico o histológico) podría traer como consecuencia más procedimientos terapéuticos escisionales (LEEP). Los cuales están asociados con el aumento de morbilidad materna, ruptura prematura de membranas, partos pretérminos y morbilidad neonatal³⁴.

De las pruebas evaluadas, la citología resulto ser la que tuvo menor eficacia y concordancia para detectar NIC 2+ (con un punto de corte alto), por lo que el uso de estrategias de control de calidad de la toma y lectura de citología debe ser más rigurosa para mejorar la prevención del cáncer cérvico uterino a través de este tipo de tamizaje. Por otro lado, la evaluación colposcópica sigue siendo una herramienta útil para la identificación de lesiones subyacentes NIC 2+ en pacientes referidos con citologías aparentemente normales o en citología con diagnóstico de ASCUS o LIE-BG. En última instancia, el 28% de los casos de los resultados histopatológicos de la biopsia colposcópica comparados con la biopsia escisional mostraron discrepancias excesivas (supra diagnósticos), lo que resultó en mayor número de procedimientos escisionales.

Referencias bibliográficas

- de-Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2018;47:2-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964706/>
- Burger EA, de-Kok IMCM, Groene E, Killen J, Canfell K, Kulasingam S, et al. Estimating the Natural History of Cervical Carcinogenesis Using Simulation Models: A CISNET Comparative Analysis. *J Natl Cancer Inst*. 1 de septiembre de 2020;112(9):955-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31821501/>
- Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu*. 1973;8:301-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4583016/>
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Human papillomaviruses*. N 90. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2007. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321760/>
- WHO. *Comprehensive cervical cancer control A guide to essential practice - Second edition* [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en/>
- Basu P, Mittal S, Bhadra-Vale D, Chami-Kharaji Y. Secondary prevention of cervical cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:73-85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988647/>
- Sancho-Insenser JJ, González-Castillo AM. Pruebas diagnósticas. ¿Cómo describir su validez? *Cir Esp*. 1 de septiembre de 2022;100(9):590-4.
- Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJLM, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119(5):1095-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16586444/>
- Ogilvie G, Nakisige C, Huh WK, Mehrotra R, Franco EL, Jeronimo J. Optimizing secondary prevention of cervical cancer: Recent advances and future challenges. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;138:15-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691338/>
- Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Health*. 2014;80(5):412-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512156/>
- Fan A, Zhang L, Wang C, Wang Y, Han C, Xue F. Analysis of clinical factors correlated with the accuracy of colposcopically directed biopsy. *Arch Gynecol Obstet*. noviembre de 2017;296(5):965-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889237/>
- Ren H, Jia M, Zhao S, Li H, Fan S. Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2022;35(2):284-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377808/>
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia - Normas, Reglamentos y Guías del Ministerio de Salud. Norma nacional de atención clínica de cancer de cuello uterino [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gob.bo/institucional/normas> [citado 10 de marzo de 2024].
- PLAN NACIONAL DE PREVENCIÓN CONTROL Y SEGUIMIENTO DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO [Internet]. . Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:JFlz4iR5UJ:https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/plan_cancer_cuello_uterino.pdf&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=bo. [citado 20 de marzo de 2023]
- Cancer today (2020) [Internet]. . Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>. [citado 20 de marzo de 2023]
- Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*. 2015;123(5):271-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931431/>
- Jung S, Lee B, Lee KN, Kim Y, Oh EJ. Clinical Validation of Anyplex II HPV HR Detection Test for Cervical Cancer Screening in Korea. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(3):276-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927723/>
- Quaas J, Reich O, Frey-Tirri B, Küppers V. Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(9):904-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859163/>
- Šimundić AM. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009;19(4):203-11. Disponible en: <https://www>

- ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4975285/
20. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23092060/>
21. Keskin N, Biyik I, Ince O, Gokten H, Simsek S, Soysal C, et al. Evaluation of the consistency ratios of cervical smear, cervical biopsy and conization results. *Ginekol Pol*. 2021;92(11):778-83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914320/>
22. Ramírez AT, Valls J, Baena A, Rojas FD, Ramírez K, Álvarez R, et al. Performance of cervical cytology and HPV testing for primary cervical cancer screening in Latin America: an analysis within the ESTAMPA study. *Lancet Reg Health Am*. 2023;26:100593. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37766799/>
23. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki AB, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2017;21(4):223-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953110/>
24. Bappa LA, Yakasai IA. Colposcopy: the scientific basis. *Ann Afr Med*. 2013;12(2):86-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23713014/>
25. Qin D, Bai A, Xue P, Seery S, Wang J, Mendez MJG, et al. Colposcopic accuracy in diagnosing squamous intraepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy 2011 terminology. *BMC Cancer*. 2023;23:187. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-10648-1>
26. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, Gass P, Kehl S, Renner SK, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019;299(2):525-532. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00404-018-4953-8>
27. Lü-W guo, Shen-Y ming, Ye F, Chen-zeng H, Xie X. [The accuracy of diagnosing cervical intraepithelial neoplasia with colposcopically directed biopsy]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86(5):303-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16677521/>
28. Zuchna C, Hager M, Tringler B, Georgouloupoulos A, Ciresa-Koenig A, Volgger B, et al. Diagnostic accuracy of guided cervical biopsies: a prospective multicenter study comparing the histopathology of simultaneous biopsy and cone specimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(4):321.e1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20633870/>
29. Ren H, Jia M, Zhao S, Li H, Fan S. Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2022;35(2):284-92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33377808/>
30. Jung Y, Lee AR, Lee SJ, Lee YS, Park DC, Park EK. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(4):477-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30018902/>
31. Nassiri S, Aminimoghaddam S, Sadaghiani MR, Nikandish M, Jamshidnezhad N, Saffarieh E. Evaluation of the diagnostic accuracy of the cervical biopsy under colposcopic vision. *Eur J Transl Myol*. 2022;32(4):10670. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36226527/>
32. Burger MPM, Hollema H. The reliability of the histologic diagnosis in colposcopically directed biopsies. A plea for LETZ. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3(6):385-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11578373/>
33. Souza-CAS de, Discacciati MG, d'Otavianno MG, Bergamo SM, Traue M, Andrade- LAL A, et al. Underdiagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2 or Worse Lesion in Women with a Previous Colposcopy-Guided Biopsy Showing CIN 1. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(3):123-7. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/5dVzYPrFyck4zB8QtHyGhC/>
34. Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, Mitra A, Kalliala I, Martin-Hirsch P, et al. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354:i3633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27469988/>