



VOLUMEN NUCLEAR EN LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL EN BIOPSIAS POR PONCHE.

Autores: Carmen Elena Ferrer Magadan¹, Letania Reyes Mesa ², Armando Martínez Barreiro³, Pedro Rafael Casado Méndez⁴, Yamila López Sanchez⁵.

¹ Especialista de Primer Grado en MGI y Anatomía Patológica, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. carmenferrer@infomed.sld.cu

² Especialista de Primer Grado en MGI e Histología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma.

³ Especialista de Primer Grado en bioestadística. departamento de investigación y postgrado.

⁴ Especialista de Primer Grado en Cirugía

⁵ Especialista de Primer Grado en Histología, Departamento de Ciencias Morfológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma.

Resumen

Introducción: Las enfermedades preinvasivas del cérvix, se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical, antes de progresar a carcinoma invasor.

Objetivo: Caracterizar morfoestereológicamente las biopsias por ponche del cuello uterino diagnosticadas como NIC (neoplasia intraepitelial cervical)

Métodos: Se realizó en estudio descriptivo, transversal donde se realizaron mediciones morfoestereológicas a las muestras de biopsia por ponche de cuello uterino, diagnosticadas como neoplasia intraepitelial cervical en el periodo de enero a junio del año 2015; Hospital Provincial



“Fe del Valle”, aplicando el muestreo estratificado según el peso de estrato para garantizar la representatividad de la misma

Resultados: La presencia del virus del papiloma humano fue identificada en la mayoría de las muestras de biopsia por ponche. El grado I de la enfermedad posee el mayor número de casos, el padecimiento de neoplasia intraepitelial cervical se concentró en las edades intermedias de la vida con una severidad concordante con los grupos de mayor edad.

Conclusiones: El aumento de la severidad de la neoplasia intraepitelial cervical se relacionó con un aumento del volumen nuclear.

Palabras clave: morfometría, neoplasia intraepitelial cervical, papilomavirus humano, volumen nuclear.

Introducción

El cáncer de cuello uterino es altamente prevenible en la mayoría de los países del hemisferio occidental, cuando se detecta en sus etapas iniciales, sus posibilidades de tratamiento son muy altas y la supervivencia es larga.^{1,2} Los cambios celulares en el cérvix se detectan mediante la citología de Papanicolau. Los resultados de esta prueba suelen clasificarse clásicamente en cinco categorías: normal, displasia leve, displasia grave, carcinoma in situ y carcinoma invasor.

El término neoplasia intraepitelial cervical (NIC) se define por la Organización Mundial de la Salud como una lesión, en la cual, parte del espesor del epitelio está sustituido por células que muestran grados variables de atipias.³⁻⁴

Las enfermedades preinvasivas del cérvix, se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical, antes de progresar a carcinoma invasor



Se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH), como la causa principal y necesaria del cáncer cervicouterino, es considerada una infección frecuente y transitoria entre las mujeres jóvenes, remite espontáneamente y en muy pocos casos progresa a casos más graves. Se ha descrito una clasificación de lesiones de alto y bajo grado, para designar las lesiones que tienen mayor riesgo de persistencia y progresión a cáncer invasor.⁵⁻⁸

El núcleo es una porción de protoplasma delimitado por membrana, en estrecha relación con los componentes del citoplasma. Por su composición rica en ADN Y ARN tiene afinidad por los colorantes básicos dándole la propiedad de la basofilia. Es el centro de control de la actividad de la célula. Contiene la información genética iniciando y participando en la síntesis celular principalmente en la síntesis proteica.

Los núcleos anormales en las células superficiales o intermedias indican una neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (las figuras mitóticas y los nucléolos visibles son poco comunes en estos frotis), mientras que la anomalía de los núcleos de células parabasales y basales indica neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.^{4,8}

El volumen nuclear puede depender de dos aspectos importantes: el primero de ellos es la suma del contenido de ADN, proteínas y jugo nuclear, y el segundo el aumento exclusivo de proteínas y jugo nuclear, esto traduce dos estadios importantes que pueden definirse como la etapa en la cual el núcleo se prepara para la división celular y la etapa en que el núcleo dirige una intensa actividad metabólica celular respectivamente.⁹

La justificación del estudio estará dada en la necesidad de caracterizar morfoestereológicamente la neoplasia intraepitelial cervical en las biopsias por ponche del cuello uterino. Estudio que servirá de fuente bibliográfica y de consulta para el profesional de la salud permitiendo de tal manera



mejorar la calidad y especificidad del diagnóstico y por tanto las acciones intervencionistas y terapéuticas en las unidades médico-asistenciales.

Objetivos:

General

Caracterizar morfoestereológicamente las muestras de biopsias por ponche del cuello uterino diagnosticadas como neoplasia intraepitelial cervical.

Específicos

1-Identificar las muestras de biopsias por ponches según edad de la paciente, presencia de infección por virus del papiloma humano y diagnóstico del grado de la neoplasia intraepitelial cervical.

2-Determinar el volumen nuclear en las muestras de biopsias por ponche del cuello uterino

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. El Universo estuvo constituido por 91 biopsias por ponche del cuello uterino diagnosticadas como neoplasia intraepitelial cervical en los meses de enero a junio del año 2015 en el Hospital Ginecobstétrico Fe del Valle Ramos. Se seleccionaron las láminas histológicas de pacientes de 16 años o más con criterio diagnóstico, que estuvieran correctamente procesadas, siendo excluidas aquellas en las cuales el diagnóstico no hubiese sido preciso y se considerara la posibilidad de carcinoma in situ. La muestra quedó conformada por 58 de biopsias por ponche de cuello uterino, aplicando el muestreo estratificado según el peso de estrato para garantizar la representatividad de la misma.

Volumen nuclear: Se define como la magnitud múltiple de opciones utilizadas para sacar el volumen de prismas multiplicando la longitud, la anchura y la altura de los núcleos de las células examinadas bajo microscopía electrónica. Se consignaron en el estudio la media de los



resultados encontrados acorde a las mediciones realizadas según fórmula de Palkovits II.¹⁰

Recogida y procesamiento de los datos:

Los datos fueron recolectados de las boletas de informe de la biopsia (fuente secundaria de recolección de datos) en la ficha de recolección de datos confeccionada con ese fin. (Anexo 2)

Las muestras de biopsias por ponche fueron procesadas por la técnica de inclusión en parafina. Para el estudio morfoestereológico se capturaron 10 imágenes por cada corte histológico correspondiente al epitelio cervical. Para la captura de las imágenes se utilizó el programa Motic 2 instalado en una computadora ACER.

Las imágenes se tomaron de forma consecutiva a lo largo de cada corte, se siguió un orden de derecha a izquierda, hasta completar cada corte, donde el inicio de la imagen subsiguiente fuese un punto establecido en campo como el final de la anterior.

Para medir el volumen nuclear se utilizó un lente objetivo de 100X y un lente ocular de 10X/0.25, empleándose la opción línea curva con cierre de contorno que permitió contornear los núcleos seleccionados con el grid cruces. (Anexo 5). Para guardar cada una de las mediciones, se empleó la opción results de Image J.

Todos los datos recolectados fueron vaciados en una base de datos en soporte de Microsoft Excel.

Procesamiento estadístico: Los datos recolectados se trataron empleando un software de procesamiento estadístico (SPSS) versión 18.5 para Windows, luego de confeccionar la base de datos en el mismo se obtuvieron los resultados y se resumieron los mismos haciendo uso de las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y de dispersión (desviación estándar y asimetría estadística).



Se determinó la frecuencia absoluta y relativa en las distribuciones de frecuencia normadas. Para la comparación de las variables cuantitativas continuas (edad y volumen nuclear) y cualitativas nominales (grado de la neoplasia intraepitelial cervical y presencia de infección por virus del papiloma humano), se estableció el trabajo con la variable acorde a los presupuestos estadísticos necesarios y posibles a realizar según la naturaleza de la variable (medias de tendencia central y de dispersión).

Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa Microsoft Excel de Windows bajo los siguientes supuestos teóricos: nivel de confianza del 95 % y error muestral del 5 % respondiendo a la fórmula:

$$n = \frac{N * (\alpha c * 0,5)^2}{1 + (e^2 * (N - 1))}$$

En donde:

n = tamaño de muestra

N = universo

α = probabilidad a favor (0.5)

c = probabilidad en contra
(0.5)

e^2 = error de estimación



El volumen nuclear fue medido acorde al procedimiento matemático de Palkovits II. A saber:

$$VN = 1.04 \pi (ab) \sqrt{ab}$$

En donde:

VN. Volumen nuclear.

a. Diámetro mayor

b. Diámetro menor.

Se realizó la prueba de chi cuadrado de independencia bajo la siguiente hipótesis estadística, con un nivel de significación del 0.005.

Hipótesis nula (H_0): Existe independencia entre los grados de la neoplasia intraepitelial cervical y la presencia del virus del papiloma humano.

Hipótesis alternativa (H_1): No existe independencia (asociación)

Regla de decisión Chi cuadrada calculada > chi cuadrada tabulada se rechaza H_0 ó $p < 0.005$

Presentación de los resultados: Se presentaron en tablas de frecuencia mediante el sistema Windows Vista.

Aspectos éticos: No se necesitó del consentimiento informado de los pacientes dado la no participación directa de estos en el estudio. En el informe final se desconoció las características identificativas de cada uno de los pacientes del estudio. El estudio se correspondió con la declaración de Helsinki, Finlandia, la misma fue aprobada en la 18ª Asamblea Médica Mundial en junio de 1964 y enmendada en última versión correspondiente a la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia de octubre del 2000. Además, se regirá por todos los preceptos de la ética y la deontología médica, así como las regulaciones estatales vigentes en la República de Cuba para la realización de estudios biológicos.

Resultados

En un total de 58 muestras de tejido cervical, obtenidos mediante biopsias por ponche, la edad media de las pacientes fue de 36.62 años con una mediana de 35.5 y una moda de 27 en un rango de 18 a 67. (Tabla 1).

Tabla 1. Muestras de tejido cervical obtenidos mediante biopsias por ponche según edad cronológica de las pacientes. Hospital Ginecobstétrico Provincial Universitario "Fe del Valle Ramos". Enero a junio. 2015.



Edad	Total de pacientes	
	No	%
15 – 19	3	5.17
20 – 29	20	34.48
30 – 39	12	20.68
40 – 49	15	25.86
50 – 59	5	8.62
60 y más	3	5.17
Total	58	100
Media	36.62	
Mediana	35.5	
Moda	27	
Desviación estándar	±12.4855391	
Rango	18 – 67	

El padecimiento de NIC se concentró en las edades intermedias de la vida (20-49 años) con 47 casos, de los cuales 23 fueron diagnosticados como NIC I. (Tabla 2).

Tabla 2. Muestras de tejido cervical obtenidos mediante biopsias por ponche según edad cronológica de las pacientes y grado de severidad de la NIC. Hospital Ginecobstétrico Provincial Universitario "Fe del Valle Ramos". Enero a junio 2015.

Edad	Grado de la NIC						Total	
	NIC I		NIC II		NIC III		No	%
	No	%	No	%	No	%		
15 – 19	2	6.6	0	0.0	1	12.5	3	5.17
20 – 29	10	33.3	8	40.0	2	25.0	20	34.48
30 – 39	4	13.3	6	30.0	2	25.0	12	20.68
40 – 49	9	30.0	4	20.0	2	25.0	15	25.86



50 – 59	3	10.0	1	5.0	1	12.5	5	8.62
60 y más	2	6.6	1	5.0	0	0.0	3	5.17
Total	30	51.73	20	34.5	8	13.79	58	100

Se realizó la prueba de chi cuadrado de independencia y se demostró que existe independencia entre el grado de la neoplasia intraepitelial cervical y la presencia del virus del papiloma humano. El virus estuvo presente en los tres grados de la NIC, interesando el 70,68% de las muestras. (Tabla 5).

Tabla 3. Muestras de tejido cervical obtenidos mediante biopsias por ponche según presencia del virus del papiloma humano y grado de severidad de la NIC. Hospital Ginecobstétrico Provincial Universitario "Fe del Valle Ramos". 2015.

Presencia del virus	Grado de la NIC						Total	
	NIC I		NIC II		NIC III		No	%
	No	%	No	%	No	%		
Si	19	63.3	17	85.0	5	62.5	41	70.68
No	11	36.6	3	15.0	3	37.5	17	29.31
Total	30	51.72	20	34.48	8	13.79	58	100

$p > 0,005$

El volumen nuclear fue mayor con en el grado de la NIC. Las mediciones realizadas fueron más variables en el grado III de la NIC. (Tabla 7). (Anexo 7)

Tabla 4. Muestras de tejido cervical obtenidos mediante biopsias por ponche según volumen nuclear. Hospital Ginecobstétrico Provincial Universitario "Fe del Valle Ramos". Enero a junio. 2015.

Volumen nuclear (μ)	Total de muestras		
	NIC I	NIC II	NIC III
Media	482.64	562.76	898.55
Mediana	410.99	487.64	767.04
Desviación estándar	± 285.257	± 367.7428	± 596.88
Intervalos de confianza	469.6 – 495.60	546.05 – 579.47	871.44 – 925.66



DISCUSIÓN

La neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer cervicouterino, hoy en día, son problemas de salud para las mujeres en todo el mundo. Varios estudios realizados en el mundo y publicado a través de medios de comunicación nacional y del Internet reportan que su tasa disminuyó en los países desarrollados, pero sigue siendo elevada su incidencia en los países subdesarrollados.^{11,12} El 85% y 90% de todos los carcinomas cervicales tiene un período de latencia prolongado. La mayoría de estas neoplasias puede ser prevenida mediante la detección precoz y el tratamiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.^{5,13,14}

En un total de 58 muestras de tejido cervical, obtenidos mediante biopsias por ponche, la edad media de las pacientes fue de 36.62 años con una mediana de 35.5 y una moda de 27 en un rango de 18 a 67. Autores como Sánchez Alarcón, et al,¹⁵ en un estudio sobre caracterización de la NIC observaron que el grupo etario de mayor afectación fue el de 36 a 45 años con 21 casos, para un 38.2%, seguido del grupo de 46 a 55 años con 14 casos, para un 25.4%, coincidiendo con otros autores, donde el mayor grupo fue el de 35 a 44 años. Estos autores citan a Lau Serrano, et al, los cuales obtuvieron que el mayor grupo de edades fue del 26 a 35 años, estando el grupo de 36 a 45 años en el segundo lugar.

La presencia del virus del papiloma humano fue identificada en el 70.68% de las muestras de tejido. La etiología y la historia natural del cáncer cervical es compleja, más del 80 % de las mujeres infectadas con VPH pueden eliminar la infección espontáneamente, y aquellas con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (grado 1, NIC 1) de neoplasias intraepiteliales cervicales pueden retornar al estado normal, pero está demostrado que el desarrollo de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado o neoplasias intraepiteliales cervicales grados 2 y 3 (NIC 2 y 3), requiere de la persistencia del VPH y de la progresión de los cambios en las células epiteliales.^{16,17}

Típicamente, las mujeres contraen el VPH durante la adolescencia y durante sus 20 o 30 años. No obstante, puede tomar hasta 20 años o más después de la infección inicial para que se desarrolle el cáncer del cuello uterino. Los estudios



epidemiológicos han confirmado que la exposición de las mujeres al VPH ocurre de forma muy precoz después de iniciar relaciones sexuales y que la susceptibilidad para ella, del cuello uterino de la mujer adolescente está aumentada.¹⁸.

En el presente estudio no se encontró asociación significativa entre la presencia del virus del papiloma humano y el grado de la neoplasia intraepitelial cervical, existen otros factores que influyen en la aparición y severidad de la NIC y que no fueron objeto de estudio en esta investigación. Entre estos factores se encuentran la paridad, número de compañeros sexuales, edad de las primeras relaciones sexuales, genética e inmunosupresión.

A pesar de ser la infección por VPH la causa necesaria del cáncer de cérvix, no es de ninguna manera suficiente para el desarrollo de este tumor.⁵ La persistencia del virus en el epitelio cervical es el factor más importante de riesgo de desarrollo de lesiones displásicas y de cáncer de cuello.^{19,20} Los factores que influyen en la persistencia del virus son cofactores virales, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Entre los factores medioambientales que favorecen una infección persistente, se señalan otras infecciones de transmisión sexual, edad temprana del primer coito, multiparidad, promiscuidad sexual y parejas que tengan o hayan tenido numerosas parejas sexuales.^{15,21}

Rodríguez Duarte, et al,²² en su estudio refieren que diversos autores han señalado la utilidad de la cuantificación del volumen nuclear en el estudio de diversas lesiones incluyendo las de cuello uterino. En 1937 Strodbeck realizó una distinción entre el carcinoma de células escamosas y el epitelio cervical normal utilizando este indicador. En 1956 Foraken y Reagan realizaron un estudio del volumen nuclear en regiones de metaplasia, hiperplasia atípica y carcinoma in situ, demostrándose diferencias en los valores del mismo en estas lesiones.⁵ En otras investigaciones de morfometría nuclear realizadas en biopsias de endometrio se compararon diferentes patologías de bajo y alto grado, como la hiperplasia atípica y el adenocarcinoma en diferentes estadios de evolución.^{22,23}

El estudio a nivel celular de las NIC se ha revolucionado desde el metraje de sus elementos como pilar diagnóstico y pronóstico esencial y fiable.⁵



La aplicación de técnicas morfométricas en el estudio de la Neoplasia Intraepitelial Cervical nos brinda la oportunidad de realizar una caracterización más objetiva de las variaciones celulares que se producen en sus diferentes estadios.^{5,24} Entre estos cambios celulares atípicos cobra notable significación la valoración de las características nucleares, tales como núcleos aumentados de tamaño, irregulares e hipercromáticos con la presencia de un número variable de mitosis.^{9,23}

Diversos autores han señalado la utilidad de la cuantificación del volumen nuclear en el estudio de diversas lesiones incluyendo las de cuello uterino. En 1937 Strodbeck realizó una distinción entre el carcinoma de células escamosas y el epitelio cervical normal utilizando este indicador.^{5,24}

En 1956 Foraken y Reagan realizaron un estudio bidimensional del volumen nuclear en áreas de metaplasia, hiperplasia atípica y carcinoma in situ, demostrando diferencias en los valores del mismo en estas lesiones.^{41,43} Otros autores han señalado además su utilidad como indicador en el pronóstico de diferentes tipos de afecciones malignas planteándose que el aumento en su valor se encuentra en relación con el grado de agresividad de la lesión dado que refleja el aumento de la actividad metabólica celular.^{5,14,25.}

Existen diversos criterios con relación a los valores de volumen nuclear de las neoplasias de cuello uterino. En estudios de carcinoma de células escamosas, se ha planteado que el volumen nuclear no difiere en los diferentes estadios de la enfermedad. Por otra parte, en un estudio morfométrico de lesiones intraepiteliales cervicales, se evidenció que el volumen nuclear aumentó a medida que se agravaba la lesión.²⁶

El volumen nuclear fue mayor con en el grado de la NIC. Las mediciones realizadas fueron más variables en el grado III de la NIC. Los núcleos fueron mostrando variaciones en cuanto a su morfología a medida que avanzó el grado de displasia.

Ochoa Calvi, et al,²⁴ en su estudio observaron que los valores medios de volumen nuclear (Vn) obtenidos en cada uno de los grupos un aumento de dicho volumen a medida que se agrava la lesión; los menores valores estuvieron en los grupos de NIC I (50.730 ± 37.754) y II (91.640 ± 79.529) y los mayores en los grupos



III (242.714 ± 189.091) y IV o carcinoma in situ (231.407 ± 151.077). Según los resultados del ANOVA con la prueba HSD de Tukey, hubo diferencias significativas en los grupos de NIC I y II con respecto a los grupos III y IV o carcinoma in situ. Además, si bien el valor medio del volumen nuclear en el grupo III fue mayor que en el grupo de carcinoma in situ, al realizar la comparación entre ambos grupos encontraron que no existieron diferencias significativas entre ambos valores.

Es imprescindible tener en cuenta que el epitelio cervical se caracteriza por presentar una gran celularidad con la presencia de núcleos redondeados u ovals de pequeño tamaño.

Algunos autores refieren que el hecho de que los mayores valores de Vn se observen en los grupos III y el grupo de carcinoma in situ se encuentra en estrecha relación con la presencia de la anaplasia, que desde el punto de vista cualitativo podemos encontrar tanto en la displasia severa como en el carcinoma in situ, donde pueden observarse células con núcleos desproporcionadamente grandes con marcada alteración de la relación núcleo-citoplasma, así como la presencia de células tumorales gigantes con núcleos polimorfos voluminosos.

Conclusiones:

- La edad de las pacientes tuvo una media en la cuarta década de la vida prevaleciendo la infección por el VPH y el grado I de la NIC.
- El volumen nuclear mostró valores crecientes acorde aumentaba la severidad de la NIC.

Bibliografía

1. Do Nascimento Sousa DM, Araújo Chagas ACM, Moreira Vasconcelos CT, Tetelbom Stein A, Oliveira Batista Oriá M. Development of a clinical protocol for detection of cervical cancer precursor lesions. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 27]; 26: e2999. Available from:



http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692018000100316&lng=en

2. Teixeira JC, Maestri CA, da Costa Machado H, Zeferino LC, Sérgio de Carvalho N. Cervical Cancer Registered in Two Developed Regions from Brazil: Upper Limit of Reachable Results from Opportunistic Screening. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2018 June [cited 2019 Apr 27] ; 40(6): 347-353. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032018000600347&lng=en
3. Torriente Hernández S, Valdés Álvarez O, Villarreal Martínez A, Borrego R. Correlación colpohistológica en las pacientes portadoras de neoplasia intraepitelial cervical tratadas con radiocirugía. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2011 Mar [citado 10 Ene 2014];37(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000100005
4. Cruz Hernández IC, Marrero Hernández R, Sanabria Negrín JG, Hernández Díaz R, Rivera Dopico A. Tendencia de las neoplasias intraepiteliales cervicales grado III y evolución de las pacientes. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2018 Ago [citado 2019 Abr 27] ; 22(4): 21-33. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000400005&lng=es
5. Carrasco García MA. Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y III: Estudio morfométrico de sus diferencias y relación con el Virus del Papiloma Humano. [Tesis]. Universitat Internacional de Catalunya. España. 2015. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/9355>
6. Carlos Zeferino L, Bragança Bastos J, Andrade Peixoto do Vale DB, Zanine RM, Mendes Furtado de Melo YL, Salles Pereira Primo WQ et al. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2018 June [cited 2019 Apr 27] ; 40(6): 360-368. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032018000600360&lng=en
7. Salazar Torres ZK. Prevalencia y factores asociados de lesiones intraepiteliales cervicales en mujeres indígenas de los cantones de Cañar, Saraguro y Macas,



2016. [Tesis]. Universidad de Cuenca. Ecuador. 2017. Disponible en:
<http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/27296>
8. Cruz Hernández IC, Marrero Hernández R, Sanabria Negrín JG, Hernández Díaz R, Rivera Dopico A. Tendencia de las neoplasias intraepiteliales cervicales grado III y evolución de las pacientes. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2018 Ago [citado 2019 Abr 27] ; 22(4): 21-33. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000400005&lng=es
9. Robbin, Cotras. Patología estructural y funcional. 7ma edicion. Editorial Elsevier Saunders. España. 2007.
10. Díaz Rojas P. Introducción a la morfometría y a la estereología. Ediciones Holguín. 2011.
11. Rodríguez Martínez L, Sarduy Nápoles M, Baladrón Castrillo I, Solares Asteasuainzarra A, Martínez Chang Y. Evolución de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado del cérvix (2012-2013). Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2018 [citado 2019 Abr 27]; 43(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en:
<http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/269>
12. Venegas Rodríguez G, Cardoza Jiménez K, Álvarez M, Santos C, Mariátegui JC, Velarde C et al. Recurrencia/persistencia de neoplasia intraepitelial cervical posterior a cono LEEP en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Horiz. Med. [Internet]. 2017 Ene [citado 2019 Abr 27] ; 17(1): 6-10. Disponible en:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000100002&lng=es
13. De Oliveira Leite PM, Tafuri L, De Oliveira Costa MZ, De Miranda Lima MI, Toscano Simões R. Evaluation of the p16 and Ki-67 Biomarkers as Predictors of the Recurrence of Premalignant Cervical Cancer Lesions after LEEP Conization. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2017 June [cited 2019 Apr 27] ; 39(6): 288-293. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032017000600288&lng=en



14. Cândido Caldeira XJC, Mucha Dufloth R, Bhadra Vale D, Tavares de Lima M, Zeferino Luiz Carlos. Early Age at First Sexual Intercourse is Associated with Higher Prevalence of High-grade Squamous Intraepithelial Lesions (HSIL). Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Apr 27] ; 39(2): 80-85. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032017000200080&lng=en
15. Sánchez Alarcón L, Alarcón Chang O, Saavedra Díaz A, Ros Garcés E, Moreno Jeréz N. Caracterización de la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres atendidas en el policlínico Jimmy Hirzel. Rev. Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. [Internet]. 2015 [citado 2019 Abr 27]; 40(9). Disponible en: <http://www.ltu.sld.cu/revista/index.php/revista/article/view/354>
16. Sanches Borges BE, Baia de Brito E, Thais Fuzii H, Simone Baltazar C, Barreto Sá A, Mota da Silva CI et al. Human papillomavirus infection and cervical cancer precursor lesions in women living by Amazon rivers: investigation of relations with markers of oxidative stress. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 27] ; 16(3): eAO4190. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082018000300200&lng=en
17. Pio Vitorio Ceccato JB, Crosland Guimarães MD, Ceccato Lopes AP, Fiorini Nascimento L, Magalhães Novaes L, Méndez del Castillo D et al. Incidence of Cervical Human Papillomavirus and Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Positive and Negative HIV Status. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2016 May [cited 2019 Apr 27] ; 38(5): 231-238. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032016000500231&lng=en
18. Cordero Martínez J. Correlación cito-colpo-histológica en la consulta de patología de cuello. Medimay [Internet]. 2014 [citado 2019 Abr 27]; 20(2):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/378>
19. Cabrera Guerra I, Ortiz Sánchez Y, Suárez Gómez Y, Socarrás Rodríguez R, Vázquez Rosales N. Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico-uterino en el



- área de salud de Santa Rita. MULTIMED 2017 [citado 2019 Abr 27]; 20(5):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/392>
20. Caro Porras N. Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015. Acta méd. costarric [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Apr 27] ; 59(1): 22-27. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022017000100022&lng
21. Ross M, Pawlina W. Histología. Texto y Atlas. Correlación con biología molecular y celular. 7ma edición. Philadelphia. Editorial Walters Kluwer. 2016
22. Angeleri A, Díaz L, Coliva Ga, Guerra F, Palaoro LA, Rocher AE. Calidad de la toma exo-endocervical en la prevención del cáncer de cuello uterino. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2017 Dic [citado 2019 Abr 27] ; 77(6): 512-514. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000600013&lng=es
23. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino: Agosto 2015. Rev. argent. radiol. [Internet]. 2017 Jun [citado 2019 Abr 27] ; 81(2): 157-177. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-99922017000200014&lng=es
24. Ochoa Calvi T, Seguí Sánchez M, Díaz Rojas PA. Morfometría de la neoplasia intraepitelial cervical. Caracterización en biopsias por ponche Hospital "V. I. Lenin" 1997. CCM. [Internet]. 1999 [citado 2019 Abr 27] ; 4(1)
25. Scheler de Souza CA, Garcia Discacciati M, d'Otavianno MG, Bergo SM, Traue M, Lucci de Angelo Andrade LA 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. [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 Apr 27] ; 39(3): 123-127. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032017000300123&lng=en



Rodríguez Duarte K, González Núñez L, Rodríguez Salgueiro S, Piña Napal JC. Variables morfométricas nucleares en carcinoma epidermoide de cuello uterino causado por el virus del papiloma humano. Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas. MORFOVIRTUAL2016. 2016. [citado 2019 Abr 27]. Disponible en: [http://www.morfovirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovirtual/2016/paper/view/38](http://www.morfovirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovirtual/2016/paper/view/384)

4

Anexos1: Contorno del núcleo. NIC 3

