



## **UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

Departamento de Pediatría, Inmunología, Ginecología-  
Obstetricia, Nutrición-Bromatología, Psiquiatría e Historia de la  
Ciencia

TESIS DOCTORAL

# **RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**

Presentada por Olga Viñas Aparicio para optar al grado  
de doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Dra. Yolanda Diez Pastrana



## **AGRADECIMIENTOS**

A la Doctora Yolanda Diez Pastrana por la dedicación, apoyo y ayuda en la dirección de esta Tesis.

A la Doctora María López-Menéndez de Arqueros sin cuyo concurso esta Tesis difícilmente hubiera podido realizarse.

A la Dra. Ana Martín Bustos, por su infatigable trabajo en la Unidad de Patología Cervical y ayuda incondicional.

Al Profesor e Ingeniero Xabier Basogain Olabe, por la maravillosa transmisión de sus conocimientos.

Al servicio de Salud de Castilla y León (Sacyl) en concreto al Complejo Asistencial Universitario de Palencia y todas las personas responsables de la autorización para disponer de la base de datos y acceso a historias clínicas.

A Roberto, María, Javier y todos aquellos que de alguna u otra forma han contribuido al desarrollo de esta tesis doctoral.



## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	6
1.1 Magnitud del Cáncer de Cuello Uterino .....	6
1.2 Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cérvix .....	8
1.2.1 Factores de riesgo para VPH y Cáncer de Cuello Uterino. ....	10
1.2.2 Historia Natural y oncogénesis del VPH.....	14
1.2.3 Tipos de VPH y relación de éstos con el Cáncer de Cuello Uterino.....	22
1.2.4 Duración, prevalencia y relación temporal de infección por VPH y Cáncer de Cérvix. ....	28
1.3 Técnicas diagnósticas en Patología Cervical.....	31
1.3.1 Citología.....	31
1.3.2 Citología Líquida.....	33
1.3.3 Sistema de clasificación citológica de Bethesda 2001. ....	36
1.3.4 Estudio Histológico.....	39
1.3.5 Colposcopia .....	41
1.3.6 Técnicas de detección de VPH. ....	51
1.4 Estrategias de Salud Pública. ....	54
1.4.1 Cribado de Cáncer de Cérvix. ....	54
1.4.1.1 Planes de Cribado. ....	57
1.4.1.2 Técnicas y Características del Cribado. ....	59
1.4.1.3 El cribado en CASTILLA Y LEÓN. ....	62
1.4.2 Impacto de la vacunación frente a VPH. ....	63
<b>II. PUESTA AL DÍA “REDES NEURONALES ARTIFICIALES”</b> .....	65
2.1 Redes Neuronales Artificiales, definición y características. ....	65



2.2	Estructura básica de una Red Neuronal. ....	66
2.3	Fundamentos de las Redes Neuronales Artificiales. ....	70
2.3.1	El prototipo biológico.....	70
2.3.2	La neurona artificial. ....	72
2.3.3	Redes neuronales artificiales de una capa y multicapa.....	74
2.3.4	Entrenamiento de las Redes Neuronales. ....	76
2.4	Computación tradicional y computación neuronal.....	78
2.5	Historia de la computación neuronal. ....	81
<b>III.</b>	<b>INVESTIGACIÓN Y APLICACIONES DE REDES NEURONALES ARTIFICIALES EN EL ÁMBITO DE LA MEDICINA HOY EN DÍA.....</b>	<b>85</b>
<b>IV.</b>	<b>HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>91</b>
4.1	Definición de la hipótesis. ....	91
4.2	Objetivos.....	92
<b>V.</b>	<b>MATERIAL Y METODOLOGÍA .....</b>	<b>93</b>
5.1	Metodología. ....	93
5.2	Ámbito y características del estudio .....	93
5.2.1	El cribado de Cáncer de Cérvix en Palencia. ....	93
5.2.1.1	Características del Programa de Cribado. ....	94
5.2.1.2	Justificación.....	94
5.2.1.3	Organización y Funciones del programa. ....	95
5.2.1.4	Criterios de inclusión y exclusión del Programa. ....	96
5.2.1.5	Información a la Población Diana. ....	96
5.2.1.6	Pruebas de cribado e Intervalos seguidos. ....	97
5.2.1.7	Escalones o Fases del Proceso de Cribado. ....	98





5.2.2 Estrategia y Protocolo de recogida de datos en la Unidad de Patología Cervical. ....	107
5.3 Análisis Predictivo y diseño de RNA.....	111
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>123</b>
6.1 Conjunto de datos .....	123
6.2 Red Neuronal .....	135
6.3 Funcional de Rendimiento.....	137
6.4 Estrategia de entrenamiento .....	138
6.5 Estudio de generalización .....	139
6.6 Análisis de validación .....	141
6.7 Modo de producción.....	146
<b>VII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>149</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>162</b>
<b>IX. APÉNDICES.....</b>	<b>164</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>174</b>



## I INTRODUCCIÓN

### 1.1 MAGNITUD DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello de útero continúa siendo un importante problema de salud a nivel mundial y, aunque la incidencia y mortalidad por esta causa han experimentado un descenso notable tras la implementación de programas de detección precoz a nivel poblacional (1,2) continúa siendo la tercera neoplasia más frecuente en las mujeres, con notorias desigualdades entre los distintos países (3,4).

La incidencia del cáncer de cuello uterino está íntimamente relacionada con el nivel de desarrollo de una población. Las tasas de incidencia de cáncer de cérvix ajustadas por edad varían desde 10 por 100.000 mujeres en los países desarrollados a más de 40 por 100.000 mujeres en algunos países subdesarrollados. Presentándose la máxima incidencia en áreas de América Latina (55 casos por 100.000 mujeres) y la menor en Israel (3 casos por 100.000 mujeres) (5).

En España la incidencia del cáncer de cérvix se halla en el segmento bajo europeo, con una tasa poblacional ajustada a la edad (TAE) de incidencia media de 6.3 x 100000 mujeres año, 1948 nuevos casos diagnosticados al año, (6) se registran fuertes diferencias territoriales, con límites del 4.1 x 100000 mujeres año en el registro poblacional de Zaragoza al 8.8 x 100000 mujeres año de las Islas Canarias (7).

Estos datos nos sitúan como uno de los países con menor incidencia de la Unión Europea, con una incidencia ligeramente superior a Finlandia y Malta y similar a la de Holanda y Grecia. (8). También la tasa de mortalidad se encuentra entre las más bajas de Europa, similar a la de Holanda, Italia y Grecia y un poco más elevada que la de Finlandia y Malta (9). La mortalidad que el cáncer de cérvix provoca en nuestro país presenta una TAE de 1.9x100000 mujeres año, 712 casos al año, la decimoquinta causa de muerte por tumores en la mujer en cualquier edad, pero la



tercera en mujeres entre 15 y 44 años, con una TAE del 1.2, detrás de los cánceres de mama y pulmón (10).

Aun teniendo en cuenta la baja incidencia del cáncer de cérvix en España, no se puede obviar que afecta a mujeres jóvenes dando lugar a una morbilidad y a una mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable.



## 1.2 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE CÉRVIX

El concepto de que una enfermedad vírica participe en la oncogénesis de ciertos tumores es de aceptación relativamente reciente. En 1964, Epstein y Barr observan partículas virales pertenecientes a la familia herpesvirus en células linfoblásticas de linfoma de Burkitt. Distintos virus se han relacionado hasta hoy con procesos cancerígenos específicos, incluyendo adenovirus, herpesvirus, retrovirus, hepadnavirus, flavivirus, poliomavirus y papilomavirus. (11).

Desde el punto de vista cuantitativo, los más importantes son los relacionados con el hepatocarcinoma y el cáncer de cérvix. (12).

Zur Hausen, premio Nobel de Medicina y Fisiología en octubre de 2008, por sus descubrimientos sobre el virus del papiloma humano, VPH o HPV (human papillomavirus) es el máximo exponente entre los autores que señalaron a éste como agente causal del cáncer cervical a mediados de los años setenta. (13).

En las últimas décadas y gracias a la utilización de procedimientos de detección viral más fiables y precisos, como la PCR, han aumentado las evidencias de esta relación, sustentándose no solo en la epidemiología sino sobre sólidas bases biológicas identificando el ADN virus Papiloma Humano en más del 95% de todas las lesiones pre-malignas y malignas del cérvix uterino. (14).

Actualmente se considera que el VPH es la causa de prácticamente el 100% de los cánceres de cuello uterino, escamosos o glandulares y que no hay posibilidad de desarrollo en ausencia de VPH, estableciéndose un nuevo modelo de carcinogénesis basada en la persistencia de la infección por VPH como elemento necesario para el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer de cuello uterino. (15). Además se relaciona causalmente con el 90% de los cánceres del canal anal, con el 40% de los cánceres de vulva y pene y con el 12% de los orofaríngeos. Se está investigando su relación con otros tipo de cánceres (de piel no melánicos, subungueal, retinoblastoma). (16).



Se puede afirmar que la infección por VPH del epitelio ano-genital es una de las enfermedades de transmisión sexual más prevalente en personas sexualmente activas y es el virus que más frecuentemente se transmite por esta vía.

Más de dos tercios de los adultos jóvenes adquieren el VPH durante los dos primeros años de su actividad sexual, sin embargo, el 90% de éstas son transitorias y, por tanto, irrelevantes desde el punto de vista oncogénico, desapareciendo aproximadamente entre 12 y 18 meses con un aclaramiento total del virus en el transcurso de 24 meses. (17). Observándose una prevalencia de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) en mujeres con citología normal del 10-12% (18).

Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución de la prevalencia de la infección por VPH, pero un porcentaje más elevado de infecciones persistentes, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. Es por esto que las pruebas de detección del VPH constituyen un marcador muy sensible y precoz del riesgo de cáncer o lesiones precursoras, especialmente en mujeres mayores de 30 años (19).



## 1.2.1 FACTORES DE RIESGO PARA VPH Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Existen diversos factores de riesgo asociados a la infección por VPH, identificándose también situaciones que actúan como cofactores y que predisponen al desarrollo del cáncer cervical. **Tabla1.**

**Tabla 1. Factores de riesgo y protectores de infección por VPH. (Documento de consenso 2011 de sociedades científicas. VACUNACIÓN FRENTE AL VPH). (20).**

<u>Medidas indirectas de Probabilidad de exposición al VPH</u>	<u>Promotores en la transición a neoplasia</u>	<u>Sinergia para la infección y progresión</u>
Edad precoz de inicio de relaciones	Paridad	VIH
Tipo de parejas sexuales, promiscuidad	Tabaco	Inmunodepresión
Falta de circuncisión	Contraceptivos Orales	
Edad		
Violencia y trauma	Otras ETS	
Número de parejas		
<b><u>Factores de protección</u></b>		
Utilización de DIU		
Circuncisión masculina en la pareja		
Participación en programas de cribado		
Participación en programas de vacunación VPH		

Cofactores como la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la inmunosupresión, particularmente la relacionada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección por otras enfermedades de transmisión sexual (Clamydias, HSV-2) y la desnutrición se han asociado, en grado variable, con la aparición de cáncer invasivo de cuello uterino. Sin embargo, su función específica en la aparición del cáncer de cérvix es poco clara aún.

La edad de comienzo de las relaciones sexuales, el número de compañeros, los antecedentes de infecciones de transmisión sexual y otras características de la actividad sexual se vinculan con la probabilidad de contraer el VPH, pero no se los



considera cofactores para la progresión de la infección por el VPH a cáncer cervicouterino. (20).

Los datos de ocho estudios de casos y controles sobre el cáncer invasivo del cuello uterino y dos estudios sobre el carcinoma in situ (CIS), efectuados en cuatro continentes, sugieren que las mujeres con tres o cuatro embarazos a término tienen un riesgo 2,6 veces más alto de aparición de cáncer de cérvix que aquellas que no han dado a luz; las mujeres con siete partos o más, presentan un riesgo 3,8 veces mayor. (21).

Otros estudios corroboran esta relación positiva encontrada entre la paridad elevada y el cáncer de cuello uterino. (22, 23).

El motivo fisiológico de esta asociación está poco claro; las posibilidades incluyen factores hormonales vinculados al embarazo o traumatismo cervical asociado con el parto.

Las investigaciones indican que hay una relación potencial a largo plazo entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y la aparición de cáncer cervicouterino.

Un análisis de los datos de diez estudios de casos y controles, en pacientes con cáncer invasivo de cuello uterino o con carcinoma in situ, sugiere que el uso a largo plazo de los anticonceptivos orales podría aumentar hasta cuatro veces el riesgo de cáncer de cérvix en las mujeres infectadas por VPH. (24).

A la espera de los resultados de varios estudios, la OMS convocó una reunión de expertos que se centró en el cáncer de cuello uterino, los anticonceptivos orales y la paridad, publicando recomendaciones que se oponen a cambiar la práctica de prescribir anticonceptivos orales. (25).

El tabaquismo parece estar firmemente asociado con la aparición de lesiones precancerosas y cáncer. (26, 27). Encontrándose entre los cofactores ambientales más uniformemente identificados con la probabilidad de influir en el riesgo de padecer cáncer de cérvix; los estudios revelan que el riesgo para las fumadoras actuales al menos duplica el de las no fumadoras. (27, 28).



Las mujeres infectadas por el VIH contraen más fácilmente los tipos de VPH de alto riesgo y tienen mayor probabilidad de presentar lesiones precancerosas (y de aparición más rápida), que las mujeres seronegativas para VIH, del mismo grupo etario. (29, 30). Sin embargo, hasta la fecha, está poco claro la magnitud del incremento del riesgo de cáncer de cérvix entre estas mujeres.

Las mujeres con coinfección por el VPH y otro agente de transmisión sexual, como Chlamydia trachomatis o virus Herpes simple tipo 2 (HSV-2), tienen mayor probabilidad de presentar cáncer de cérvix que las mujeres sin coinfecciones. Un análisis de siete estudios de casos y controles, que examina el efecto de la infección por HSV-2 en la etiología del cáncer invasivo de cuello uterino, encontró que entre las mujeres con seropositividad para el ADN de VPH, el HSV-2 se asociaba a un riesgo unas tres veces superior de presentar cáncer cervicouterino, después del ajuste para posibles variables de confusión. (31, 32).

Se considera que una baja condición socioeconómica es un factor de riesgo de numerosos problemas de salud, incluido el cáncer de cérvix, en particular, en entornos de bajos recursos. Las mujeres con una baja condición socioeconómica a menudo tienen bajos ingresos, limitaciones para acceder a los servicios de atención médicos, nutrición deficiente y escasa concienciación acerca de una conducta preventiva. (34).

Si bien algunos investigadores han postulado que las prácticas higiénicas deficientes o las malas condiciones higiénicas pueden aumentar el riesgo de infección por el VPH o de cáncer cervicouterino, no existen pruebas uniformes que sustenten esta aseveración. (33, 34).

Por otra parte, la observación histórica de la baja incidencia de cáncer cervical en poblaciones donde la circuncisión es generalizada (Israel, Países Árabes) describe el rol protector de la circuncisión masculina en la transmisión del VPH. El efecto protector se extiende a la incidencia de cáncer cervical en parejas de varones circuncidados.

En estudios de casos y controles la protección de la mujer asociada a la circuncisión masculina está bien establecida (35, 36). Esta información, sumada al efecto protector de la circuncisión en la transmisión de VIH en dos grandes estudios en





África, sugiere el interés de la promoción de la circuncisión masculina en las sociedades donde culturalmente la práctica es común o aceptable (37, 38).

La utilización del DIU como método contraceptivo ha mostrado también un efecto protector frente al cáncer invasor (reducción del riesgo cercana al 50%), aunque no frente a la infección por VPH. Describiéndose en las usuarias de DIU que son VPH positivas una aceleración del aclaramiento del virus, muy probablemente por un aumento de la inmunidad local provocada por el DIU (39).

Gracias al conocimiento de la historia natural y a la existencia y reconocimiento de lesiones pre-malignas con posibilidad de tratamiento tanto efectivo como sencillo es posible instaurar medidas de cribado frente al cáncer de cérvix. Asimismo el reconocimiento de una causa infecciosa necesaria ha abierto la posibilidad de vacunar contra esta enfermedad.

Una vez desarrollado el cáncer invasor, el pronóstico está directamente relacionado con el estadio en el momento del diagnóstico.

En los países desarrollados, gracias al conocimiento de los factores pronósticos y al establecimiento de tratamientos multidisciplinarios la mortalidad por cáncer de cérvix ha disminuido un 75% en los últimos 50 años. Sin embargo, en países en vías de desarrollo sigue siendo un cáncer con una mortalidad cercana al 50% (40).



## 1.2.2 HISTORIA NATURAL Y ONCOGÉNESIS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Aunque desde mediados de los años 70 se sospechó que el virus del papiloma humano (VPH) era causante de cáncer de cérvix, fue en Noviembre de 1991 cuando un grupo de trabajo de la International Agency for Research on Cancer (IARC) y la Organización Mundial de la Salud concluyeron, en base a los datos de estudios epidemiológicos y de laboratorio hasta la fecha, que la infección por el VPH es la causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras. (14).

El virus papiloma humano pertenece a la familia papilomaviridae y aunque los papilomavirus se hallan en gran variedad de especies animales, los VPH son específicos de la especie humana.

Son pequeños, de unos 50nm, sin envoltura externa con una cápside proteica icosaédrica de 72 capsómeros pentaméricos que se organiza en torno a una doble cadena de ADN circular de aproximadamente 8000 pares de bases.

Los capsómeros están formados por dos proteínas estructurales: L1 que forma el 80% de la partícula viral y L2 que es la proteína menor de cápsides. No contiene elementos glucídicos ni lipídicos.

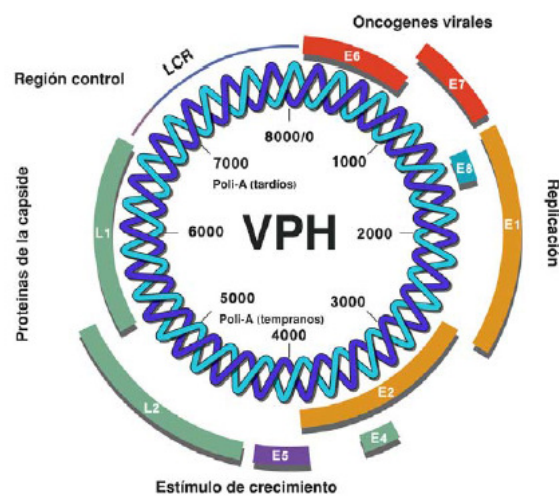
El genoma es una molécula de doble cadena de ADN organizada con 8 a 10 marcos de lectura abierta (ORFs) la cual es semejante para todos los VPH. Está estructurado en tres regiones funcionales:

- 1) Región larga de control, LCR (long control region) o zona reguladora superior no codificada, URR (upper regulatory region) que no tiene potencial para codificar proteínas pero si importantes elementos de regulación transcripcionales y replicacionales y es donde se localizan los promotores que inician la replicación.
- 2) Región temprana con los genes E1 a E8 (early region) que se transcribe al inicio del ciclo vital del virus y codifica las proteínas necesarias para la replicación, la transcripción y la proliferación celular.



- 3) Región tardía con las proteínas L1 a L2 (late region) que codifica proteínas estructurales de la cápsula y que se expresa al final del ciclo vital. (41).

Si se toma como modelo el VPH 16, es posible esquematizar el mapa genómico:  
**Figura1.**



**Figura 1. Estructura esquematizada del VPH 16 (Esquema de genoma viral VPH 16 IARC adaptado). Estructura de aproximadamente 8000 pares de bases, destacando una región temprana, (E), una región tardía, (L), una región de control largo (LCR), y 8 regiones de lectura abierta (ORF). (41).**

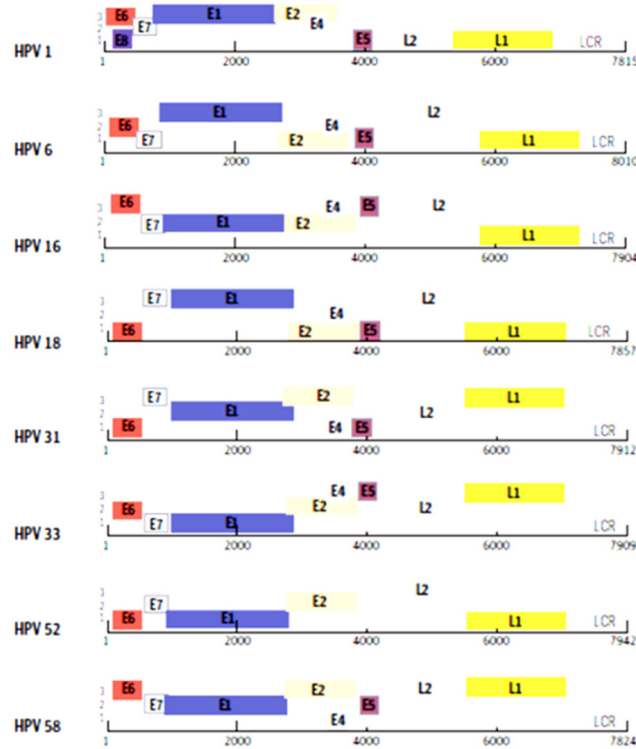
Todas las secuencias potencialmente codificadoras de proteínas (ORF, Open Reading Frames o marcos abiertos de lectura) se localizan en una de las dos cadenas del DNA.

El análisis de la secuencia revela que la organización general del genoma es muy parecida entre todos los tipos víricos, y que casi todos los ORFs presentan tamaños y posiciones relativas similares entre éstos **Figura 2.**

El criterio para la definición de un nuevo tipo de papilomavirus se ha establecido arbitrariamente de acuerdo a la similitud de la secuencia de nucleótidos del ORF L1 completo (la región más conservada del genoma). Los aislados con diferencias superiores al 10% se consideran nuevos tipos, mientras que las diferencias comprendidas entre el 2 y el 10% se consideran subtipos del tipo de referencia más



próximo filogenéticamente. Las diferencias inferiores al 2% son denominadas «variantes». (42).



**Figura 2. Distribución de los ORFs en el genoma de ocho papilomavirus humanos. Las barras de color representan los segmentos codificantes en los tres marcos de lectura (en vertical, 1, 2 y 3). Adyacente al ORF L1 se encuentra una región con abundantes señales reguladoras (LCR). (Artículo de revisión: Papilomavirus Humanos, Cáncer Cervical y Vacunación). (42).**

Las funciones de las proteínas codificadas se describen en la **Tabla 2**. El genoma del VPH no codifica las enzimas necesarias para la replicación del ADN y la transcripción viral; por ello, tiene que utilizar la maquinaria celular para replicarse, mediante sus tres proteínas de transformación E5, E6 y E7. (43).



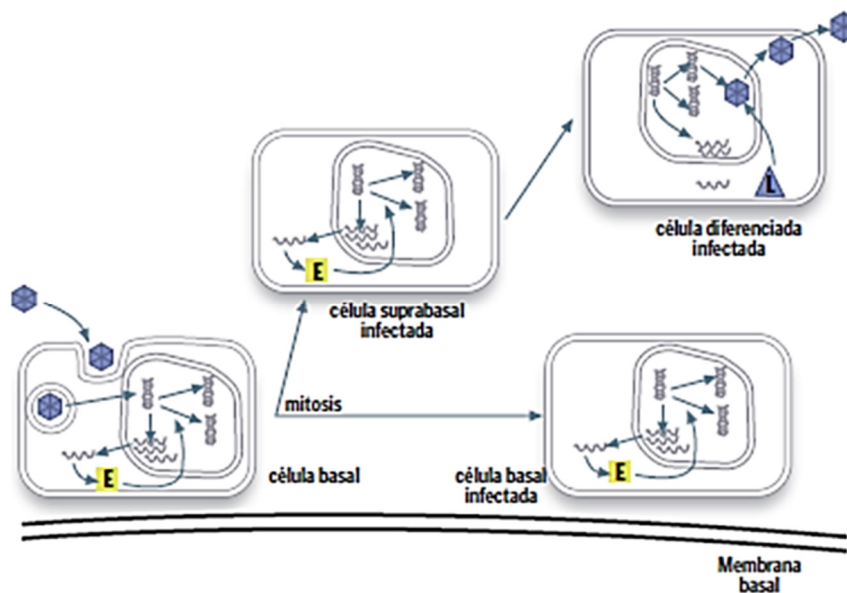
**Tabla 2. Proteínas del Virus Papiloma Humano y sus funciones asociadas. (Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano). (43)**

Proteína	Función
E1	Iniciación y represión de la replicación del ADN vírico
E2	Proteína reguladora de la transcripción y de la replicación vírica.
E3	Función no conocida.
E4	Proteína que forma filamentos citoplásmicos. Interacciona o rompe la citoqueratina.
E5	Proteína que se une a la membrana celular, estimulando la transformación, e interacciona con los factores de crecimiento celular.
E6	Proteína con capacidad de transformación de la célula. En los VPH oncogénicos se une a p53, gen supresor tumoral , y provoca su degradación.
E7	Proteína transformadora. Inhibe la función de la proteína del retinoblastoma (pRb) del gen supresor tumoral.
L1	Proteína mayor de cápside.
L2	Proteína menor de cápside.

El ciclo de replicación de los papilomavirus está marcado por el grado de diferenciación de la célula epitelial **Figura 3 y 5**. La infección se inicia con la entrada por endocitosis de los viriones en las células basales del epitelio, probablemente debido a una pequeña erosión del mismo, una vez alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. El DNA vírico alcanza el núcleo celular, dónde se empiezan a expresar los genes E (early) (E1... E8) en las capas basales que controlan su replicación y expresión. Mientras, la célula epitelial va diferenciándose y dividiéndose por mitosis, dando lugar a células más externas del epitelio. Cuando la célula infectada alcanza las capas más superficiales, y por tanto el máximo grado de diferenciación, se activan los genes de la región L (late).

Una vez sintetizadas las proteínas L1 y L2 de la cápside, se produce el ensamblaje de los viriones, la ruptura del núcleo celular y la liberación de virus maduros. Esto ocurre en las células más superficiales, alejadas de la membrana basal del epitelio y, por tanto, de los vasos sanguíneos y de los linfocitos T infiltrantes del sistema inmunitario.

Las condiciones inmunológicas del huésped y su predisponibilidad genética pueden favorecer tras un período de persistencia de la infección, generalmente largo, la integración del DNA vírico que se encuentra en forma episomal en el DNA celular. Este fenómeno desencadena los mecanismos de transformación neoplásica del epitelio. (44).



**Figura 3. Ciclo vírico de un papilomavirus. E: genes de transcripción temprana. L: genes de transcripción tardía. (Artículo de revisión: Papilomavirus Humanos, Cáncer Cervical y Vacunación). (42).**

Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una "muerte celular programada" por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se



protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. (45).

Son los genes E6 y E7, los que transcriben un producto cuya traducción resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 deben considerarse, a todos los efectos, oncogenes virales. (46). **Figura 4.**

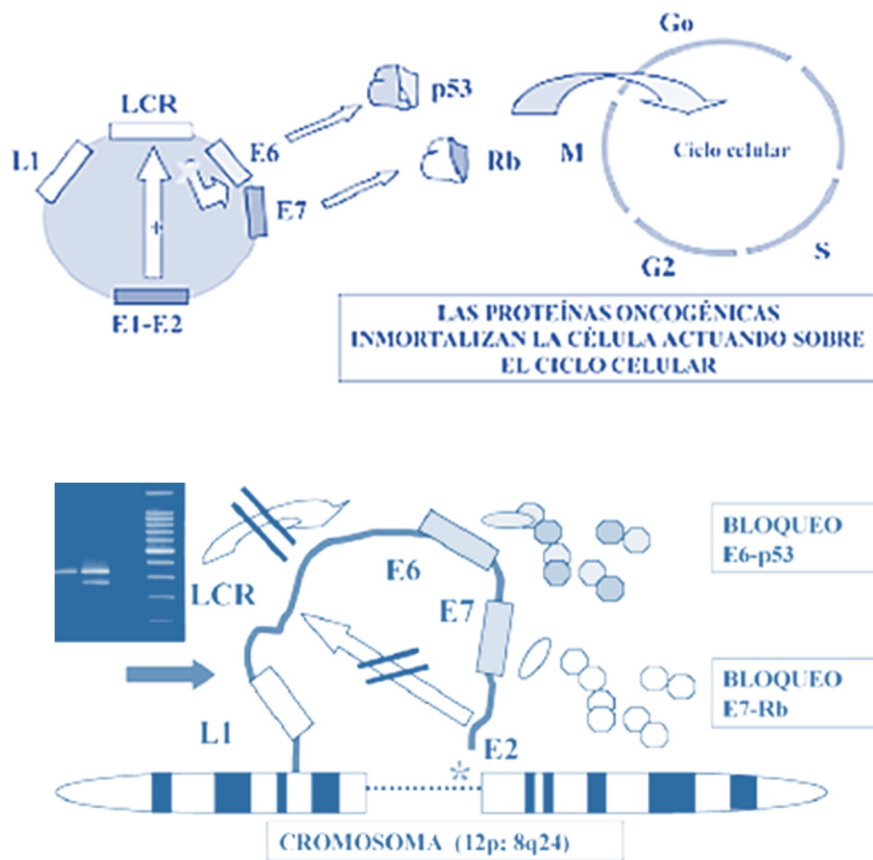
El proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7, no tendría mayor problema si no resultase en una inmortalización celular. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico. (47).

La inactivación tanto de p53 como de pRb se corresponde con una sobreexpresión de p16, proteína codificada por el gen supresor tumoral CDKN2A, localizado en el cromosoma 9, que actúa como inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas que desaceleran el ciclo celular actuando en el punto de control fase G1-fase S mediante la inactivación de la proteína codificada por el gen del retinoblastoma (pRb). (48).

Existe, por tanto, una relación recíproca entre pRb y p16, razón por la cual existe una fuerte sobreexpresión de p16 tanto en los carcinomas como en las lesiones pre-malignas del cérvix uterino, que puede ser detectada mediante técnicas inmunohistoquímicas, poniendo de manifiesto la integración del genoma viral en el genoma de las células del huésped. (49). La sobreexpresión de p16 ha sido propuesta como un marcador biológico que permitiría identificar de forma inequívoca las células con cambio displásico o maligno inducido por VPH, mejorando así la especificidad diagnóstica y solucionando los problemas de variabilidad inter e intra-observador. (50).



La sobreexpresión de p16 está presente de forma exclusiva en las infecciones por virus del papiloma humano de alto riesgo. En definitiva, la determinación de p16INK4a nos informa de la interacción del VPH con las proteínas reguladoras del ciclo celular y constituye un buen candidato a marcador de proliferación neoplásica. (51).

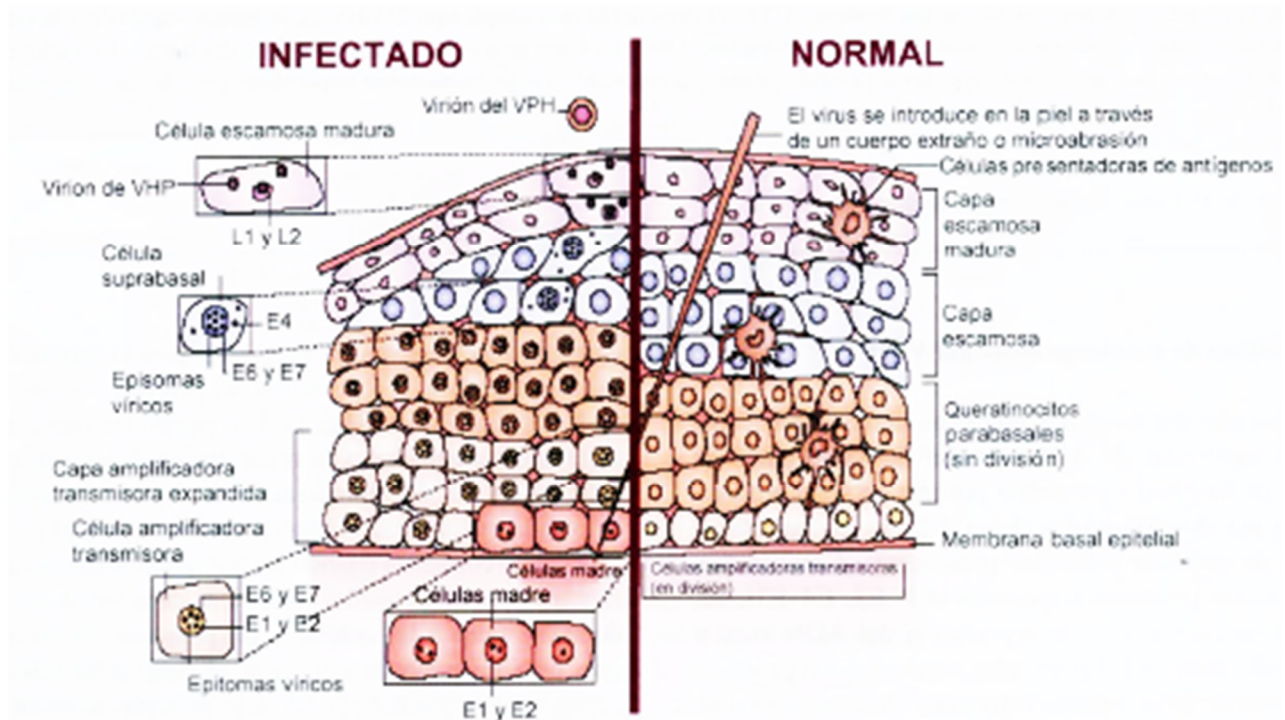


**Figura 4. Oncogénesis por VPH. (Documento de Consenso SEGO 2002. La infección por papilomavirus). (45).**

El ciclo de vida del VPH se produce confinado en el epitelio y la viremia es escasa o nula. Como consecuencia, la respuesta inmunitaria humoral (inducción específica de anticuerpos) es muy limitada. A pesar de esto aproximadamente el 50% de las mujeres presentan Ig G contra la cápside vírica incluso 10 años tras haber sufrido la infección. Independientemente de que los anticuerpos puedan jugar un papel importante en la protección frente al VPH, parece existir un claro consenso en cuanto a la relevancia que la respuesta celular juega en la misma, con una



destacada participación directa de los linfocitos T infiltrantes; principalmente células T-CD4+, en zonas próximas a lesiones en regresión. (52, 53).



**Figura 5. Localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del VPH: En el epitelio escamoso normal, las células hijas de las células madre epiteliales se dividen a lo largo de la membrana basal y luego maduran verticalmente a través del epitelio sin volver a dividirse. Después de la introducción del VPH en las células madre en la capa basal del epitelio, se produce la expresión de las proteínas virales no estructurales. Las proteínas se expresan secuencialmente con la diferenciación y se producen viriones maduros solo en las capas más superficiales del epitelio. Vaccine 2006;24. (53).**



### 1.2.3 TIPOS DE VPH Y RELACIÓN DE ÉSTOS CON EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPHs.

De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones del tracto genital inferior y entre 15 y 20, según diferentes estudios, en carcinomas.

Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR). **Tabla 3.** (54).

**Tabla 3. Tipos de VPH (clasificación de los VPH en grupos de riesgo oncogénico, adaptado de Muñoz y cols.) (54).**

<b>Bajo riesgo establecido (VPH-BR)</b> 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
<b>Alto riesgo establecido (VPH-AR)</b> 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 51, 52, 56, 58, 59
<b>Alto riesgo probable</b> 26, 53, 66 68, 73, 82

Debemos tener en cuenta que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral.

Los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, es indudable la gran prevalencia o implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que en nuestra población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso. (55, 56).

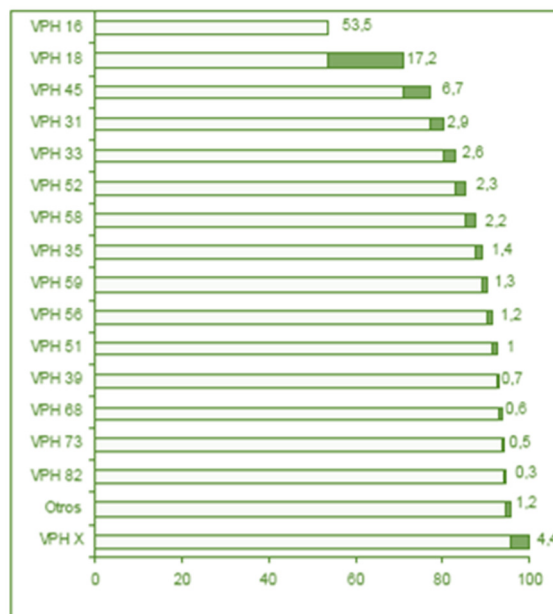
De esta forma la distribución de los tipos de VPH ha sido publicada en un análisis combinado de 12 estudios llevados a cabo en 25 países de 3.085 casos de cáncer de cérvix incluidos en los estudios de la IARC (57).



Los quince tipos de VPH más comunes detectados en ambas series, en orden de frecuencia decreciente, fueron los VPHs 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35, 59, 51, 39, 68, 73 y 82 siendo éstos responsables de aproximadamente el 89% de todos los casos de cáncer de cuello uterino en el mundo. (58).

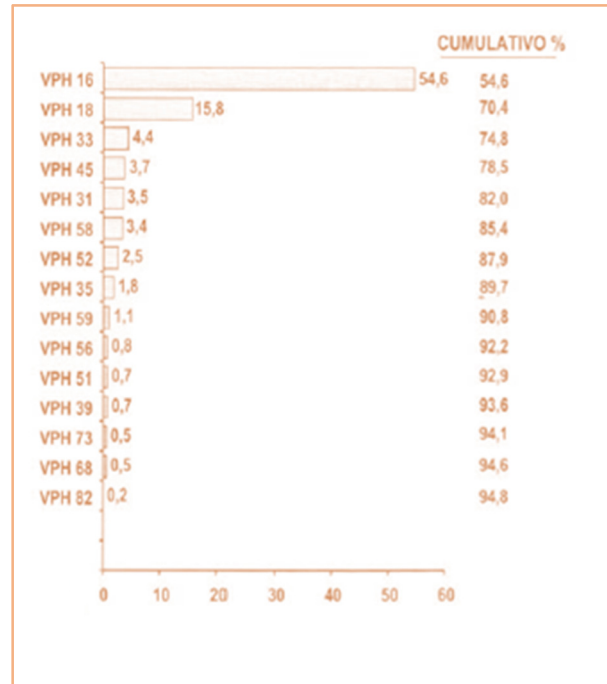
En un exhaustivo meta-análisis de 85 estudios publicados hasta febrero de 2002 (incluyendo la serie mencionada anteriormente de la IARC) se incluyeron 10.058 casos de cáncer de cérvix (59), los tipos VPH identificados con más frecuencia han sido, en orden de prevalencia decreciente, los VPHs 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52, 35, 59, 56, 51, 39, 6, 73, 68 y 82. Este meta-análisis fue posteriormente actualizado incluyéndose más de 14.500 casos de estudios publicados hasta enero de 2006. (60, 61). **Tablas 4 y 5.**

**Tabla 4. Porcentaje de casos de cáncer de cuello uterino atribuidos a los tipos VPH más frecuentes en todas las regiones del mundo combinadas, estimado a partir del análisis combinado de la IARC con 3085 casos. Clifford 2003. (59).**





**Tabla 5. Porcentaje de casos de cáncer de cuello uterino atribuidos a los tipos de VPH. Meta-análisis con más de 14.500 casos. Clifford 2006. (61).**



Los VPHs 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino a nivel mundial y los ocho tipos más comunes (VPHs 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52 y 35) son responsables del 90% de los casos.

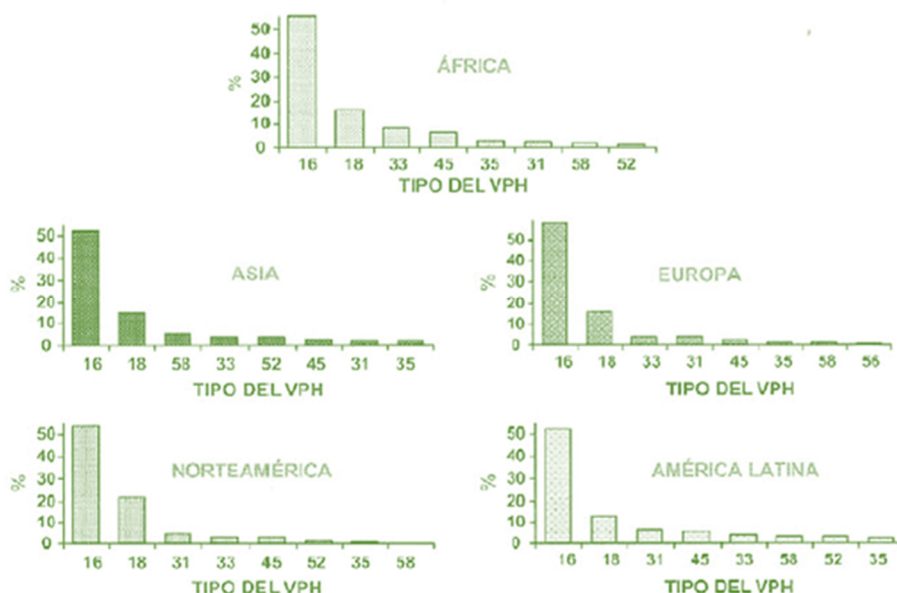
La **Figura 6** muestra la prevalencia, según un meta-análisis, de los tipos más comunes de VPH en el cáncer cervical en cada zona geográfica y a nivel mundial. (57). En todas las regiones se identifica a los mismos 8 tipos del VPH (VPHs 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, Y 58) como los más frecuentes, con la leve excepción de que en Europa el VPH 56 ocupa el octavo puesto en lugar del VPH 52.

La prevalencia del VPH 16 varía del 52% en Asia al 58% en Europa y la del VPH 18 varía del 13% en América Latina al 22% en Norteamérica. La importancia relativa de los VPH 32, 33, 35, 45, 52 y 58 varían ligeramente en función de la región, con especial prevalencia del VPH 58 en Asia.

Este meta-análisis también mostró que la distribución de los tipos del VPH varía significativamente entre el carcinoma escamoso columnar (CEC) y el



adenocarcinoma (ADC), identificándose el VPH 16 con mayor frecuencia en el CEC que en el ADC y el VPH 18 con mayor frecuencia en el ADC que en el CEC. (61).



**Figura 6. Prevalencia de los ocho tipos del VPH más comunes en más de 14500 casos de cáncer de cuello uterino, por región geográfica. Clifford 2006. (61).**

Estos estudios usan un protocolo de estudio común y métodos de PCR correctamente validados para la detección de los 33 tipos del VPH llevados a cabo en un laboratorio central. El estudio de mayor tamaño sería un análisis combinado de 11 estudios de casos y controles de cáncer de cuello uterino invasivo correspondientes a 11 países y elaborado por la IARC (62). Se calcula la prevalencia de ADN de VPH entre los casos y controles y sus correspondientes cocientes de probabilidades (odds ratio) para carcinoma escamoso columnar y adenocarcinoma de cuello de útero respectivamente. Los tipos 16 y 18 fueron los tipos más comunes en ambos tipos histológicos pero el porcentaje de carcinoma escamoso columnar atribuible a los VPH 16 y 18 fue del 70%, siendo del 86% en el caso de los adenocarcinomas. (63).

Desde entonces, se han finalizado al menos diez estudios más de casos y controles con diagnósticos histológicos de cáncer y pruebas de detección de ADN del VPH



mediante métodos basados en la PCR que estiman el riesgo de cáncer asociado a la presencia de tipos adicionales del VPH.

Y así podemos decir que la investigación incluye estudios de prevalencia de VPH en cerca de 20.000 casos de carcinoma invasor en todos los continentes, más de 15 grandes estudios de casos y controles, más de 8 estudios de seguimiento de 5 a 15 años de duración y estudios de intervención tanto secundaria (utilización del test de detección viral en el cribado) como primaria (estudios controlados de vacunación frente a VPH 16 y 18).

Infiriendo que 291 millones de mujeres son portadoras de la infección en todo el mundo, el 32% de las cuales están infectadas por VPH 16 y/o 18. (64). Y observando una distribución de los genotipos que varía significativamente si nos referimos a población asintomática, a lesiones precancerosas o a carcinomas invasores, existiendo también diferencias en función de la procedencia geográfica de las muestras.

Desde los trabajos de Muñoz, Bosch y otros investigadores sabemos el porcentaje de los distintos tipos virales que aparecen en los cánceres de cérvix, tanto escamosos como glandulares, así como sus "od-ratios", además de la presencia prácticamente universal de los VPH de riesgo en las muestras de cáncer de cérvix.

VPH 16 y 18 se hallan en el 70% de los casos (50-20% respectivamente); 45, 31, 33, 52, 58 y 35 añaden juntos otro 20%, por lo que ocho tipos virales son responsables del 90% de los casos de cáncer cervicouterino. (65).

Según los datos obtenidos en diferentes países, los tipos 16, 31, 51, 53, 56, 52, 18, 66 y 58 (por orden decreciente de prevalencia) son los más frecuentes en lesiones precursoras de bajo grado (LSIL) mientras que en lesiones de alto grado (HSIL) los tipos más frecuentes son los VPHs 16, 31, 58, 18, 33, 52, 35, 51, 56, 45, 36, 66 y 6. (66).

Se estima que de la totalidad de mujeres sexualmente activas en España, 1.938.996 presentan una infección detectable por VPH (1.433.389 entre 25-65 años) y 438.358 una citología anormal (336.441 entre 25-65 años).

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



En varios estudios se observa que en España hay una frecuencia más alta de los tipos 53 y 66, y algo inferior en los tipos 18 y 45. (67).



### **1.2.4 DURACIÓN, PREVALENCIA Y RELACIÓN TEMPORAL DE LA INFECCIÓN POR VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX**

La duración media de la infección por VPH es variable según los diferentes estudios, pudiendo oscilar ente 6-12 meses y 2 años.

La mayoría de las infecciones de mujeres jóvenes discurre transitoriamente sin causar lesión observándose una tasa de resolución al año del 70%, eliminándose el 90% a los dos años. Así se considera que un 80-90% de las infecciones por virus del papiloma humano se resuelven espontáneamente y entre un 10-20% persisten. (68).

Se sabe poco acerca de las variables que facilitan la persistencia o bien el "clearance" del virus. Es mucho más frecuente el aclaramiento de la infección que su persistencia. No existe un acuerdo general sobre el tiempo que debe transcurrir para considerar una infección como persistente. En la práctica, se define una persistencia como la detección del mismo tipo viral en dos o más determinaciones realizadas en un periodo de tiempo de uno a dos años. Asociándose a infección VPH persistente la infección por virus de riesgo (especialmente VPH 16), co-infección por múltiples tipos y edad adulta. (69).

Se conoce que la persistencia de la infección durante más de seis meses, ocurre en menos del 50% de las mujeres infectadas con citología normal, y solo persistirá la infección en el 7% de las mismas después de 5 años.

De las mujeres infectadas, sólo una pequeña parte (1al 3%), llegarán a tener alguna lesión clínicamente evidente. (70).

La relación entre edad de la mujer y la prevalencia de la infección por VPH (alta en edades jóvenes y baja en edades adultas) y la tasa de incidencia de cáncer de cérvix (baja en edades jóvenes y creciente a partir de los 30-35 años de edad), sugiere que, a nivel poblacional, el período de inducción entre la exposición al VPH y el cáncer de cérvix es de aproximadamente unos 10 o 15 años, y que son las





portadoras crónicas de una infección por VPH (adquirida probablemente en la juventud) las que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer.(71). Así mismo la relación temporal entre la evolución de la infección por VPH y los cambios citopáticos detectados por citología explica las aparentes discrepancias que pueden observarse en la práctica clínica. **Figura 7.**



**Figura 7. Relación temporal teórica entre infección por VPH y cambios citológicos. (Documento de Consenso SEGO 2002. La infección por papilomavirus). (54).**

Los estudios de caso-control, a pesar de evidenciar la estrecha relación de causalidad entre la infección VPH y cáncer, no responden a la pregunta del riesgo relativo que tiene una mujer de desarrollar una neoplasia cervical en determinado periodo de tiempo acumulado al infectarse por VPH. Para responder a esta cuestión son necesarios estudios longitudinales, de los cuales ya conocemos algunos datos.

Hoy sabemos que tras una infección por VPH de riesgo, el riesgo incidental acumulado de desarrollar CIN depende mucho del tipo viral considerado. Las cifras varían dependiendo del "end-point" utilizando (SIL, CIN II, CIN III) el estado basal al reclutamiento (infección de novo, previamente negativa, desconocida o persistente), tipo VPH, citología negativa o ASCUS, grupos de edad, etc.

Para mujeres por encima de los 30 años, en caso de infección por VPH 16 o 18 y partiendo de citologías normales, el riesgo de lesión epitelial de alto grado ya es significativo a los dos años tras la infección, situándose entre un 15 a un 30% a los 5-10 años, aproximadamente.

Resulta interesante constatar que el riesgo de lesión epitelial mayor (CIN II) en caso de infección por VPH de riesgo que no sean VPH 16 o VPH 18 es muy bajo, por



lo que algunos autores están dando importancia preminente a estos dos tipos, abogando por una determinación más tipo específica que la que actualmente ofrece la captura híbrida de segunda generación. (72).

Futuros estudios clínicos deberán determinar el alcance y utilidad clínica de las variables que hoy somos capaces de determinar (carga viral, integración viral, expresión de RNAmE6/E7, p16/ki67, etc) en las situaciones clínicas susceptibles de mejora: cribado, triaje de LSIL/ASCUS, manejo en edades jóvenes, control post-cono, control pre o post-inmunización, entre otras.

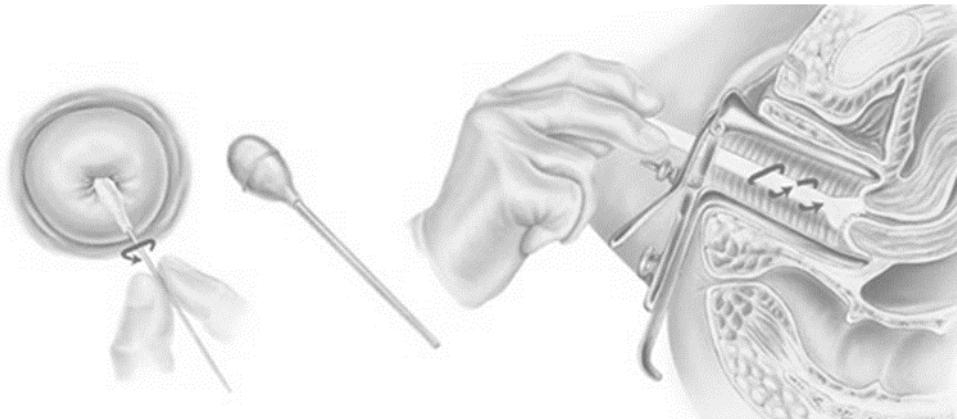


## 1.3 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN PATOLOGÍA CERVICAL

### 1.3.1 CITOLOGÍA (TEST PAP)

La citología de George Papanicolaou, ha sido, desde su introducción a mediados del siglo XX, el instrumento principal en la prevención del Cáncer de Cuello Uterino mediante el diagnóstico precoz de lesiones malignas y premalignas siendo la responsable del descenso de cáncer de cérvix en los países con protocolo de cribado organizado en las últimas décadas. (73).

Se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por rascado o cepillado de la superficie del exocérvix y del endocérvix. **Figura 8.** Estas células presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH, pero también por otros organismos, o cuando existen cambios en la flora vaginal normal. La capacidad diagnóstica de los citopatólogos se basa en saber distinguir los cambios específicos de los inespecíficos y en graduar el daño celular.



**Figura 8. Técnica de la citología cérvico-vaginal convencional.**  
(<https://cancerdecervixblog.files.wordpress.com/2014/07/citologia.jpg>).

Detecta un número no despreciable de anomalías celulares que carecen de significación clínica como cambios citológicos producidos por infecciones transitorias de VPH o las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). Sabemos que la sensibilidad de la citología para CIN2 se sitúa alrededor del 50%, no superando el 80% en las mejores condiciones de calidad. Esta sensibilidad relativamente baja se debe a la variabilidad del material obtenido en la toma, a la



calidad de la extensión citológica y a la preservación de la muestra, así como a la distinta capacidad de detección e interpretación de las características microscópicas por parte de los profesionales. (74, 75).

La baja sensibilidad de una única citología se ha compensado en muchos programas aumentando la frecuencia de realización de la prueba, lo cual ha sido posible por su relativo bajo coste. Su especificidad es elevada, dado que el diagnóstico citológico es un diagnóstico morfológico de la lesión y no de una infección subclínica que puede no comportar alteraciones celulares a la larga. Sin embargo, esta especificidad puede verse afectada en función de la cantidad de diagnósticos indefinidos (atipias de significado indeterminado/células escamosas atípicas de significado incierto [ASCUS]) que emita cada laboratorio. (76).

Por ello, la citología anormal plantea en la práctica clínica el reto de su eficacia en la prevención del cáncer frente al posible sobre-diagnóstico o sobre-tratamiento y a la yatrogenia y costes asociados. Asumiendo que en el cribado un 5% de las citologías pueden ser anormales (0,5% HSIL; 1,5% lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL); 3% células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), en España más de 500.000 mujeres requerirán algún tipo de control. (77).



### 1.3.2 CITOLOGÍA LÍQUIDA

Suple uno de los problemas de la citología convencional que es que las extensiones realizadas manualmente dificultan mucho la visualización de todas las células.

Fue aprobada por la FDA en 1996.

El material obtenido se conserva inmediatamente tras su extracción en un medio líquido, normalmente de base alcohólica, que permite su almacenaje y transporte, y la extensión se realiza en el laboratorio.

Esto ha permitido mejorar la detección de lesiones de bajo y alto grado, sin incrementar la proporción de ASCUS.

En los estudios en los que los resultados se han validado con el seguimiento histológico de las lesiones han demostrado que la citología líquida ofrece una mayor sensibilidad diagnóstica de las lesiones precursoras de cáncer de cérvix. Simultáneamente, el método de recogida de las muestras de citología líquida ofrece la posibilidad de reconocer las lesiones producidas por virus de alto riesgo, susceptibles de progresión a carcinomas invasores. (78-81).

Un valor añadido es que no se utiliza todo el material para realizar el estudio citológico, y el material remanente conservado en el líquido de fijación durante semanas a temperatura ambiente permite realizar técnicas adicionales, moleculares como la determinación de VPH, o de inmunocitoquímica, como la detección de p16/KI67, o futuros nuevos marcadores, evitando así una nueva toma y, por tanto, una visita de la paciente, factor que debe tenerse en cuenta en el cálculo de coste-efectividad de esta técnica. (82).

Cheung y cols, en 2003, presentaron un estudio comparativo entre PAP convencional y citología de base líquida. Para ello compararon, los datos de 191.581 PAP convencionales realizados entre el 1 de marzo de 1998 y el 28 de febrero de 2000, con 190.667 PAP de base líquida (Thin Prep), realizados entre 1 de marzo de 2000 y el 28 de febrero de 2002.

Con PAP de base líquida los resultados insatisfactorios, se redujeron de 0,48% (convencional) a 0,32% (base líquida). Los considerados subóptimos (artefacto,



muestra escasa, problemas de fijación, sangre, muestras inadecuadas) se redujeron de 19,1% (convencional) a 12,9% (base líquida). La detección de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y neoplasias intraepiteliales de alto grado, no cambiaron significativamente en el grupo de base líquida. Sin embargo, aumentó la detección de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) (3,19% v/s 3,74%), la determinación de células glandulares atípicas de significado indeterminado (ASGUS) (0,07 % v/s 0,09%), las Neoplasias intraepiteliales de bajo grado (1,01% v/s 1,67%), y la detección de Actinomices (0,52% v/s 1,07%).

Es el trabajo de mayor casuística en citología de base líquida, al analizar la conclusión de los autores, hay que tener presente que muchas de las diferencias no fueron significativas. Debemos tener presente bajo los resultados globales, los costes de implementación versus los beneficios de la técnica. (83-86).

Por otra parte, añadir que la citología en medio líquido ha permitido desarrollar sistemas de lectura automatizada que aplican el análisis de imagen y la morfometría, como por ejemplo la medición de la densidad óptica de los núcleos o la relación núcleo/citoplasma, facilitando la localización de las células atípicas durante el proceso de cribado que realizan los citotécnicos. Actualmente, existen dos sistemas de lectura aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, el BD Focal Point® de Becton Dickinson y el ThinPrep Imager® de Hologic. (87-89).

Se acepta su uso porque:

- Disminuyen el tiempo de cribado.
- Estandarizan el proceso de cribado.

No obstante, existen dudas en cuanto a la ganancia en sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones de alto grado.

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



Es importante analizar los datos en cada laboratorio y monitorizar la introducción de nuevos sistemas que requieren una curva de aprendizaje de todos los profesionales. (90, 91).



### 1.3.3 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN CITOLÓGICA DE BETHESDA

Durante los últimos años se han utilizado diferentes nomenclaturas citológicas para denominar las lesiones escamosas cervicales, que han ido cambiando en relación con el incremento de conocimientos morfológicos, evolutivos, etiológicos y carcinogénicos, obteniendo como resultado la clasificación de Bethesda. Ésta tiene como fundamento un sistema binario de clasificación citológica de lesiones, denominándose lesiones escamosas intra-epiteliales (SIL, del inglés squamous intraepithelial lesion) de bajo o alto grado. Esta clasificación fue adoptada en 1988, tuvo modificaciones mínimas en 1991 y se actualizó en 2001. (92).

El sistema de Bethesda incluye las categorías citológicas de ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance) y ASCUS-H (atypical squamous cells, cannot exclude H-SIL). Se estima que entre un 10-20% de pacientes con el diagnóstico de ASCUS tiene lesiones de CIN II o III, por lo que éste no es un diagnóstico de exclusión y debe considerarse como sugestivo de SIL. **Tabla 6.** (92).





**Tabla 6. CLASIFICACIÓN CITOLÓGICA, BETHESDA 2001 (92).**

IDONEIDAD DE LA MUESTRA

---

- Satisfactoria para evaluación (presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas).

---

- Insatisfactoria para valoración ...

---

- Muestra rechazada o no procesada ...

---

- Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anormalidades epiteliales debido a ...

CATEGORIZACIÓN GENERAL

---

- Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

---

- Células epiteliales anormales

---

- Otras

INTERPRETACION / RESULTADO

---

- Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad

---

- Organismos:

---

- Trichomonas vaginalis

---

- Hongos morfológicamente compatibles con Cándidas

---

- Flora sugestiva de vaginosis bacteriana

---

- Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces

---

- Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

---

- Otros hallazgos no neoplásicos (Opcional)

---

- Cambios celulares reactivos asociados a Inflamación (incluye reparación típica),

---

- Radiación

---

- Dispositivo intrauterino

---

- Células glandulares post histerectomía

---

- Atrofia



- Células epiteliales anormales

---

- Células escamosas

---

- Células escamosas atípicas (ASC)

---

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) incluye:

---

- Cambios por virus del papiloma humano / displasia leve / neoplasia cervical intraepitelial (CIN) I

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) incluye:

---

- Cambios por displasia: moderada y severa, carcinoma in situ; CIN II y CIN III

---

- Carcinoma escamoso

---

- Células glandulares

---

- Células glandulares atípicas (AGC)

---

- Células glandulares atípicas, posible neoplasia

---

- Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)

---

- Adenocarcinoma

---

- Otros

---

- Células endometriales en mujer  $\geq 40$  años

---

LECTURA AUTOMATIZADA Y TÉCNICAS AUXILIARES // NOTAS DIDACTICAS Y SUGERENCIAS



### 1.3.4 ESTUDIO HISTOLÓGICO

El diagnóstico de lesión intraepitelial y cáncer cervical requiere de un estudio histológico obtenido mediante biopsia exocervical, endocervical o de la lesión tumoral. El tratamiento se indica en función de dicho estudio histológico. Nunca, salvo alguna excepción muy concreta, se indicará en función del diagnóstico citológico. (83).

Las lesiones precursoras de carcinoma escamoso de cérvix pueden comenzar como CIN de bajo grado y progresar a CIN de alto grado, o pueden comenzar de entrada como CIN de alto grado, dependiendo de la localización de la infección por VPH en la zona de transformación, el tipo de VPH (de alto o de bajo riesgo) y de otros factores contribuyentes del huésped.

Basándose en la histología, los cambios preneoplásicos son clasificados como:

- CIN I: Displasia leve.
  - CIN II: Displasia moderada.
  - CIN III: Displasia grave y carcinoma in situ.
- Los cambios de CIN I se caracterizan por cambios coilocíticos, principalmente en las capas superficiales del epitelio. Las células escamosas de capas altas presentan núcleos hiper cromáticos e irregulares con vacualización perinuclear producida por el efecto citopático del HPV. También se reconoce una queratinización anómala del epitelio escamoso, con células con queratinización abrupta en capas superficiales o intermedias, y frecuentes binucleaciones.
  - En CIN II la displasia es más intensa, con retraso de la maduración de los queratinocitos en el tercio medio del epitelio. Se asocia a variaciones del tamaño celular y nuclear, heterogeneidad de la cromatina nuclear y mitosis por encima de la capa basal que se extiende hasta el tercio medio del epitelio. La capa celular superficial muestra rasgos normales de diferenciación del epitelio escamoso y, en algunos casos, los cambios coilocíticos descritos.



- El siguiente nivel de displasia, no siempre bien diferenciado del CIN II, es CIN III, marcado por una variación incluso mayor del tamaño celular y nuclear, marcada heterogeneidad de la cromatina, orientación desordenada de la células y mitosis normales o anómalas; estos cambios pueden afectar prácticamente a todas las capas del epitelio y se caracterizan por falta de maduración. Con el tiempo, los cambios displásicos se hacen más atípicos y pueden extenderse a las glándulas endocervicales, pero las alteraciones están limitadas a la capa epitelial superficial y a sus glándulas. Estos cambios constituyen el carcinoma in situ.
- El siguiente estadio, es el carcinoma invasor. (93, 94,95).



### 1.3.5 COLPOSCOPIA

Técnica desarrollada por Hinselmann en 1925, para la exploración, basada en la observación directa y con aumentos del tracto genital inferior. **Figura 9.**

El colposcopio es una lupa con visión binocular provista de un foco luminoso para el estudio topográfico de las lesiones del cuello uterino, la vagina y la vulva.

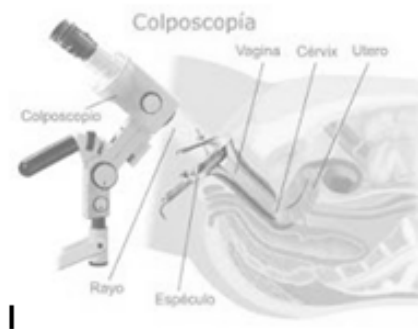
Las indicaciones de uso de la colposcopia se pueden agrupar en dos fundamentales:

- a) En primera línea, como parte de la exploración básica general de toda mujer en la revisión ginecológica, simultánea a la citología. Esta indicación sería sinónimo de colposcopia básica.
- b) En segunda línea, en pacientes con citología anormal, tipificación HPV positiva o con patología previa ya tratada. En este caso, se hablaría de colposcopia avanzada, reservada a aquellas pacientes que lo necesitan, a practicar en Unidades Especializadas o por ginecólogos expertos.

La colposcopia informa del patrón arquitectónico del epitelio y clasifica cada imagen anormal según presente alteraciones mínimas (cambios menores o grado 1), graves (cambios mayores o grado 2) o muy graves (sugestiva de carcinoma) de acuerdo con las características definidas en la clasificación de la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). (96, 97).

La biopsia dirigida permite obtener un diagnóstico histológico de confirmación, siendo la combinación de colposcopia y biopsia la referencia para valorar la exactitud de la técnica.

Hoy en día constituye el procedimiento diagnóstico indispensable como segundo nivel de screening del cáncer de cuello, vagina y vulva.



**Figura 9: Examen colposcópico. Fuente (carefirst.staywellsolutionsonline.com).**

A lo largo de los años, al mejorar el conocimiento en la patología del tracto genital inferior, se fueron modificando los términos utilizados para la descripción colposcópica. (97-99).

En el Congreso Mundial de Río de Janeiro de 2011 (100) el comité de Nomenclatura de la IFCCP aprueba una nueva clasificación, añadiendo la nomenclatura vaginal y vulvar, para tener una Nomenclatura del Tracto genital Inferior y agrega la terminología de las diferentes técnicas de escisión con asa diatérmica del cuello uterino. **Tabla 7, 8 y 9.**

- El tamaño de la lesión cervical, no incluido hasta ahora, se ha visto que tiene un valor predictivo para lesiones de alto grado histológico cuanto mayor es el tamaño de la misma (OR 3,6, IC 95 % 2.1- 6.3). Por lo tanto se incluye el número de cuadrantes cervicales que ocupa la lesión, el tamaño de la lesión expresado en porcentaje del cuello del útero y localización de la lesión por la posición de reloj.
- Se introducen dos nuevos signos "signo del borde interno" y "signo de la cresta" incluidos en las lesiones grado 2 (lesiones mayores), por su alto valor predictivo como marcador de lesión intraepitelial cervical de alto grado.
- El borde bien delimitado también se ha asociado con lesiones más grave.
- Debido a que el 25% de las leucoplasias o queratosis pueden contener lesiones de alto grado, se han incluido en la sección de hallazgos anormales,



en la categoría no específica, porque puede representar tanto una lesión benigna como severa. (101, 102).

- La tinción de Lugol (Test de Schiller) pasa a la categoría de "no específica" en los hallazgos colposcópicos anormales, debido a que varios estudios como los relacionados con el Estudio Triage ASCUS-LSIL muestran su escasa fiabilidad. (103).
- Se estandariza la descripción de las escisiones de la zona de transformación. Varios estudios han demostrado que el tamaño de la escisión tiene implicaciones en futuros embarazos. (104-106). De ahí la importancia de estandarizar las dimensiones de la muestra extirpada.
  - Largo: distancia del margen distal/externo al margen proximal/interno.
  - Grosor: la distancia del margen estromal a la superficie de la muestra extirpada.
  - Circunferencia (Opcional): el perímetro de la muestra.

Cuando se obtienen varias piezas todas ellas deben ser medidas.

**Tabla 7. TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO, IFCPC (Río, 2011)**

-	EVALUACIÓN GENERAL				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adecuada/inadecuada a causa de...(por ej :cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz)</li> <li>• Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible.</li> <li>• Tipos de zona de transformación 1, 2, 3</li> </ul>				
-	HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epitelio escamoso original:                             <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-left: 20px;"> <tr> <td style="width: 20px;"></td> <td>Maduro</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Atrófico</td> </tr> </table> </li> <li>• Epitelio columnar</li> </ul>		Maduro		Atrófico
	Maduro				
	Atrófico				



Ectopía
• Epitelio escamoso metaplásico
Quistes de Naboth
Aberturas glandulares y/o criptas glandulares
Deciduosis en el embarazo

- HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES

Principios generales:

Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj.  
Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.

Grado 1 (Menor)

Epitelio acetoblanco delgado.  
Borde irregular.  
Mosaico fino, Puntillado fino.

Grado 2 (Mayor)

Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco.

Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.  
Mosaico grueso, Puntillado grueso.

Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado.

No específicos  
Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión





Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo
- SOSPECHA DE INVASIÓN
Vasos atípicos
Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.
- HALLAZGOS VARIOS
Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical), Inflamación, Estenosis, Anomalía congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis.

**Tabla 8. TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO  
 APÉNDICE DE IFCPC 2011**

Tipos de tratamiento de escisión: Tipo de escisión 1, 2, 3

Medidas de la muestra de escisión:

- Largo; distancia del margen distal/externo al margen proximal/interno.
- Grosor; distancia del margen estromal a la superficie de la muestra extirpada.
- Circunferencia (Opcional)- el perímetro de la muestra extirpada.

**Tabla 9. TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA/CLÍNICA DE LA VAGINA DE IFCPC 2011**

Evaluación general:
Adecuada/inadecuada a causa de (por ej.: inflamación, sangrado, cicatriz)
Zona de transformación
Hallazgos colposcópicos normales
Epitelio escamoso:

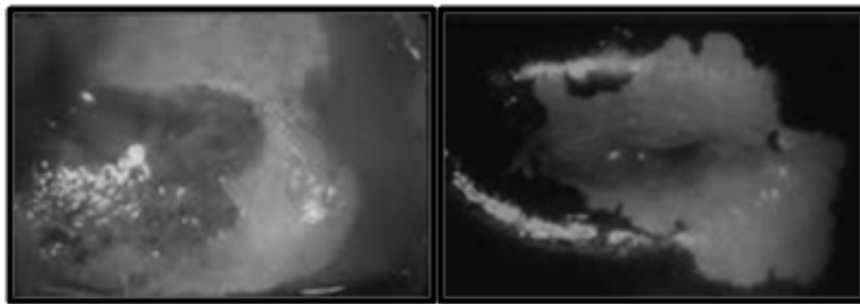


Maduro
Atrófico
Hallazgos colposcópicos anormales
Principios generales
Tercio superior/dos tercios inferiores,
Anterior/posterior/lateral (derecho o izquierdo)
Grado 1 (Menor)
Epitelio acetoblanco delgado
Puntillado fino
Mosaico fino
Grado 2 (Mayor)
Epitelio acetoblanco denso,
Puntillado grueso
Mosaico grueso
Sospecha de invasión
Vasos atípicos
Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular
No específico
Epitelio columnar (adenosis)
Teñido de la lesión con solución de Lugol (Test de Schiller): Positivo/negativo,
Leucoplasia
Hallazgos varios
Erosión (traumática), condiloma, pólipo, quiste, endometriosis, inflamación, estenosis vaginal, Zona de transformación congénita.



Para entender el significado de las imágenes colposcópicas es imprescindible conocer la histología del tracto genital inferior, tanto normal como patológica, ya que constituye el substrato de las imágenes observadas.

La luz que incide sobre el epitelio penetra a su través hasta el estroma. La coloración reflejada está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio, que actúa como un filtro al paso de la luz. La observación de un color blanco se debe a la existencia de cambios epiteliales que impiden el paso de la luz hasta el estroma. Es un signo poco específico, ya que pueden originarlo: 1) Paraqueratosis o hiperqueratosis; 2) Acantosis; 3) Aumento de densidad nuclear; o 4) Infiltración inflamatoria del estroma. Sin embargo, es muy útil puesto que permite delimitar con toda precisión el área anormal. **Figura 10.** (107).



**Figura 10: Imágenes colposcópicas. Colposcopia. Principios y Práctica.**

En la historia natural de los tumores epiteliales malignos hay dos fases bien diferenciadas. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de su densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastásico. La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial, y la capacidad de invadir y producir metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial se corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan las glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase, angiogénica, se corresponde con la observación de una



vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de agravación bien conocido. (108).

Un estudio sobre la capacidad de la colposcopia para predecir el diagnóstico histológico valoró la significación histológica de cada una de las diversas imágenes colposcópicas, así como de aspectos como la topografía y el tamaño de las lesiones, en una serie de 3.040 pacientes con citología de cribado anormal (Hammes et al, 2007).

Los hallazgos clasificados como "cambios mayores o grado 2" tuvieron el mayor valor predictivo positivo (VPP) para neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN2+):

- 1) epitelio acetoblanco denso (73,7%),
- 2) mosaico grosero (33,3%),
- 3) punteado grosero (53,8%) y
- 4) vasos atípicos (62,5%).

Los "cambios menores" tuvieron un VPP muy bajo para CIN2+:

- 1) epitelio acetoblanco plano (7,4%),
- 2) mosaico fino (2,4%) y
- 3) punteado fino (1,7%).

Ni la positividad parcial o la negatividad al yodo como hallazgos únicos ni el pólipo se relacionaron con ninguna lesión.

Sin embargo, algunos cambios colposcópicos clasificados como hallazgos varios o misceláneos tuvieron un considerable VPP para CIN2+: condilomas (37,5%) y queratosis (25%).

Otras características colposcópicas como la localización de la lesión dentro de la zona de transformación fueron un predictor significativo de CIN2+ (OR: 8,60; IC 95%, 1,2-63,4). Esta característica demostró ser un predictor independiente en el análisis multivariado.



Por último, el tamaño de la lesión fue otro predictor significativo de mayor grado lesional.

Las lesiones colposcópicas con un tamaño superior al 50 o al 75% de la superficie del exocérnix tenían una mayor probabilidad de corresponder a CIN2+ en comparación con las lesiones más pequeñas (OR: 3,45; IC 95%, 1,2-10,5 y OR: 3,91; IC 95%, 1,4-10,9, respectivamente). (109).

De esta misma forma, un metaanálisis de nueve publicaciones valoró la exactitud diagnóstica de la colposcopia con biopsia para dos valores de corte diferentes:

- 1) cuello uterino normal frente a cuello uterino anormal y
- 2) cuello uterino normal-lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) frente a CIN2/3-carcinoma.

Diferenciar el epitelio normal del que presenta cualquier anomalía, la colposcopia-biopsia ofrece una elevada sensibilidad (95%; IC 95%, 87-99), pero una baja especificidad (45%; IC 95%, 23-87). La especificidad mejora considerablemente cuando el corte se realiza entre cuello uterino normal-LSIL frente a CIN2/3-carcinoma (67%; IC 95%, 30-93), si bien se observa una discreta reducción en la sensibilidad (79%; IC 95%, 64-99) (Mitchell et al, 1998). (110).

Estos datos dan validez a la clasificación de las características colposcópicas de cambios menores y mayores.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de treinta y dos estudios que incluye 7.873 resultados emparejados de biopsia dirigida por colposcopia/histología definitiva en una pieza de exéresis cervical o histerectomía. El metaanálisis de los cuatro estudios en los que el diagnóstico histológico de la exéresis se realizó inmediatamente después de la biopsia dirigida por colposcopia evidencia que la sensibilidad de la biopsia dirigida con resultado de CIN1+ para detectar lesiones CIN2+ fue de 81,4% (IC 95%, 77,6-85,1) y la especificidad de 63,3% (IC 95%, 49,2-77,4). (111).

La sensibilidad de la colposcopia-biopsia aumenta significativamente cuando se toman dos o más biopsias en lugar de una ( $p < 0,01$ ).



La frecuencia con la que los colposcopistas toman dos o más biopsias en vez de una varía según el profesional (clasificados de mayor a menor número de biopsias se hallan: ginecólogos generales, residentes de ginecología oncológica y ginecólogos oncólogos) ( $p < 0,01$ ). (112, 113).

En definitiva, los resultados previamente expuestos consolidan la colposcopia con biopsia como la técnica de elección para diagnosticar y orientar la terapéutica de las lesiones intraepiteliales.



### 1.3.6 TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE VPH

Los VPH de alto riesgo oncogénico están presentes en más del 99% de los cánceres de cérvix y en la inmensa mayoría de lesiones CIN II-III. (114). Por lo tanto su detección en muestras de cuello uterino es cada vez más necesaria para tomar decisiones en pacientes con un diagnóstico citológico alterado y también en aquellas que forman parte de programas de cribado oportunista y poblacional para detección de cáncer de cérvix.

En cuatro ensayos clínicos europeos (Artistic, Pobascam, NTCC y Swedescren) aleatorizados y controlados del seguimiento de la eficacia de cribado de VPH en la prevención de del cáncer de cérvix invasor, 176.464 mujeres de edades entre 20 y 64 años fueron aleatorizadas en dos brazos: cribado con prueba de VPH (brazo de intervención) y cribado con citología (brazo de control), con un seguimiento medio de 6,5 años, se puso de manifiesto que el cribado con prueba de VPH produjo una protección 60-70% mayor frente a carcinoma invasor de cérvix comparado con el realizado con citología y, además, permite establecer con alta seguridad intervalos de 5 años entre controles negativos. (115).

Un requerimiento ineludible es que la prueba de VPH que se use esté validada (116-1117).

Es para nosotros importante el conocimiento de la proteína celular p16 INK4a que bloquea la actividad de las quinasas dependientes de ciclina-CDK 4/6. Estas quinasas se activan como consecuencia de la interacción de las oncoproteínas virales E6 y E7 con p53 y prb.

Las células infectadas por VPH en las que este mecanismo se ha puesto en funcionamiento muestran una sobreexpresión de p16 en su citoplasma que puede ser detectada por inmunotinción.

La interpretación de los resultados de dicha tinción en citología es más complejo que en biopsia y está sujeta a una fuerte subjetividad. Aunque la expresión de p16 aumenta con el grado lesional, en las alteraciones celulares leves existe una amplia



variabilidad en la expresión de p16, lo que compromete su reproducibilidad. (118, 119)





## 1.4 ESTRATEGIAS DE SALUD PÚBLICA

### 1.4.1 CRIBADO DE CANCER DE CERVIX

El principal objetivo del cribado del cáncer de cuello uterino es disminuir la mortalidad por dicha neoplasia mediante la identificación y tratamiento de sus lesiones precursoras.

El cribado rutinario mediante citología cervical, introducido hace más de 50 años, comenzó a implantarse en Europa, en Finlandia, Luxemburgo y Suecia. La citología de Papanicolau (o citología convencional) fue la primera prueba diagnóstica empleada para la detección precoz del cáncer de cérvix y sigue siendo el método de referencia en la mayor parte de los países europeos permitiendo una notable reducción de dicha enfermedad entre la población cribada. Un ejemplo es el Reino Unido (con estrategia poblacional desde 1988), donde se considera que se ha evitado 1 muerte de cada 65 mujeres británicas nacidas a partir de 1950. (120).

De todas formas los programas de cribado de cáncer de cérvix pueden presentar efectos indeseados en forma de sobrediagnósticos y sobre-tratamientos de las lesiones intraepiteliales de bajo grado siendo la baja sensibilidad una de sus principales limitaciones la cual se suple, en parte, por la reiteración de la prueba. Además la dificultad en organizar cribados centralizados aplicables a la mayor parte de la población, se traduce en un gran esfuerzo y costes para los países desarrollados, que con frecuencia realizan cribados oportunistas, y en la práctica inexistencia de cribado en los países en vías de desarrollo. (121).

Los 10 principios básicos para la puesta en marcha de un programa de cribado fueron desarrollados por Wilson y Junger en 1968. Desde entonces han sido ampliados y actualmente se consideran hasta 23 principios básicos que pueden clasificarse en 4 grupos (122-123):

- Criterios relacionados con la enfermedad: constituir un problema de salud importante, con una historia natural conocida, criterios diagnósticos bien establecidos y tratamiento en la fase precoz más efectivo que al realizar el diagnóstico habitual.



- Criterios relacionados con la prueba de cribado: segura, fiable, válida, aceptable para la población, con un coste asumible.
- Condiciones relacionadas con el tratamiento: eficaz, efectivo, factible, con rendimiento medible y con una adecuada relación entre el beneficio y el daño.
- Programa de cribado: demostrado efectivo por ensayos clínicos aleatorios de elevada calidad, evidencia de que es clínica, social y éticamente aceptable y que el beneficio supera el daño, coste efectivo, existencia de personal e instalaciones adecuadas para la implantación del programa, información basada en la evidencia de las consecuencias del tratamiento.

Además, para la implantación de un programa de cribado se establece que es necesario sentar unas bases en las que se especifique la población objetivo, el sistema de citación, la prueba de cribado y el modo de evaluación y seguimiento.

Según las Recomendaciones del Consejo Europeo, el cribado debe ofrecerse a personas sanas si se ha demostrado que disminuye la mortalidad específica de la enfermedad o la incidencia de la enfermedad en estado avanzado, si se conocen bien sus beneficios y sus riesgos, y si la relación coste-eficacia resulta aceptable.

En este marco del Consejo solo se recomienda la realización del cribado en los casos de cáncer de cérvix, mama y colon. Además, se aconseja que se implanten estos programas de cribado con arreglo a las guías europeas sobre buena práctica y que se facilite el desarrollo continuado de las mejores prácticas de cribado del cáncer de alta calidad en todos los Estados miembros.

A pesar de que la eficacia del cribado mediante citología no ha sido nunca probada mediante ensayos clínicos aleatorios, su efectividad ha sido claramente demostrada en múltiples estudios longitudinales. Según los resultados de la revisión sistemática publicada por la IARC, los programas organizados de cribado realizados mediante la citología de Papanicolau cada 3-5 años han llevado a reducciones del 70-80% en la incidencia y la mortalidad por cáncer de cérvix en muchos países industrializados. (124).



Es importante conocer que el diagnóstico de CIN I es en un 80-90% de los casos banal y no tiene impacto sobre la mortalidad. No obstante, 2 de cada 5 dólares que se gastan en USA en la prevención secundaria del cáncer de cérvix se destinan a diagnosticar, tratar y seguir CIN I. (125).

En España el gasto estimado anual producido por los tratamientos de los 40.530 CIN I que se diagnostican es de 45.212.380 €. (126).

Lo realmente aconsejable es que los recursos diagnósticos y terapéuticos se centren en las lesiones de alto grado (CIN II-III) auténtica lesión preneoplásica.

Fijándonos en esto y valorando la eficacia del cribado mediante citología, un meta-análisis reciente, que incluye 8 estudios de cribado realizados en Norte América y Europa, muestra que la sensibilidad de ésta para la detección de lesiones CIN2+ es del 52% (IC95% 48,6%-57,4%) empleando ASCUS como punto de corte para un resultado positivo. No obstante, la sensibilidad es muy variable en los diferentes estudios: oscilando entre el 18,6% y el 76,7%. (127).

El conocimiento de la existencia de una asociación causal del VPH con el cáncer de cérvix y el disponer de técnicas para su detección ha posibilitado su introducción en la práctica clínica, presentando un gran interés para el cribado de cáncer de cérvix, ya que permiten identificar las mujeres con un elevado riesgo de padecer esta enfermedad. Sin embargo, presentan el inconveniente de que detectan la totalidad de mujeres infectadas por HPV y no diferencian entre las infecciones transitorias y las que tienen potencial para transformar las células en malignas.

Las ventajas de la detección del VPH en el cribado de cáncer de cérvix fueron evidenciadas en 1995 por Cuzick y cols. Al observar que el 44% de los casos de CIN II no habían sido diagnosticados por la citología pero sí por el test VPH (que incluía solo los tipos 16, 18, 31 y 33) en un estudio sobre 2009 mujeres. (128).

El mismo grupo publicó en 1999 el valor del cribado conjunto (citología y test de VPH mediante HC2) en 3000 mujeres mayores de 34 años. La sensibilidad para CIN II fue del 95% y el VPP del 27%, concluyendo que el test conjunto podría suponer una mayor protección y permitir un mayor intervalo de cribado. (129).



Posteriormente se han publicado múltiples estudios comparativos entre citología y test VPH. El análisis de 15 series publicadas entre 2000 y 2006 halló una sensibilidad para la detección de lesiones CIN II-III y cáncer claramente superior para los test VPH que para la citología (91,1% versus 61,3% respectivamente). También se confirmó la gran dispersión de los resultados de la citología (rango de sensibilidad entre el 18,6% y el 94%) consecuencia de la gran variabilidad entre laboratorios. Los resultados de los diferentes estudios mostraron una dispersión mínima para el test VPH, lo que confirma la elevada reproducibilidad de este método. (130).

Existe una evidencia sólida para recomendar la utilización del test VPH, conjuntamente con la citología, en el cribado de cáncer de cuello uterino por encima de los 30 años, ya que la exactitud de las pruebas de cribado es distinta según la edad. La sensibilidad de la citología mejora en las mujeres mayores, 79,3% por encima de 50 años, frente a 55,4% en las de 35-49 años y 48,7% en las más jóvenes de 35 años. Contrariamente la sensibilidad del VPH es independiente de la edad. En ambas pruebas la especificidad aumenta con la edad (94,9% para < 35 años frente 97,6% para > 50 años). La baja especificidad del test de VPH en las mujeres jóvenes es debida a la alta prevalencia de infecciones transitorias. (131).

Múltiples estudios exploran la eficacia y eficiencia de aplicar el test VPH como test único en el cribado primario del cáncer de cérvix. La IARC ha concluido que hay suficiente evidencia de que el test del ADN de VPH puede reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello y que es al menos tan efectivo como la citología. (132).

El uso más apropiado de los dos test, citología y ADN-VPH en el cribado primario, sería realizar primero el test más sensible (ADN-VPH) y si el resultado fuese positivo usar a continuación el más específico (citología).

A su vez existe un interés creciente en el genotipado, especialmente para la toma de decisiones en mujeres con test VPH positivo y citología normal.



### 1.4.1.1 PLANES DE CRIBADO

La estructura del cribado en España es mayoritariamente oportunista, salvo en La Rioja y Castilla León.

Estudios llevados a cabo en España como el del Instituto de Salud Carlos III a través de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en el 2002, el conocido como estudio "Afrodita" realizado por Puig-Tintoré y cols, y la experiencia de países de nuestro entorno en situaciones parecidas indican que a una parte de la población femenina se le somete a pruebas de cribado bastante o muy frecuentemente, mientras que a otro sector de la población jamás o muy ocasionalmente se le ha realizado una citología. Los datos sugieren además que el sector de menor riesgo es el que se somete a una frecuencia de cribado citológico superior a la recomendada. (133).

En España no existen recomendaciones nacionales para el diseño de la estrategia de cribado del cáncer de cuello uterino, ya que su aplicación es competencia de cada comunidad autónoma; sin embargo, el Sistema Nacional de Salud define los siguientes objetivos para la detección precoz de esta neoplasia: (134).

Optimizar la realización de las pruebas de cribado en mujeres de medio-bajo riesgo. Para ello define:

- Población diana: mujeres asintomáticas, con relaciones sexuales y edad comprendida entre 25 y 65 años.
- Prueba de cribado: citología cervical.
- Intervalo recomendado entre exploraciones: de 3-5 años tras dos citologías iniciales normales realizadas en el intervalo de un año.
- Se establece como objetivo que el 70% de las mujeres entre 30 y 60 años tengan una citología de cribado realizada en los 5 años anteriores.

Garantizar un seguimiento mediante programas específicos organizados para mujeres de riesgo elevado. Para alcanzar dichos objetivos, el Sistema Nacional de Salud recomienda: (135).



- Organizar la actividad del cribado siguiendo las recomendaciones de las Guías Europeas de Control de Calidad y de las sociedades científicas implicadas. Aunque las citologías no se realicen en el marco de un programa organizado con carácter poblacional, estas deberían estar sujetas a las recomendaciones de controles de calidad que se exigen en los programas de cribado poblacional.
- Organizar programas de seguimiento específico para mujeres con riesgo elevado de padecer cáncer de cuello uterino (p.ej., mujeres provenientes de países con alta incidencia de la enfermedad y/o con patología asociada como el virus de la inmunodeficiencia adquirida [VIH] u otras enfermedades de transmisión sexual).
- Recoger la información en relación con la práctica de estas pruebas a fin de poder evaluar si sigue los criterios establecidos. De ello se encarga la Encuesta Nacional de Salud.



### 1.4.1.2 TÉCNICA Y CARACTERÍSTICAS DEL CRIBADO

Existe una amplia variabilidad en los parámetros de cribado del cáncer de cuello uterino en España, que podría resumirse en los siguientes puntos básicos:

**Tabla10.**

- En cuanto a la técnica mediante la que se realiza el cribado, la citología de Papanicolaou es la técnica de elección en prácticamente todas las Comunidades, si bien en algunas se combina la citología de Papanicolaou con la citología en fase líquida.

En Castilla-León, La Rioja y Cataluña se realiza citología líquida o no, más test de HPV.

- En cuanto a la determinación de VPH, en 5 Comunidades se está introduciendo la determinación de VPH en caso de mujeres cribadas inadecuadamente.

En 8 Comunidades se hace el test del VPH en función de los resultados de la citología (en caso de ASCUS) o en post-tratamiento quirúrgico.

En algunas Comunidades se incluye la determinación del VPH en poblaciones de riesgo, o a partir de los 35 años.

No se especifica si la mujer ha sido vacunada y con qué tipos de vacuna.

- La periodicidad del cribado es un tema igualmente relevante desde el punto de vista de costes, la International Agency for research on Cancer informó en 2005 de la suficiente evidencia de que la citología cervical realizada en un intervalo que oscile entre 3 y 5 años disminuye en un 80 % la incidencia de cáncer de cuello uterino en las mujeres de 35 a 64 años. Igualmente concluyó sobre la falta de evidencia para la recomendación del cribado anual. (132).

El Consenso Español en 2006 opta por una citología anual los 2 primeros años y posteriormente cada 3 años, si estas son valorables y negativas. (137, 138).



- No existe acuerdo sobre la edad a la que las mujeres deben comenzar a someterse al cribado. El Consejo de Europa recomienda no comenzar antes de los 20 años, organizaciones como United States Preventive Task Force, American Cancer Society y American Congress of Obstetricians and Gynecologists a los 21 y el Consenso Español propone tres años después del inicio de las relaciones sexuales o a los 25 años. (137)

Incluso, como las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix son muy bajas por debajo de los 30 años y las desventajas de iniciar el cribado en mujeres más jóvenes son importantes (diagnóstico de lesiones intrascendentes expresión de infecciones por VPH, comunes a estas edades con un alto potencial de regresión espontánea) algunos autores comienzan a proponer un inicio del cribado más tardío. (138). En España, existe variabilidad entre comunidades autónomas en las recomendaciones sobre los grupos de edad en que la mujer debe ser cribada mediante citología. La mayoría de programas incluyen mujeres de entre 25 y 65 años. Algunos protocolos recomiendan empezar en edades más tempranas, como los de Andalucía y Canarias.

- La finalización del cribado parece ampliamente aceptado que se debe producir a los 65 años.
- En las Comunidades con cribado oportunista la forma más habitual de contacto entre las mujeres y el ámbito de realización de la prueba (atención primaria, planificación familiar y atención especializada) es mediante la solicitud de una revisión ginecológica por parte de la mujer.





**Tabla 10. Parámetros de cribado del cáncer de cuello uterino en España. A. Torné Bladé et al. Rev Esp Patol. 2014**

- <b>Modelo de cribado:</b> oportunista en 15 de las 17 comunidades autónomas.
- <b>Población diana:</b> mayoritariamente (en 11 comunidades autónomas) comprendida entre 25 y 65 años, con un factor de corrección de 3 años de inicio de relaciones sexuales.
- <b>Prueba de cribado:</b> citología en todas las comunidades autónomas.
- <b>Prueba de VPH</b> en una comunidad como técnica de cribado en mujeres de 35-64 años asociado a la citología, y en dos comunidades autónomas como técnica de rescate de mujeres mal cribadas.
- <b>Intervalo entre pruebas:</b> todas las comunidades autónomas recomiendan un intervalo citológico trienal. Cinco comunidades autónomas introducen el criterio "factores de riesgo" para modificar los intervalos y/o la edad de inicio del programa.
- <b>Edad de finalización:</b> 65 años en todos los programas que lo explicitan.



### **1.4.1.3 EL CRIBADO EN CASTILLA Y LEON**

En 1986 se iniciaron los programas de cribado de cérvix Castilla y León, como cribados oportunistas, ligados fundamentalmente a las consultas de ginecología y de planificación familiar, mediante una triple toma citológica que se repetía cada tres años. La población diana estaba dirigida a mujeres entre 25-65 años.

En el 2008 se introdujo el programa de vacunación para el Papilomavirus (VPH) y se modificó la estrategia del programa, incluyendo a mujeres entre 20 y 64 años. Se realizaba citología cada tres años, entre 20 y 34 años, y citología más detección y tipificación de VPH de 35 a 64 años, ampliando el periodo entre cribados a 5 años, si ambas pruebas eran negativas. (136).

En el 2012 se revisa el programa, cambiando la estrategia, pasando a una población diana entre 25 y 64 años, e intervalos cada tres años entre 25 y 34 años, realizándose solo citología convencional.

Entre 35 y 64 años se realiza citología más detección de VPH, con intervalos de 5 años.

Con citología positiva y/o VPH 16/18 se deriva a especializada, si la citología es negativa y el VPH es de alto riesgo pero no 16/18 se realiza control al año.

Este Programa está incluido en la Red Europea de Screening de Cáncer Cervical del Programa "Europa Contra el Cáncer". Castilla y León gestiona el programa a través de su consejería de Sanidad.



## 1.4.2 IMPACTO DE LA VACUNACIÓN FRENTE A VPH

Las estimaciones actuales respecto a al impacto de la vacunación frente a HPV, orientan hacia un inicio más tardío del cribado, con intervalos más largos y con tasas de detección mucho más bajas, al disminuir los resultados citológicos anómalos de bajo grado.

La posibilidad de obtener una vacuna para proteger contra la infección de los Papilomavirus Humanos data de la primera mitad de la década de los años 90. (139, 140).

Existen dos vacunas profilácticas contra el VPH, producidas y comercializadas de forma independiente por dos compañías: Cervarix©, de GlaxoSmithKline (GSK), y Gardasil©, de Merck, Sharp and Dohme (MSD) a través de su asociación con Sanofi Pasteur. (141, 142).

Ver la comparativa de las características de ambas vacunas en la **Tabla 11**.

El potencial preventivo de estas vacunas se ha podido demostrar mediante la realización de ensayos clínicos a gran escala durante la última década. (143).

Actualmente se sigue trabajando en la optimización del diseño de vacunas frente al VPH, incidiendo sobre todo en aspectos tan importantes como son la protección cruzada y la duración de la inmunidad.



**Tabla 11 (141,142). Composición de las vacunas frente a Vph.**

CARACTERÍSTICAS	VACUNA BIVALENTE	VACUNA TETRAVALENTE
Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories Sanofi Pasteur/MSD
Nombre Comercial	Cervarix	Gardasil
Principio Activo	VLPs 16, 18 (20, 20µg)	VLPs 6, 11, 16, 18 (20, 40, 40, 20µg)
Sistema de expresión de la Proteína L1	Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de Trichoplusia ni	Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (Cepa 1895)
Adyuvante	Formulación ASO4:500µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de monofosforil lípido A.	225µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo.



## II PUESTA AL DÍA "REDES NEURONALES ARTIFICIALES"

### 2.1 REDES NEURONALES ARTIFICIALES

El cerebro humano es el sistema de cálculo más complejo que conoce el hombre, su capacidad de pensar, recordar y resolver problemas ha llevado a muchos científicos a tratar de modelar en el ordenador su funcionamiento. El resultado es una nueva tecnología llamada Redes Neuronales Artificiales.

#### CARACTERÍSTICAS:

Las Redes Neuronales Artificiales, RNA o ANN (Artificial Neuronal Networks) están inspiradas en las redes neuronales biológicas del cerebro humano y están constituidas por elementos que se comportan como la neurona humana organizándose de forma similar a la que presenta el cerebro. Por esta razón las ANN presentan unas características propias del cerebro. Aprenden de la experiencia, generalizan de ejemplos previos a ejemplos nuevos, abstraen las características principales de una base de datos y pueden cambiar su comportamiento en función del entorno. Si se les muestra un conjunto de entradas, ellas mismas se ajustan para producir salidas consistentes.

Son capaces de generalizar automáticamente debido a su propia estructura, ofreciendo respuestas correctas a entradas que presentan pequeñas variaciones debido a los efectos de ruido o distorsión.

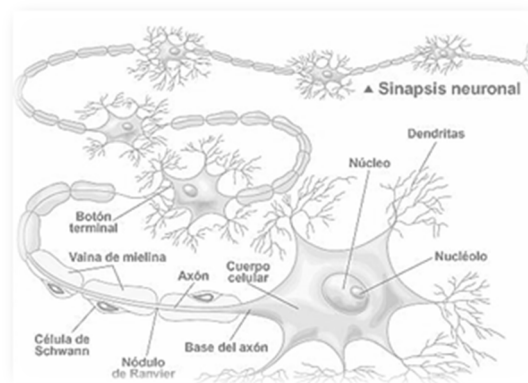
Algunas ANN son capaces de abstraer la esencia de un conjunto de entradas que aparentemente no presentan aspectos comunes o relativos. (144).



## 2.2 ESTRUCTURA BASICA DE UNA RED NEURONAL

La neurona es la célula fundamental y básica del sistema nervioso, capaz de propagar el impulso nervioso a otra. Está compuesta por una zona de recepción, las dendritas, y otra zona de emisión o salida, el axón o neurita.

Podemos decir que cada neurona es una simple unidad procesadora que recibe y combina señales desde y hacia otras neuronas. Si la combinación de entradas es suficientemente fuerte la salida de la neurona se activa. La **Figura 11** muestra las partes que constituyen una neurona.



**Fig.11. Partes constituyentes de una neurona.**  
([histologiaub.blogspot.com](http://histologiaub.blogspot.com))

El cerebro consiste en unos cien mil millones de neuronas densamente interconectadas.

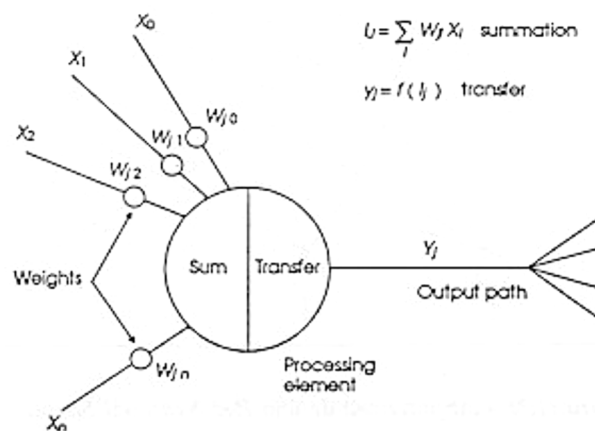
El axón (salida) de la neurona se ramifica y está conectada a las dendritas (entradas) de otras neuronas a través de uniones llamadas sinapsis. Es importante conocer que la eficacia de la sinapsis es modificable durante el proceso de aprendizaje de la red.

En las Redes Neuronales Artificiales, ANN, la unidad análoga a la neurona biológica es el elemento procesador, PE (process element). Un elemento procesador tiene varias entradas y las combina, normalmente con una suma básica. La suma de las entradas es modificada por una función de transferencia y el valor de la salida de



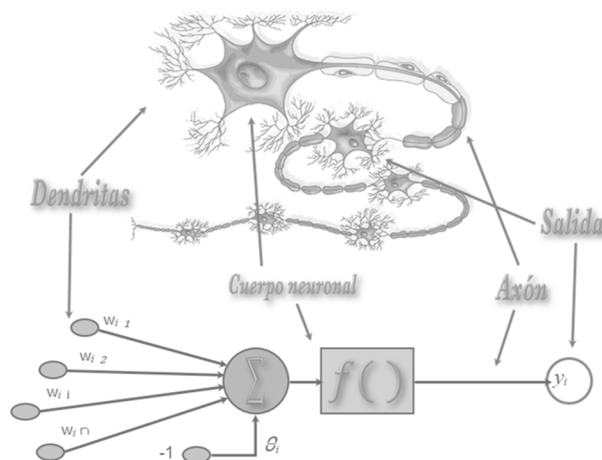
esta función de transferencia se pasa directamente a la salida del elemento procesador.

La salida del PE se puede conectar a las entradas de otras neuronas artificiales mediante conexiones ponderadas correspondientes a la eficacia de la sinapsis de las conexiones neuronales. La **Figura 12** representa un elemento procesador de una red neuronal artificial implementada en un ordenador. (145).



**Figura 12. Diagrama de una Neurona Artificial (PE).  
 (Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**

En la **Figura 13**, se muestra la imagen comparativa entre una neurona biológica y el diagrama de una Neurona Artificial.



**Figura 13. Neurona biológica versus Neurona artificial.**

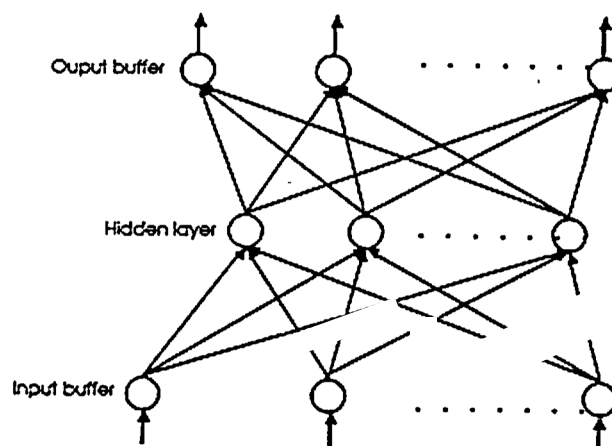


De esta forma una red neuronal consiste en un conjunto de unidades elementales, PE, conectadas de una forma concreta. El interés de las ANN no reside solamente en el modelo del elemento, PE, sino en las formas en que se conectan estos elementos procesadores.

Normalmente estos elementos, PE, están organizados en grupos llamados niveles o capas.

Una red típica consiste en una secuencia de capas con conexiones entre capas adyacentes consecutivas. Existen dos capas con conexiones con el mundo exterior. Una capa de entrada, buffer de entrada, donde se presentan los datos a la red, y una capa buffer de salida que mantiene la respuesta de la red a una entrada. El resto de las capas reciben el nombre de capas ocultas. (146).

La **Figura 14** muestra el aspecto de una Red Neuronal Artificial típica, mostrando la capa de entrada, de salida y la capa oculta.



**Figura 14. Arquitectura de una Red Neuronal Simple. Capa de entrada, capa oculta y capa de salida. (Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**

Fijándonos en la topografía de las ANN, podemos decir que existen tres tipos:

- Dos tipos de redes de propagación hacia delante o acíclicas:
  - Monocapa. Ej: Perceptrón, Adaline.
  - Multicapa. Ej: Perceptrón multicapa.





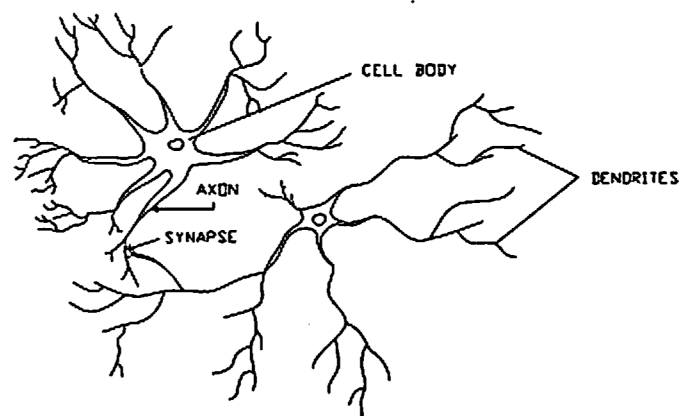
- Las redes recurrentes que presentan al menos un ciclo cerrado de activación neuronal.
  - Ej: Elman, Hopfield, Máquina de Boltzman.



## 2.3 FUNDAMENTOS DE LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES

### 2.3.1 EL PROTOTIPO BIOLÓGICO

Las diferentes configuraciones y algoritmos que se diseñan para las redes neuronales artificiales están inspiradas en la organización del complejo sistema neuronal del cerebro humano. No obstante conviene aclarar que esta inspiración no supone que las ANN lleguen a emular al cerebro como algunos optimistas lo desean ya que entre otras limitaciones el conocimiento sobre el modo de funcionamiento y comportamiento del cerebro es bastante simple y reducido. De hecho los diseñadores de redes artificiales van más lejos del conocimiento biológico actual y prueban nuevas estructuras que presentan un comportamiento adecuado y útil. La **Figura 15** muestra la estructura de un par de neuronas biológicas. Del cuerpo de la neurona se extienden las dendritas hacia otras neuronas donde reciben las señales transmitidas por otras neuronas. El punto de contacto o de conexión se llama sinapsis y estas entradas son dirigidas al núcleo donde se suman. Algunas de las entradas tienden a excitar a la célula y otras sin embargo tienden a inhibir la célula. Cuando la excitación acumulada supera un valor umbral, las neuronas envían una señal a través del axón a otras neuronas.



**Figura 15. Estructura de un par de neuronas biológicas.**

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



La mayoría de los modelos de las ANN presenta este funcionamiento básico de la neurona aun cuando el comportamiento real de una célula nerviosa tiene muchas complejidades y excepciones.



### 2.3.2 LA NEURONA ARTIFICIAL

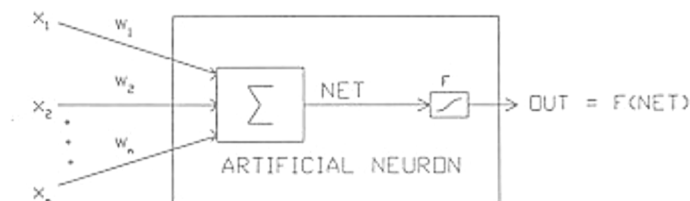
La neurona artificial fue diseñada para "emular" las características del funcionamiento básico de la neurona biológica. En esencia, se aplica un conjunto de entradas a la neurona, cada una de las cuales representa una salida de otra neurona. Cada entrada se multiplica por su "peso" o ponderación correspondiente análogo al grado de conexión de la sinapsis. Todas las entradas ponderadas se suman y se determina el nivel de excitación o activación de la neurona. Una representación vectorial del funcionamiento básico de una neurona artificial se indica según la siguiente expresión de **la ecuación 1**.

$$\begin{aligned} \text{NET} &= X * W \\ \text{OUT} &= F(\text{NET}) \end{aligned}$$

**Ecuación. 1** Expresión de la representación vectorial de función de una neurona artificial.

Siendo NET la salida, X el vector de entrada y W el vector de pesos. Normalmente la señal de salida NET suele ser procesada por una función de activación F para producir la señal de salida de la neurona OUT. La función F puede ser una función lineal, o una función umbral o una función no lineal que simula con mayor exactitud las características de transferencia no lineales de las neuronas biológicas. (147).

La **Figura 16**, representa una neurona artificial con una función de activación F.



**Figura 16. Modelo de Neurona Artificial. (Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**



Las funciones F más utilizadas son la función Sigmoidal, la Tangente hiperbólica y la Lineal expresadas en la **Tabla 12**.

**Tabla 12 - Funciones de Activación. ANN. (Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**

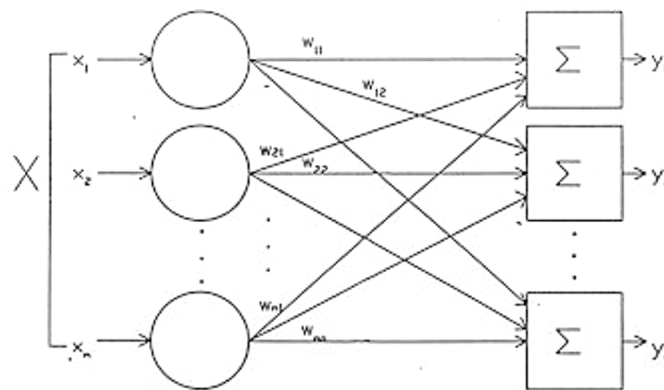
Sigmoidal	$OUT = 1/(1-\exp(-NET))$
Tangente hiperbólica	$OUT = \tanh(NET)$
Lineal	$OUT = NET$



### 2.3.3 REDES NEURONALES ARTIFICIALES DE UNA CAPA Y MULTICAPA

Tanto la capacidad de cálculo como la potencia de la red neuronal artificial, ANN, viene determinada por las múltiples conexiones de las neuronas artificiales que la constituyen.

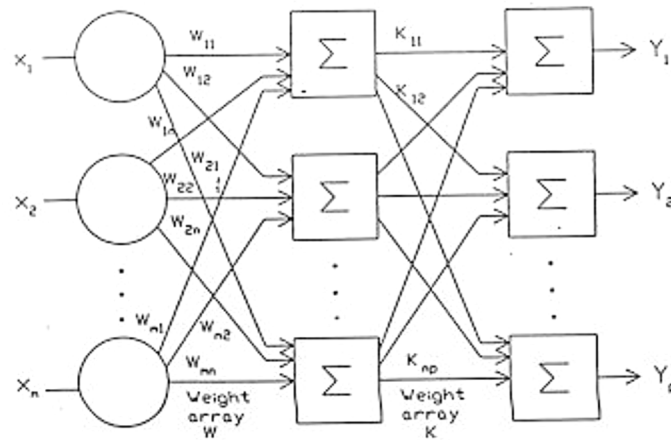
La más simple es un grupo de neuronas ordenadas en una sola capa. **Figura 17.** Cada entrada se conecta a través de su peso correspondiente a una neurona artificial. Los nodos circulares distribuyen las entradas y no son constituyentes de una capa. (148).



**Figura 17. Red Neuronal de una Capa. ANN. (Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**

Las redes más complejas y grandes suelen aportar mejores prestaciones en el cálculo computacional que las simples. Sus configuraciones pueden presentar aspectos diferentes pero tienen uno común, el ordenamiento de las neuronas en capas o niveles imitando la estructura de capas que presenta el cerebro. (149).

Las redes multicapa se forman con un grupo de capas simples en cascada. La salida de una es la entrada de la siguiente capa. Presentan cualidades y aspectos superiores de las redes de una capa simple. En la **Figura 18** se muestra una red de dos capas.



**Figura 18. Red Neuronal de dos Capas. ANN (Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**

Hay que destacar que la mejora de las redes multicapa se basa en la función de activación no lineal entre capas, pudiendo llegar a diseñar una red de una capa simple equivalente a una red multicapa si no se utiliza la función no lineal de activación entre capas. (150).



## 2.3.4 ENTRENAMIENTO DE LAS REDES NEURONALES

La característica principal de las ANN es su capacidad de aprendizaje. Su entrenamiento muestra algunos paralelismos con el desarrollo intelectual de los seres humanos. No obstante su aprendizaje está limitado.

El objetivo del entrenamiento de una ANN es conseguir que una aplicación determinada, para un conjunto de entradas produzca el conjunto de salidas deseadas o mínimamente consistentes.

Los procedimientos de entrenamiento para el ajuste de los valores de las conexiones de las Redes Neuronales Artificiales se pueden clasificar en dos grupos: Supervisado y No Supervisado.

2.3.4 a. Entrenamiento Supervisado: algoritmos que requieren el emparejamiento de cada vector de entrada con su correspondiente vector de salida. Se presenta un vector de entrada a la red se calcula la salida de la red, y se compara con la salida deseada, el error o diferencia resultante se utiliza para realimentar la red y cambiar los pesos de acuerdo con un algoritmo que tiende a minimizar el error.

La presentación de vectores del conjunto se realiza secuencial y cíclicamente.

2.3.4 b. El Entrenamiento No Supervisado: Se trata de modelos de aprendizaje más lógicos en los sistemas biológicos. No precisan de un vector de salidas deseadas por lo que no se realizan comparaciones entre las salidas reales y salidas esperadas.

El entrenamiento consiste solamente en vectores de entrada que modifican los pesos de la red para producir vectores de salida consistentes. (150).

Existe una gran variedad de algoritmos de entrenamiento hoy en día. La gran mayoría de ellos han surgido de la evolución del modelo de aprendizaje no supervisado que propuso Hebb (1949). (151).





La ley de Hebb se representa según la **ecuación 2**.

$$w_{ij} (n + 1) = w_{ij} (n) + \alpha \text{OUT}_i \text{OUT}_j$$

**Ecuación 2. Ley de Hebb.**

En el entrenamiento de una red neuronal tanto el peso sináptico de las conexiones como el valor umbral para cada neurona se modifican (según un algoritmo de aprendizaje), con el fin de que los resultados generados por la red coincidan con (o se aproximen a) los resultados esperados.

Para simplificar el sistema de entrenamiento, el valor umbral (U) pasa a expresarse como un peso sináptico más ( $-W_0$ ), pero asociado a una neurona siempre activa ( $X_0$ ). Esta neurona siempre activa, se denomina "bias", y se sitúa en la capa anterior a la neurona Y.

Así, la condición de activación puede reescribirse como: **Ecuación 3**.

$$\underline{X_0W_0 + X_1W_1 + X_2W_2 + \dots + X_iW_i} > 0 \leftrightarrow \text{Activación} \leftrightarrow Y = 1$$

**Ecuación 3. Condición de activación en el entrenamiento de una ANN**

De esta manera el algoritmo de aprendizaje puede ajustar el umbral como si ajustara un peso sináptico más.

La selección de una Red Neuronal Artificial se realiza en función de las características del problema a resolver. La mayoría de éstos se pueden clasificar en aplicaciones de Predicción, Clasificación, Asociación, Conceptualización, Filtrado y Optimización. Los tres primeros tipos de aplicaciones requieren un entrenamiento supervisado.



## 2.4 COMPUTACIÓN TRADICIONAL Y COMPUTACIÓN NEURONAL

Las técnicas tradicionales de programación utilizadas para la solución de un problema requieren la creación de un algoritmo.

Un algoritmo consiste en una secuencia de instrucciones que indican el modo en el que debe proceder el sistema basado en un ordenador para lograr el fin perseguido que es la resolución del problema. (152).

Las ANN, a diferencia de los algoritmos que son instrucciones previamente programadas, deben ser previamente entrenadas. Como se ha comentado previamente esto significa que a la red se le muestra en su capa de entrada unos ejemplos y ella misma se ajusta en función de alguna regla de aprendizaje.

Las ANN presentan una arquitectura totalmente diferente de los ordenadores tradicionales de un único procesador. Las máquinas tradicionales basadas en el modelo de Von Neuman tienen un único elemento procesador, la CPU (Control Process Unit) que realiza todos los cálculos ejecutando todas las instrucciones de la secuencia programada en el algoritmo. Cualquier CPU realiza más de cien comandos básicos, incluyendo sumas, restas, y desplazamientos entre otros.

Los comandos o instrucciones se ejecutan secuencialmente y sincronizados con el reloj del sistema. (153).

En los sistemas de computación neuronal cada elemento PE solo puede realizar uno, o como mucho, varios cálculos.

La potencia del procesado de las ANN se mide principalmente por el número de interconexiones actualizadas por segundo durante el proceso de entrenamiento o aprendizaje, en cambio las máquinas de Von Neuman se miden por el número de instrucciones que ejecuta por segundo el procesador central CPU. (154).

La arquitectura de las ANN parte de la organización de los sistemas de procesado en paralelo, es decir, sistemas en los que distintos procesadores están interconectados. No obstante los procesadores son unidades procesadoras simples,



diseñadas para la suma de muchas entradas y con un ajuste automático de las conexiones ponderadas. (155).

En el desarrollo de una red neuronal no hay que programar ni el conocimiento ni las reglas del procesamiento del conocimiento. La red neuronal aprende las reglas del procesamiento del conocimiento mediante el ajuste de las conexiones ponderadas entre las neuronas de distintas capas de la red y generan sus propias reglas aprendiendo de los ejemplos que se les muestran en la fase de entrenamiento.

El aprendizaje se consigue a través de una regla de aprendizaje que adapta o cambia los pesos de las conexiones en respuesta a los ejemplos de entrada, y opcionalmente también en respuesta a las salidas deseadas. Esta característica de las ANN es lo que permite decir que las redes neuronales aprenden de la experiencia. (156).

Una característica importante de las ANN es la forma o el modo en que se almacena la información. La memoria o el conocimiento de estas redes está distribuida a lo largo de todas las conexiones ponderadas de la red.

Algunas ANN presentan la característica de ser "asociativas" que significa que para una entrada parcial la red elegirá la entrada más parecida en memoria y generará una salida que corresponda a la entrada completa. (157).

La naturaleza de la memoria de las ANN permite que la red responda adecuadamente cuando se le presenta una entrada incompleta o con ruido. Esta propiedad suele ser referida como la capacidad de "generalización". (158).

Otra característica de las ANN es la tolerancia a la falta (Fault Tolerance). Tolerancia a la falta se refiere al hecho de que en muchas ANN si resultaran destruidos varios elementos procesadores PE, o se alteraran las conexiones el comportamiento de la red sería mínimamente modificado. El comportamiento varía pero el sistema no se descompone o deja de funcionar.

Esta característica se debe a que las ANN tienen la información distribuida a lo largo de toda la red y no está contenida en un único lugar. (159).

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



Podemos destacar los programas software de simulación como una de las formas más versátiles con las que implementar redes neuronales. Utilizándose para diseñar, construir, entrenar y probar ANN para resolver problemas complejos y del mundo real. (160).



## 2.5 HISTORIA DE LA COMPUTACIÓN NEURONAL

En 1943, el neurobiólogo Warren Mc Culloch, y el estadístico Walter Pitts, publicaron el artículo "A logical calculus of Ideas Imminent in Nervous Activity". Este artículo constituyó la base y el inicio del desarrollo en diferentes campos como son los Ordenadores Digitales (John Von Neuman), la Inteligencia Artificial (Marvin Minsky con los Sistemas Expertos) y el funcionamiento del ojo (Frank Rosenblatt con la famosa red llamada Perceptron).

En 1956, los pioneros de la Inteligencia Artificial, Minsky, McCarthy, Rochester, Shanon, organizaron la primera conferencia de Inteligencia Artificial que fue patrocinada por la Fundación Rochester. Esta conferencia se celebró en el verano de 1956 en la localidad inglesa de Darmouth y en muchos libros se hace referencia al verano de este año como la primera toma de contacto seria con las redes neuronales artificiales.

Nathaural Rochester del equipo de investigación de IBM presentó el modelo de una red neuronal que él mismo realizó y puede considerarse como el primer software de simulación de redes neuronales artificiales.

En 1957, Frank Rosenblatt publicó el mayor trabajo de investigación en computación neuronal realizado hasta esas fechas. Su trabajo consistía en el desarrollo de un elemento llamado "**Perceptron**".

El perceptron es un sistema clasificador de patrones que puede identificar patrones geométricos y abstractos. El primer perceptron era capaz de aprender algo y era robusto, de forma que su comportamiento variaba sólo si resultaban dañados los componentes del sistema. Además presentaba la característica de ser flexible y comportarse correctamente después de que algunas celdas fueran destruidas.

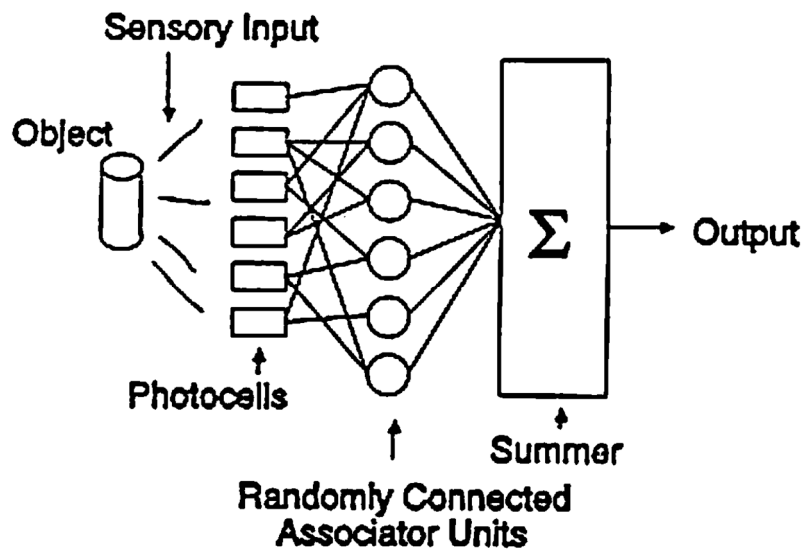
El perceptron fue originalmente diseñado para el reconocimiento óptico de patrones.

Una rejilla de 400 fotocélulas, correspondientes a las neuronas de la retina sensibles a la luz, recibe el estímulo óptico. Estas fotocélulas están conectadas a elementos asociativos que recogen los impulsos eléctricos emitidos desde las



fotocélulas. Las conexiones entre los elementos asociativos y las fotocélulas se realizan de forma aleatoria.

Si las células presentan un valor de entrada superior a un umbral predeterminado entonces el elemento asociativo produce una salida. La **Figura 19** presenta la estructura de la red perceptron.



**Figura 19. Estructura de la red perceptron.  
(Redes Neuronales Artificiales y sus aplicaciones).**

El perceptron presenta algunas limitaciones debido a que se trataba de un dispositivo en desarrollo. La mayor limitación la reflejaron Minsky y Papert años más tarde, y ponían de manifiesto la incapacidad del perceptron en resolver algunas tareas o problemas sencillos como por ejemplo la función lógica OR exclusivo.

Uno de los mayores cambios realizados en el perceptron de Rosenblatt a lo largo de la década de los 60 ha sido el desarrollo de sistemas multicapa que pueden aprender y categorizar datos complejos.

En 1959, Bernard Widrow en Stanford desarrolló un elemento adaptativo lineal llamado "**Adaline**" (Adaptive Linear Neuron). La Adaline y una versión de dos capas, llamada "**Madaline**", fueron utilizadas en distintas aplicaciones como



reconocimiento de voz y caracteres, predicción del tiempo, control adaptativo y sobre todo en el desarrollo de filtros adaptativos que eliminen los ecos de las líneas telefónicas.

A mediados de los años 60, Minsky y Papert pertenecientes al Laboratorio de Investigación de Electrónica del MIT (Massachusetts Institute Technology) comenzaron un trabajo profundo de crítica al perceptron. Su resultado, el libro *Perceptrons*, era un análisis matemático del concepto del perceptron y las conclusiones transmitidas a la comunidad científica del mundo entero, es que el Perceptron y la Computación Neuronal no eran temas interesantes a estudio y desarrollo. A partir de este momento descendieron drásticamente las inversiones en la investigación de la computación neuronal.

Unos de los pocos investigadores que continuaron con su trabajo tras la publicación del libro *Perceptrons* fue James Anderson. Basó su trabajo en el desarrollo de un modelo lineal que consiste en un modelo asociativo basado en el principio de Hebb (las conexiones son reforzadas cada vez que son activadas las neuronas). Una versión extendida de este modelo lineal es el llamado modelo Brain-State-in- a Box (BSB).

Teuvo Kohonen, de la Universidad de Helsinki, es uno de los mayores impulsores de la computación neuronal de la década de los 70. De su trabajo de investigación destacan dos aportaciones: la primera es la descripción y análisis de una clase grande de reglas adaptativas, reglas en las que las conexiones ponderadas se modifican de una forma dependiente de los valores anteriores y posteriores de las sinapsis. Y la segunda aportación es el principio de aprendizaje competitivo en el que los elementos compiten por responder a un estímulo de entrada, y el ganador se adapta él mismo para responder con mayor efecto al estímulo.

Otro investigador que continuó con su trabajo de investigación en el mundo de la computación neuronal a pesar del mal presagio que indicaron Minsky y Papert fue Stephen Grossberg. Grossberg estaba especialmente interesado en la utilización de datos de la neurología para construir modelos de computación neuronal. La mayoría de sus reglas y postulados derivaron de estudios fisiológicos. Su trabajo ha constituido un gran impulso en la investigación del diseño y construcción de modelos neuronales. Una de estas clases de redes es la Adaptive Resonance Theory



(ART). En 1982 John Hopfield con la publicación del artículo Hopfield Model o Crossbar Associative Network, junto con la invención del algoritmo **Backpropagation** se consiguió devolver el interés y la confianza en el fascinante campo de la computación neuronal tras dos décadas de casi absoluta inactividad y desinterés.

Hopfield presenta un sistema de computación neuronal consistente en elementos procesadores interconectados que buscan y tienden a un mínimo de energía. Esta red con este tipo de función de energía y mecanismo de respuesta no es más que un caso de la clase genérica de redes que consideró Grossberg. (160).





### **III INVESTIGACIÓN Y APLICACIONES DE REDES NEURONALES ARTIFICIALES EN EL ÁMBITO DE LA MEDICINA HOY EN DÍA**

Las características de los sistemas de computación neuronal permiten utilizarlas en una extensa variedad de aplicaciones. Pudiendo resolver eficazmente problemas de emparejamiento, clasificación y asociación de vectores.

En el ámbito de la Medicina, algunas áreas de aplicación de las redes neuronales artificiales son el Procesado de Imágenes y el Diagnóstico Médico. La capacidad de aprender con ejemplos y clasificar patrones, son cualidades de las redes neuronales multicapa que se han explotado en medicina como se ilustra a continuación.

#### (a) Procesado de imágenes

En la práctica los médicos tienen que evaluar información de imágenes obtenidas con ultrasonido, resonancia magnética, medicina nuclear y radiología. Normalmente se hace un análisis cualitativo por inspección visual; sin embargo, un examen cuantitativo presenta las siguientes ventajas:

- Los diagnósticos de distintos laboratorios usando los mismos criterios se pueden verificar,
- Los datos para un sujeto se pueden comparar con una base de datos de personas normales para decidir automáticamente si existe enfermedad,
- Los hallazgos para un sujeto se pueden comparar con una base de datos con distintas enfermedades y detectar el tipo de anormalidad,
- Los resultados de una serie de exámenes del mismo paciente se pueden comparar para determinar la evolución de la enfermedad y analizar la respuesta al tratamiento. (161).

Es necesario puntualizar el estado de desarrollo, de realización y de comprobación de las redes neuronales utilizadas en cada aplicación.

En la detección de infartos: las ecografías de corazón de sujetos normales y con infarto de miocardio se digitalizaron en una matriz de 256x256 pixeles con 256



niveles de gris. Las regiones de interés fueron seleccionadas por un cardiólogo en una matriz de 10x10 píxeles. Se entrenó una red neuronal multicapa para reconocer pequeñas diferencias entre el miocardio normal y anormal.

La segmentación de imágenes médicas obtenidas con resonancia magnética es muy importante para la visualización de tejidos suaves en el cuerpo humano. Se entrenó una red neuronal para clasificar los siguientes seis tipos de tejido: fondo, fluido cerebroespinal, materia blanca, materia gris, cráneo y grasa. Los resultados soportan el uso de redes neuronales como método para clasificar imágenes médicas.

El análisis de imágenes con redes neuronales en medicina nuclear incluye tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de un fotón (SPECT).

#### (b) Diagnóstico médico

Un ejemplo es el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer: se obtuvieron imágenes PET de pacientes normales y pacientes con Alzheimer. Adicionalmente, para cada sujeto se midieron ocho parámetros que representan el metabolismo de la glucosa en los ocho lóbulos del cerebro (izquierdo y derecho): frontal, parietal, temporal, y occipital.

Se entrenó una red neuronal para clasificar los sujetos en las categorías normal y con enfermedad de Alzheimer, en pruebas de generalización la red clasificó correctamente el 92% de los casos. La red neuronal superó a los métodos estadísticos estándar como el análisis discriminante.

Otro ejemplo es la Angiografía de arteria coronaria: se utiliza una red neuronal que recibe 121 (11x11) entradas, tiene 17 neuronas ocultas y dos salidas. Se hace un barrido de la imagen de 256x256x 8 bit usando una máscara de 11x11 píxeles, la red clasifica el pixel central de la máscara como vaso o fondo. Los resultados sugieren que una red neuronal puede lograr una tasa de detección de vasos aceptable.



Los estudios comparativos, en análisis de imágenes, entre redes neuronales y métodos estadísticos clásicos como máxima verosimilitud y análisis discriminante reportaron igual o mejor desempeño de la red. (162).

Las redes neuronales se utilizaron para mejorar el diagnóstico de esta enfermedad con el método acústico. El procedimiento consiste en procesar previamente el registro sonoro para obtener cuatro parámetros que luego se aplican a una red neuronal junto con otras variables como sexo, edad, peso, condición de fumador, presiones sistólica y diastólica, para mejorar el diagnóstico. En este estudio el registro de sonido del corazón de cada paciente se muestrea a 4MHz para tomar 10 ciclos cardiacos.

Se analizó el sonido del corazón con la red neuronal. El estudio mostró que 47 de 55 casos anormales y 24 de 27 casos normales, fueron correctamente diagnosticados con la red neuronal (163).

Redes neuronales como clasificadores han permitido detectar deficiencias en el sistema inmune. Para entrenar la red se recopila información de personas sanas y personas con inmunodeficiencia.

La red neuronal se entrenó para clasificar la gente como saludable o enferma usando 17 parámetros metabólicos de los linfocitos. Las reacciones alérgicas no son fáciles de diagnosticar. Reacciones pseudo alérgicas, clínicamente similares a reacciones alérgicas, agregan complejidad al problema. El objeto de la investigación fue aplicar el clasificador neuronal para crear un diagnóstico automático para reacciones alérgicas y pseudo alérgicas. El clasificador tiene tres clases: gente sana, alérgicos y pseudo alérgicos, las entradas a la red son las concentraciones de parámetros metabólicos de los linfocitos. (164).

El conocimiento para entrenar la red neuronal se obtiene de registros médicos y documentos con información estándar para enfermedades por ejemplos oculares. Durante el entrenamiento las entradas a la red son los síntomas y signos del paciente, y el diagnóstico realizado por el especialista es la salida.

El número total de síntomas para todas las enfermedades es 16, mientras el número de signos son 28, en total 44 entradas a la red. El conjunto de



entrenamiento representa siete enfermedades de los ojos comunes en la ciudad donde viven los pacientes, es decir la red tiene siete salidas. El número total de registros médicos fue 140, 20 para cada enfermedad. Los 140 registros se dividieron al azar en dos grupos, el primero se utilizó para entrenar la red y el segundo para testarla.

Se entrenó una red neuronal multicapa para diagnosticar tempranamente enfermedades en los ojos. Al comparar diagnósticos exitosos la red (87.1 %) excede el médico general (79.0%) y se aproxima al especialista (92%). (165).

Las aplicaciones candidatas son aquellos problemas que en principio podrían ser resueltos con este tipo de tecnología que ofrecen las redes neuronales artificiales.

Las aplicaciones en desarrollo son aquellas en las que se han realizado los estudios oportunos del problema y se dispone de un prototipo de red al que se le ha entrenado para resolver una versión simplificada del problema. Por último las aplicaciones demostradas son redes que de hecho ya están siendo utilizadas para resolver un problema real. (166).

Existen grupos con sede en diferentes universidades de todo el mundo que están realizando trabajos de investigación en el área de las redes neuronales artificiales. Todos ellos ofrecen nuevos puntos de vista e intuiciones en esta área de la técnica.

Grossberg trabaja en compañía de Carpenter en la Universidad de Boston, los cuales continúan líneas de investigación basadas en la teoría de Resonancia Adaptativa. (167). Mientras Teuvo Kohonen en la Universidad de Helsinki, ha desarrollado mapas auto-organizados (SOM) con cientos de aplicaciones, la gran mayoría en biocomputación. (168).

Uno de los mayores grupos de investigación de los últimos años ha sido el grupo PDP (Parallel Distributed Processing) formado por Rumelhart, McClelland y Hinton. Rumelhart de la Universidad de Stanford es uno de los principales impulsores de la red más utilizada en la mayoría de las aplicaciones actuales, la famosa red neuronal Backpropagation. (169).



Hinton y Sejnowski en la Universidad de Toronto han desarrollado una máquina llamada Boltzman que consiste en la red de Hopfield con dos modificaciones significativas y es utilizada en funciones de muestreo. (170).

Bart Kosko ha diseñado una red llamada BAM (Bidirectional Associate Memory) basada en la red de Grossberg, que implementa una memoria asociativa interpolativa y consiste en dos capas de neuronas totalmente conectadas. (171).

Existen otros grandes grupos de investigación como los de California Institute of Technology, Massachussets Institute of Technology, University of California Berkeley y University of California San Diego.

Por otra parte se está investigando la creación de modelos computacionales para el estudio del cáncer, el profesor Eitán Rupín, de la Escuela de Ciencias de la Computación y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Tel Aviv, junto con investigadores del Technion y de la universidad de Glasgow (Reino Unido), han dado un paso en esta dirección, creando el primer modelo computarizado del metabolismo de las células cancerígenas a nivel del genoma, que permite pronosticar qué medicamentos podrían destruirlas de forma eficaz evitando daños en las células sanas de nuestro organismo.

Se sabe que el máximo objetivo en el área de la oncología apunta a desarrollar tratamientos con la capacidad de destruir células cancerígenas en forma selectiva sin afectar a las sanas. El modelo computarizado reproduce las miles de respuestas metabólicas que caracterizan a las células cancerígenas. Al comparar ese modelo con el modelo que presentan las células sanas de nuestro organismo, los investigadores identificaron las diferencias entre estos dos tipos de células. Esta observación les permitió detectar proteínas meta para desarrollar medicamentos con el potencial de influir, de manera directa, en las características particulares que se manifiestan en el metabolismo de las células cancerígenas.

A pesar que esta investigación fue centrada en un tipo determinado de cáncer de riñón, se cree que en el futuro se podrá emplear este enfoque para crear modelos que se adapten a otros tipos de cáncer. (172).



Investigadores del Grupo de Automatización en Señal y Comunicaciones de la Universidad Politécnica de Madrid (GASC/UPM) han aplicado un nuevo método de aprendizaje para redes neuronales artificiales inspirado en la metaplasticidad sináptica de las neuronas biológicas, que ha permitido clasificar los patrones de cáncer de mama de la base de datos Wisconsin (WBCD), referencia internacional en mamografías, con una exactitud del 99.63%.

Es concretamente una red neuronal artificial (AMMLP), entrenada con un nuevo método (Metaplasticidad Artificial) propuesto por el profesor Diego Andina y aplicado a datos de cáncer por el investigador Alexis Marcano-Cedeño, ambos pertenecientes al Grupo de Automatización en Señal y Comunicaciones de la Universidad Politécnica de Madrid (GASC/UPM), la que ha conseguido los mejores resultados hasta el momento. (173).

El enfoque interdisciplinario de los investigadores requiere la integración de los pronósticos del modelo computarizado y los hallazgos en experimentos clínicos y de laboratorio; esto podría acelerar el desarrollo de medicamentos selectivos y más eficaces en la lucha contra el cáncer.



## IV HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

### 4.1 HIPÓTESIS

La aparición de un proceso neoplásico resulta de la interacción de un conjunto de factores de naturaleza genética y medioambiental que terminan configurando la presencia de un tumor maligno.

Con este trabajo pretendemos estudiar los factores concurrentes en el Cáncer de Cuello Uterino mediante el empleo de una Red Neuronal Artificial, y ver si ésta nos permite predecir la presencia de la enfermedad y su evolución natural, para así facilitarnos la clasificación de las enfermas en grupos de riesgo definidos.

En base a lo relatado y a lo expuesto en el estado actual del tema, nuestra hipótesis inicial, de trabajo o de partida es:

**“Las redes neuronales artificiales permiten plantear seguimientos clínicos en función de predictores relevantes, mejorando la calidad de la investigación, minimizando las acciones clínicas sobre las enfermas y optimizando la gestión de los recursos”.**

Formulada la hipótesis inicial como una afirmación o pregunta dirigida a todo el marco del estudio, es indudable que dada su generalidad surgirán más interrogantes, que nos obligarán a generar sucesivas hipótesis.

**Siendo nuestro principal propósito observar si podríamos aplicar la Red Neuronal Artificial como modelo predictivo en nuestro ámbito de trabajo diario, en una unidad de patología cervical.**



## 4.2 OBJETIVOS

En base a la hipótesis formulada se pretende alcanzar los siguientes objetivos:

- **OBJETIVO GENERAL**

Crear un modelo pronóstico basado en Redes Neuronales Artificiales que centre su atención en las fases iniciales del cribado, para la ayuda en la toma de decisiones en nuestra práctica clínica diaria, a partir de los datos recogidos desde la creación de la unidad de patología cervical en la población participante de un programa de detección precoz de cáncer de cérvix en el área sanitaria de Palencia (Castilla y León).

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Los objetivos específicos necesarios para llegar al objetivo general que pretendemos alcanzar son:

1. Generar e identificar el mejor modelo basado en Redes Neuronales Artificiales capaz de diferenciar a las mujeres participantes en un programa de cribado de cáncer de cuello uterino.
2. Elaborar un software específico para la clasificación en función del riesgo de padecer cáncer de cérvix en las mujeres participantes de un programa de cribado en Palencia.
3. Elaborar un perfil, a partir de los datos recogidos desde la apertura de la unidad de patología cervical, incluyendo todas las variables recogidas en nuestra base de datos y establecer aquellas variables de riesgo creciente.
4. Estimar el rendimiento predictivo de las Redes neuronales Artificiales en el contexto de una unidad de Patología Cervical a la hora de ayudarnos a nuestras decisiones clínicas.
5. Formular criterios en el seguimiento temporal de mujeres sanas con lesiones pre-invasivas y deseo de preservar su fertilidad, intentando lograr la disminución de tratamientos invasivos que puedan alterarla.





## **V MATERIAL Y MÉTODOLÓGIA**

### **5.1 METODOLOGÍA**

Para responder a la hipótesis y objetivos planteados se sigue un Plan de Investigación que comparte las condiciones de un Estudio Observacional de Prevalencia y Prospectivo de Cohortes.

### **5.2 ÁMBITO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

#### **5.2.1 EL CRIBADO DE CÁNCER DE CERVIX EN PALENCIA (CASTILLA Y LEÓN)**

Castilla y León cuenta desde 1986 con un Programa de prevención y diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero.

La estrategia de cribado ha variado a lo largo de los años en función de la evidencia científica.

En Noviembre de 2012 se modifica la estrategia de cribado en base a la evaluación del Programa y la evidencia científica buscando la eficiencia del Programa.

Se tuvo en cuenta variables epidemiológicas, clínicas, técnicas-organizativas y de gestión.

Se lleva a cabo con el consenso de un grupo técnico de profesionales de todas las instancias que participan en el Programa: de la Dirección General de Salud Pública, de los Servicios Territoriales de Sanidad y Bienestar Social, de la Gerencia Regional de Salud, y de las Gerencia de Área de Atención Primaria y de Atención Especializada.



**5.2.1.1 Las características principales del programa de cribado son las siguientes:**

- Es un proceso continuo y no una prueba puntual.
- Es un programa integral que incorpora los pasos del proceso de cribado, incluido el diagnóstico y el tratamiento.
- Se ofrece a la población diana dentro de un marco de salud pública, protocolizado y con una adecuada evaluación continua de la calidad y los resultados.
- Es un proceso organizado e integrado en el sistema de salud, en el que todas las actividades están planificadas, coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua de la calidad, garantizando los principios de eficiencia y equidad.
- Presenta una estrategia de cribado con definición de población diana, pruebas de cribado e intervalo de las mismas.
- Cuenta con un sistema de información que sirve para la gestión de la población, de las pruebas y evaluación del proceso de cribado.

**5.2.1.2. La justificación del programa de cribado de cáncer de cérvix es la siguiente:**

- Permite la realización de un tratamiento precoz en las mujeres con lesiones precancerosas de cuello de útero.
- La coordinación y la calidad del proceso de cribado, garantiza una mayor eficiencia del mismo.
- Existe una amplia aceptación del programa en las mujeres y en los profesionales de la salud.



**5.2.1.3 La organización y las funciones del programa** conllevan la implicación de profesionales e instancias del Sistema Sanitario de Castilla y León que intervienen desde diferentes niveles (regional, provincial y/o área de Salud) con funciones definidas; siendo imprescindible una buena coordinación.

A nivel Regional:

- Servicio de Promoción de la Salud y Programas Preventivos (Dirección General de Salud Pública).
- Direcciones Técnicas de Atención Primaria y Atención Especializada (Dirección General de Asistencia Sanitaria).

A nivel provincial y/o de área:

- Secciones de Promoción y Protección de la Salud (Servicios Territoriales de Sanidad y Bienestar Social).
- Gerencias de Atención Primaria y Atención Especializada.
- Equipos de Atención Primaria.
- Atención Especializada.

Corresponde a la Salud Pública la planificación de líneas estratégicas y objetivos del Programa, la evaluación y control de calidad del mismo, así como la coordinación de las funciones de los distintos niveles.

Corresponde a la Asistencia Sanitaria proporcionar los recursos humanos para la realización de funciones específicas del Programa y colaborar con el Servicio de Promoción de la Salud, Programas Preventivos y las Secciones de Promoción y Protección de la Salud en la coordinación de las actividades del Programa.



#### **5.2.1.4 Los criterios de inclusión en el Programa de detección precoz de cáncer de cérvix son los siguientes:**

- Residentes en Castilla y León,
- Mujeres de 25 a 64 años de edad,
- Con relaciones sexuales,
- Sin sintomatología ginecológica.

#### **Los criterios de exclusión del Programa son;**

##### Permanentes:

Mujeres con histerectomía total.

##### Temporales:

Mujeres sin relaciones sexuales.

Mujeres que consultan por sintomatología ginecológica.

Las situaciones de embarazo, inmunosupresión e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), no son criterios de exclusión del Programa.

Las mujeres menores de 25 años que en fecha de 5 de Noviembre de 2012 participaban en el Programa continuarán en el mismo.

Las mujeres mayores de 64 años que no han participado en el Programa, serán derivadas a Atención Especializada desde Atención Primaria si se considera oportuno.

#### **5.2.1.5 La población diana es informada sobre: Figura 20.**

- La naturaleza del Programa.
- Las pruebas de cribado según edad.
- Los resultados de las pruebas (posibilidad de falso positivo).
- La periodicidad de las pruebas (reducción riesgo falso negativo).
- La necesidad de estudios en caso de resultado positivo.

**Programa de Prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero**

**1 ¿Qué es el cáncer de cuello de útero?**  
El cáncer de cuello de útero es un tumor de crecimiento lento que se desarrolla en el útero y al principio no produce síntomas. La mayoría de las veces las lesiones se pueden diagnosticar en un estado precanceroso lo que facilita un tratamiento a tiempo y su curación.  
**La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH)** es la causa principal para el desarrollo del cáncer de cuello de útero. Es una infección de **transmisión sexual**, que normalmente no produce síntomas y muy frecuentemente puede desaparecer. En el caso de que la infección se mantenga hay riesgo de desarrollar el cáncer.

**2 ¿Puede prevenirse el cáncer de cuello de útero?**  
Las relaciones sexuales son el medio para contraer la infección por el VPH, por ello el **uso de preservativo** es una medida general de prevención. La **vacunación contra el VPH** es otra medida de prevención para reducir el riesgo de desarrollar el cáncer.  
El **Programa de prevención y detección precoz**, con la realización periódica de citología o de citología combinada con determinación de VPH (pruebas de cribado), ofrece la posibilidad de descubrir lesiones precancerosas y cánceres invasivos.

**3 ¿Qué mujeres pueden participar en el Programa?**  
Mujeres que cumplan **todas** estas condiciones:  

- Edad comprendida entre 25 y 64 años.
- Residentes en Castilla y León.
- Que hayan tenido relaciones sexuales.
- Que actualmente no presenten molestias genitales.

**4 ¿Qué mujeres no deben participar en el Programa?**  
No deben participar en el Programa aquellas mujeres:  

- Que nunca hayan tenido relaciones sexuales.
- A las que se les ha realizado una histerectomía total (no tienen útero ni cuello de útero).
- Que presenten molestias genitales (dolor, picor, escozor, sangrado, etc.). En esta situación deberá acudir a su médico para valorar los síntomas. Posteriormente, cuando los síntomas hayan desaparecido podrá participar.

**5 ¿Dónde puede hacerse las pruebas?**  
En el Centro de Salud. Allí le informarán y darán cita (lugar, día y hora) para la realización de las pruebas.

**6 ¿Qué resultados proporciona el Programa?**

- **Negativo:** las pruebas de cribado **son negativas o no concluyentes**. Se le informará cómo puede continuar participando en el Programa dado que la periodicidad de las pruebas de cribado reduce el riesgo de un falso negativo. Por ello es muy importante que acuda en el plazo indicado por su médico.
- **Positivo:** las pruebas de cribado indican la necesidad de hacer más estudios. Ello no significa que necesariamente se haya detectado la presencia de lesiones precancerosas o cáncer de cuello de útero.

**7 ¿Cómo debe acudir para realizarse las pruebas?**  
Acudirá 12-16 días después de iniciar la regla. No se puede acudir con la menstruación. Sin haber usado óvulos ni cremas vaginales 5 noches anteriores. Sin haber tenido relaciones sexuales en las 24 horas anteriores. Esa mañana deberá lavarse la zona genital externamente, sin introducir agua en la vagina. Procurará acudir tranquila, con ropa cómoda fácil de quitar y poner.

Junta de Castilla y León

Figura 20. Programa de Prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero. Informativo para la población.

### 5.2.1.6 Las pruebas de cribado e intervalos seguidos en el Programa son los siguientes:

- Mujeres de 25 a 34 años: Citología cervical convencional, cada 3 años (las dos primeras citologías con un intervalo de 12 meses).
- Mujeres de 35 a 64 años: Citología cervical convencional junto a determinación de VPH, cada 5 años.

Los resultados de la citología cervical convencional tienen su base en la clasificación de Bethesda 2001. **Tabla 6** (92).



No valorable

Negativo:

Normal.

Cambios celulares reactivos.

Positivo:

Alteraciones de células escamosas: ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL

Carcinoma escamoso.

Alteraciones de células glandulares: AGC,  
adenocarcinomaendocervical, adenocarcinomaendometrial, otros.

Los resultados de la determinación de VPH tienen su base en el diagnóstico molecular para el genotipado de los tipos de VPH 16 y 18, y la detección de los tipos de VPH de alto riesgo oncogénico:

26,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68,73,82

No valorable.

Negativo.

Positivo alto riesgo (AR) no 16-18.

Positivo 16-18.

#### **5.2.1.7 Se trata de un proceso continuo e integral de cribado con los siguientes escalones;**

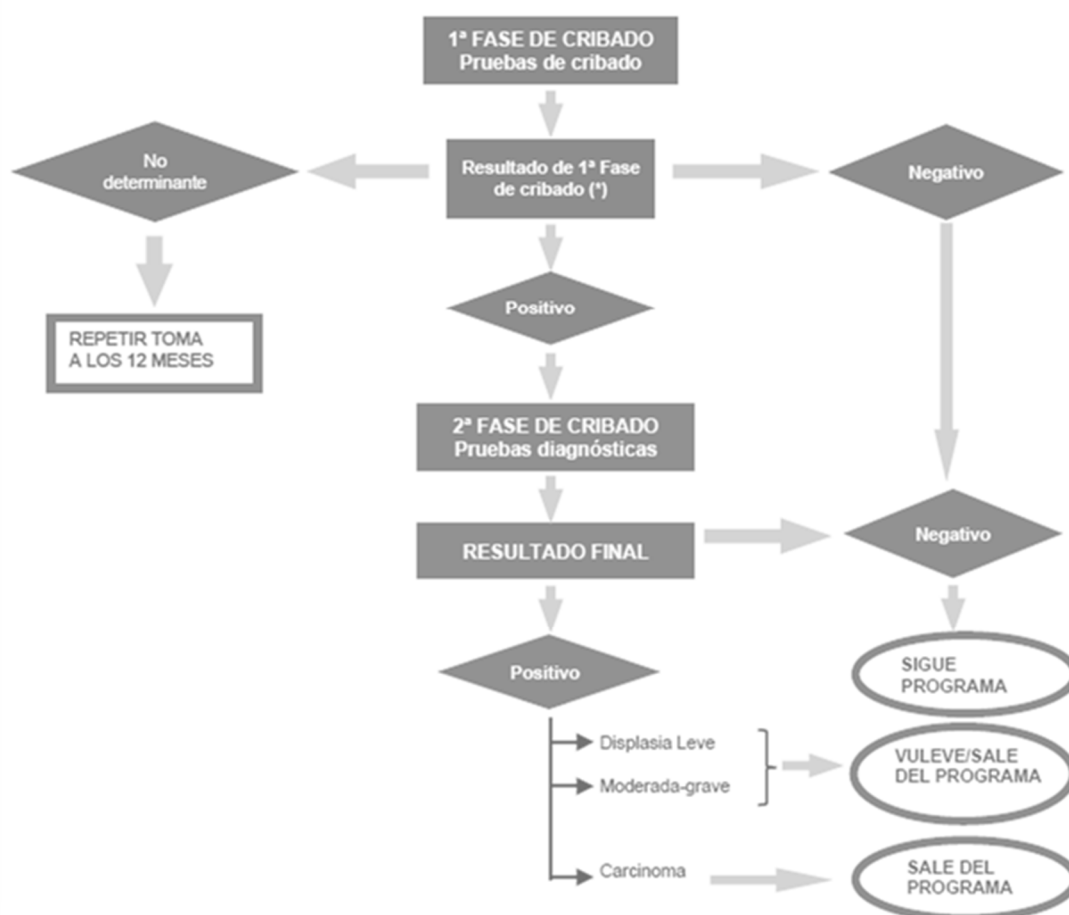
1. Sensibilización y captación de la población diana.
2. Primera fase de cribado: **Tabla 14,15,16 y 17.**
  - Toma de muestra para pruebas en función de la edad y obtención de resultados.
  - Determinación del resultado de cribado y conducta a seguir según criterios establecidos.
3. Segunda fase de cribado (solo en las mujeres que la precisan):



- Valoración ginecológica, diagnóstico y seguimiento clínico si procede.
- Determinación de conductas según criterios establecidos.

4. Resultado final de cribado.

**Tabla 14. Proceso de Cribado. Prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero en Castilla y León.**



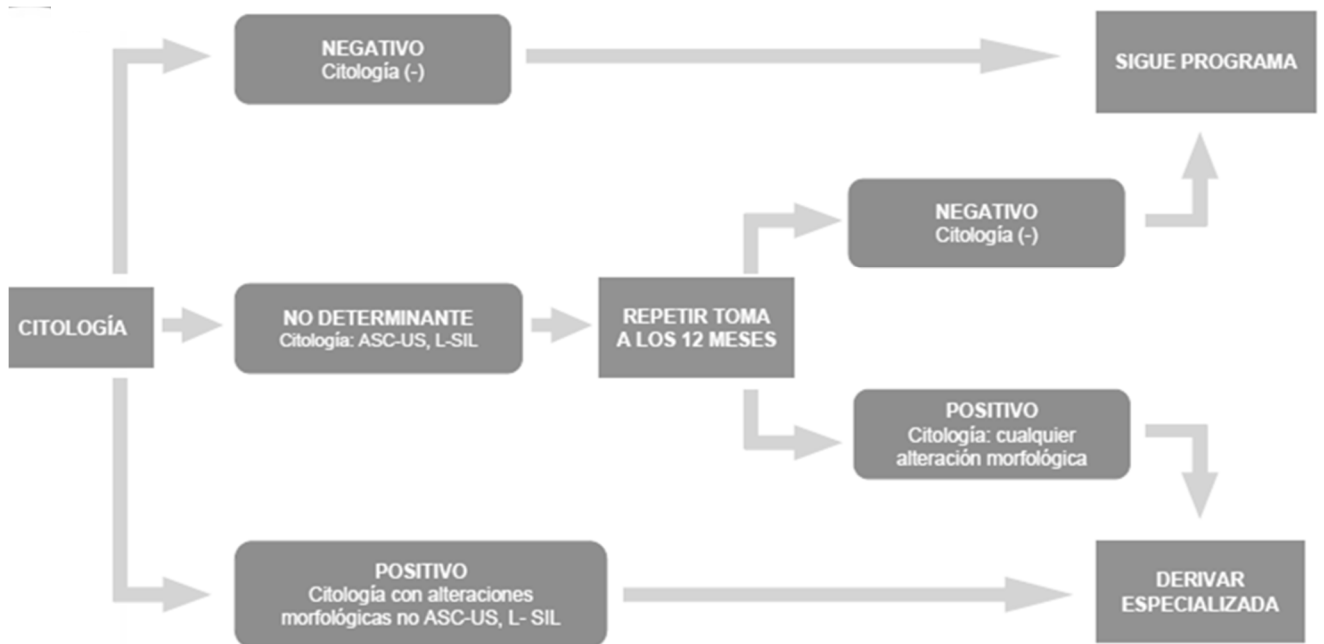
Se define la primera fase del cribado como aquella que va desde la toma de la muestra para las pruebas de cribado con obtención de los resultados de las mismas, a la determinación del resultado de cribado y conducta a seguir en función de los criterios establecidos. **Tabla 15.**

La conducta a seguir está determinada por las siguientes variables:



- Edad de la mujer.
- Resultado de las pruebas de cribado.
- Menopausia.

**Tabla 15. Primera fase de cribado en mujeres de 25-34 años. Prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero en Castilla y León.**

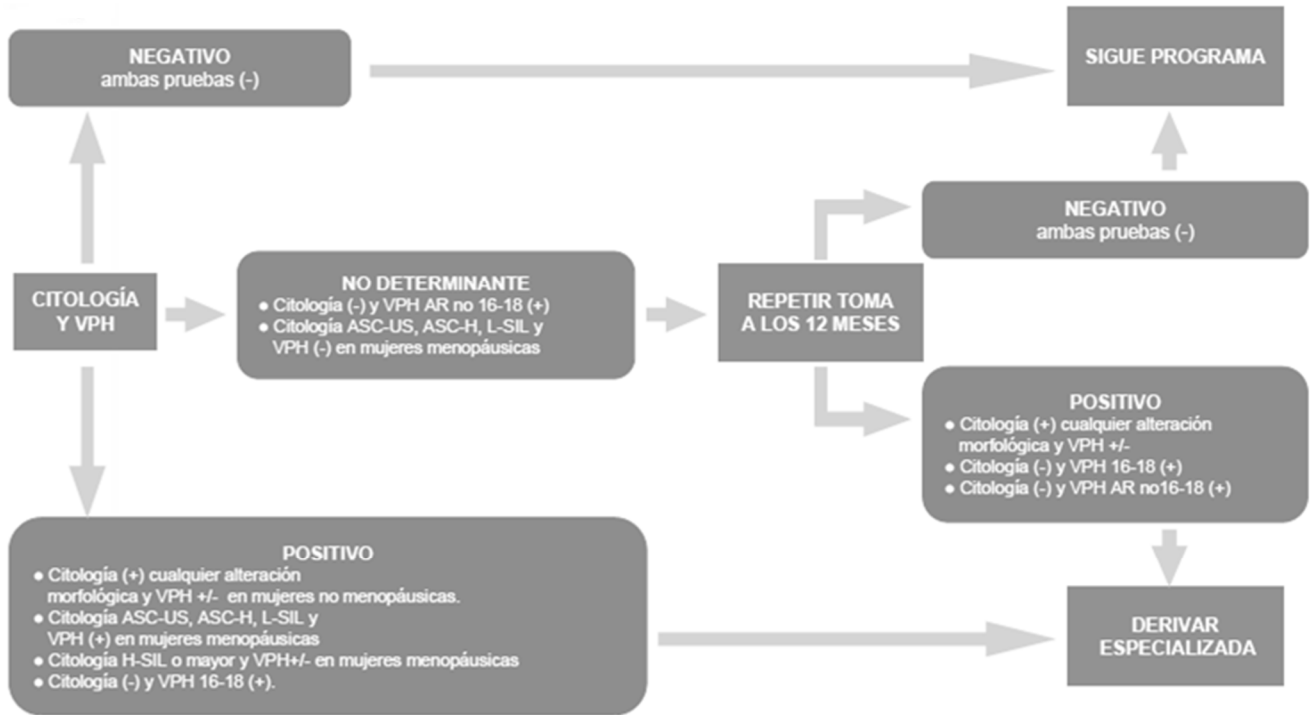


Nota: El resultado “no valorable” conlleva repetir toma.





**Tabla 16. Primera fase de cribado en mujeres de 35-64 años**



Nota: El resultado “no valorable” conlleva repetir toma

En la primera fase del cribado según los resultados, las conductas a seguir son las siguientes: **Tabla 17.**

Negativo: Seguir el Programa.

No determinante: Repetir pruebas (toma) a los 12 meses.

Positivo: Derivar a Atención Especializada.



**Tabla 17. Resultados y conductas a seguir en la primera fase de cribado. Prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero en Castilla y León.**

RESULTADOS	CONDUCTAS
Negativo	Seguir el Programa
No determinante	Repetir pruebas (toma) a los 12 meses
Positivo	Derivar a Atención Especializada

La segunda fase de cribado es la fase de aquellas mujeres que han sido derivadas a Atención Especializada para completar el estudio. **Tabla 18.**

El Programa tiene en cuenta en este período las siguientes variables:

- Las pruebas diagnósticas realizadas.
- El tratamiento realizado.
- La categoría histológica de la lesión.
- El seguimiento clínico realizado.

La clasificación histológica en el Programa tiene como base la clasificación de "tumores de mama y de órganos genitales femeninos de la OMS. Lyon 2003".

Esta categorización incorpora la perspectiva clínica, y es la utilizada en la actualidad por los Servicios de Anatomía Patológica de la Comunidad.

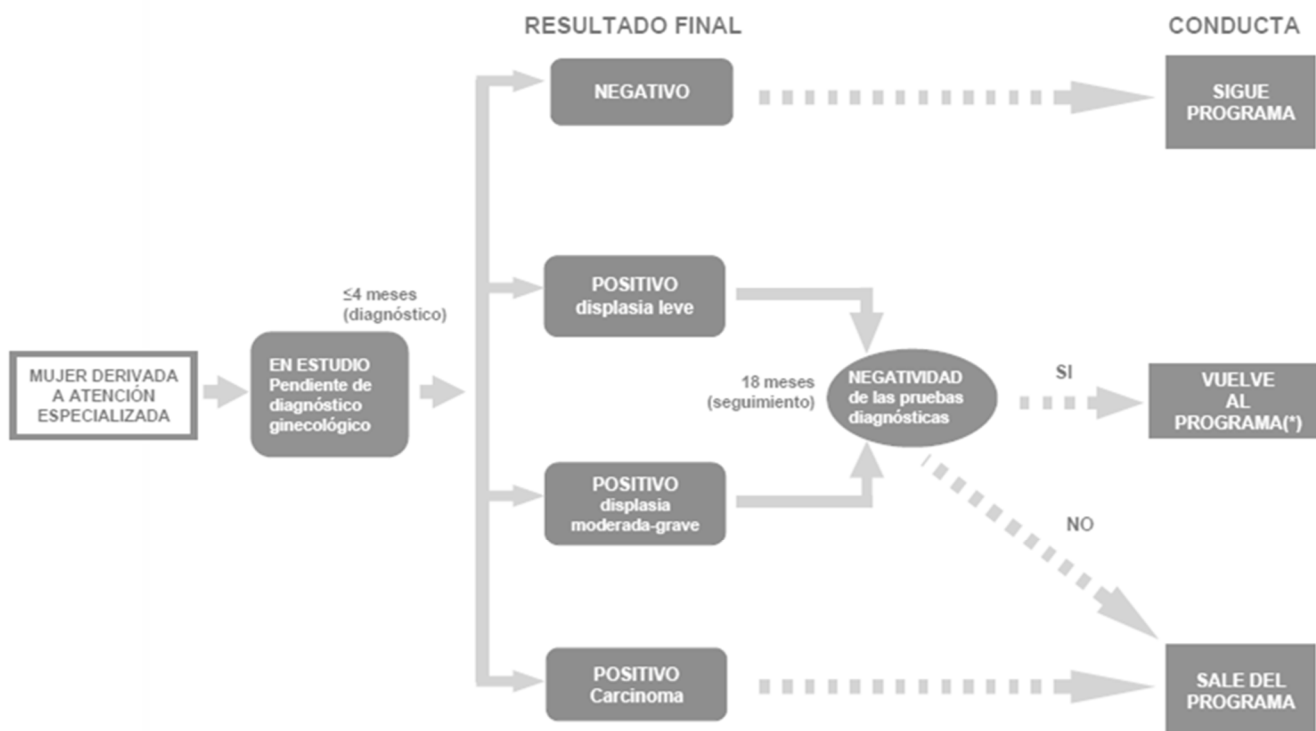
Todas las mujeres que participan en el Programa obtienen un resultado final.

**Tabla 19.**

- El resultado final negativo lo obtienen la mayoría de las mujeres en la primera fase de cribado, y las mujeres que han sido derivadas después de la valoración ginecológica.
- El resultado final positivo hace referencia a patología de cuello de útero (displasia leve, displasia moderada-grave, carcinoma)



**Tabla 18. Segunda fase de cribado. Resultados y conductas. Prevención y detección precoz de cáncer de cuello de útero de Castilla y León.**



\* Vuelve al Programa : pruebas de cribado a los 12 meses del Alta en A.Especializada.

Los resultados finales del cribado se manifiestan en la siguiente tabla. **Tabla 19.**

**Tabla 19. Resultados finales de cribado y consulta a seguir.**

RESULTADOS FINALES	SEGUIMIENTO CLINICO DURANTE 18 MESES	CONDUCTAS
Negativo	Ninguno	Seguir el Programa
Positivo displasia leve	Pruebas clínicas negativas	Vuelve al Programa
	Pruebas clínicas positivas	Sale del Programa
Positivo displasia moderada-grave	Pruebas clínicas negativas	Vuelve al Programa
	Pruebas clínicas positivas	Sale del Programa
Positivo carcinoma	Seguimiento clínico permanente	Sale del Programa



Se considera intrínseco al Programa la realización de una evaluación, tanto del proceso como de los resultados.

- El programa cuenta con un Sistema de información que permite gestionar la población diana, monitorizar y evaluar el proceso y los resultados; así como la coordinación de los profesionales que intervienen en el mismo.

**Figura 21,22 y 23.**

- El análisis se realiza en función de las variables socio-demográficas disponibles.



**Figura 21. Programa de detección Precoz de Cáncer de Cuello de Útero de la Junta de Castilla y León.**



## PROGRAMA DE DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

### DATOS DE IDENTIFICACIÓN

CENTRO: \_\_\_\_\_

Apellido: \_\_\_\_\_ Nº CASO \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_ D.N.I.: \_\_\_\_\_

Nº Tarjeta sanitaria: \_\_\_\_\_ CIP.: \_\_\_\_\_ VPH \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Localidad: \_\_\_\_\_ CP: \_\_\_\_\_ Nº Tfn.: \_\_\_\_\_ CITOLOGÍA Nº \_\_\_\_\_

DATOS RELEVANTES PARA LA LECTURA CITOLÓGICA		Fuente:
Menopausia <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	Última regla: _____	Tratamientos actuales: <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> QT <input type="checkbox"/> RT
Alteraciones morfológicas previas: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si Tratamiento		
OBSERVACIONES:		
Médico que solicita la toma de muestra:		Profesional que realiza la toma de muestra:

INFORME CITOLÓGICO			
<b>Calidad de la Muestra</b> <input type="checkbox"/> 1. Satisfactoria para el estudio. <input type="checkbox"/> 2. Satisfactoria para el estudio pero limitado por razones: <input type="checkbox"/> Tumor grueso <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> Inflamación <input type="checkbox"/> Citólisis <input type="checkbox"/> Exceso células endocervicales <input type="checkbox"/> Ausencia de células endocervicales/metaplasia escamosa <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios) <input type="checkbox"/> 3. Insatisfactoria para el estudio: <input type="checkbox"/> Mala fijación o conservación <input type="checkbox"/> Abundante sangre <input type="checkbox"/> Intensa inflamación <input type="checkbox"/> Intensa citólisis <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios) <input type="checkbox"/> Ausencia de células endocervicales Comentarios: _____	<b>Morfológico</b> <input type="checkbox"/> 1. No valorable. <input type="checkbox"/> 2. Normal <input type="checkbox"/> 3. Cambios celulares reactivos asociados con: <input type="checkbox"/> Infección <input type="checkbox"/> Atrofia <input type="checkbox"/> Metaplasia <input type="checkbox"/> Reparación <input type="checkbox"/> Fisioterapia <input type="checkbox"/> Discoectomía intrauterina <input type="checkbox"/> Hipercromatosis, cromosómica <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios)	<input type="checkbox"/> 4. Alteraciones de las células escamosas 4.1. ASCUS, células escamosas atípicas: <input type="checkbox"/> ASC-US <input type="checkbox"/> ASC-H 4.2. SIL de bajo grado: <input type="checkbox"/> CIN I <input type="checkbox"/> HPV 4.3. SIL de alto grado: <input type="checkbox"/> CIN II <input type="checkbox"/> CIN III <input type="checkbox"/> CIS Co "in situ" <input type="checkbox"/> 4.4. Carcinoma escamoso <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 5. Alteraciones de las células glandulares: <input type="checkbox"/> AGC-células glandulares atípicas <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma endocervical <input type="checkbox"/> Adenocarcinoma endometrial <input type="checkbox"/> Otros (especificar en comentarios)	<b>Microbiológico</b> <input type="checkbox"/> 1. No valorable. <input type="checkbox"/> 2. Microorganismos con morfologías compatibles con: <input type="checkbox"/> Flora Normal <input type="checkbox"/> Cocon <input type="checkbox"/> Gardnerella <input type="checkbox"/> Candida <input type="checkbox"/> Actinomyces <input type="checkbox"/> Tricomonas <input type="checkbox"/> Chlamydia <input type="checkbox"/> Virus <input type="checkbox"/> HPV <input type="checkbox"/> Tráquea <input type="checkbox"/> Ausencia de flora <input type="checkbox"/> Inespecífica

<b>RESULTADO CITOLÓGICO</b> <input type="checkbox"/> No Valorable <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> 1ª Lectura <input type="checkbox"/> 2ª Lectura <input type="checkbox"/> Consenso	Nombre y Apellido: _____ Fecha: _____ Clonación: _____ Anatomopatológico 1: _____ Anatomopatológico 2: _____ Consenso: _____
---	--

RECOMENDACIONES CITOLÓGICA  Repetir toma  Tto. ZDC

<b>TEST DE VPH</b> RESULTADO <input type="checkbox"/> No Valorable <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo AR, No 15-18 <input type="checkbox"/> Positivo 15-18
---

<b>RESULTADO DEL CRIBADO</b> <input type="checkbox"/> No Valorable <input type="checkbox"/> No Determinante <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Positivo	Nombre y apellido: _____ Fecha: _____ Responsable de la corrección del resultado: _____
---	--

RECOMENDACIONES DEL CRIBADO: \_\_\_\_\_

Figura 22. Programa de detección Precoz de Cáncer de Cuello de Útero de la Junta de Castilla y León.

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



**Junta de Castilla y León**  
 Consejería de Sanidad

**INFORMACIÓN DE LA SEGUNDA FASE DE CRIBADO**  
 Pruebas diagnósticas, tratamiento, conducta  
 Programa de detección precoz de cáncer de cuello de útero

Identificación de PCAN

FECHA 1ª CONSULTA GINECOLOGIA.....

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

**Colposcopia**  
 NO  SI  Fecha.....  
 NORMAL  INSATISFACTORIA  ANORMAL

**Biopsia** NO  SI  Fecha.....  
**Toma endocervical** NO  SI  Fecha.....

**CATEGORÍAS HISTOLÓGICAS**

- Carcinoma de células escamosas infiltrante
- Carcinoma de células escamosas microinvasivo
- Carcinoma de células escamosas NOS
- Neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (CIN 1 / displasia leve / LSIL / Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado)
- Neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN 2 / displasia moderada / HSIL / Lesión intraepitelial escamosa de alto grado)
- Neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (CIN 3 / displasia severa / carcinoma in situ / HSIL / Lesión intraepitelial escamosa de alto grado)
- Adenocarcinoma mucinoso infiltrante
- Adenocarcinoma invasivo inicial
- Adenocarcinoma invasivo NOS
- Adenocarcinoma in situ
- Displasia glandular
- Tumor metastático de (origen)
- Material no satisfactorio para diagnóstico
- Otros tumores malignos de cuello de útero
- Tumores malignos de endometrio
- Otros
- Negativo

**OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:**

Citología 2ª fase  Normal  ASC-US  HSIL  
 NO   ASC-H  AGC  
 SI  Fecha.....  LSIL  AIS

VPH 2ª fase Técnica.....  
 NO  SI  Fecha.....  HPV (-)  HPV AR NO 16-18 (+)  HPV 16-18 (+)

Tinción dual p16/Ki67  
 NO  SI  Fecha..... Resultado:.....

**TRATAMIENTO**

Crioterapia  Electrocoagulación  Conización con asa diatérmica  
 Fecha..... Fecha..... Fecha.....

Conización con bisturí frío  Láser  
 Fecha..... Fecha.....

Cirugía (Histerectomía total)  
 Fecha.....

**CONDUCTA EN RELACIÓN AL PROGRAMA**

Vuelve al Programa: Fecha.....

NO  Por seguimiento TEMPORAL en A. Especializada hasta los 35 años  
 Por seguimiento PERMANENTE en A. Especializada  
 Por exclusión PERMANENTE (Histerectomía total)

SI  Resultado negativo (Vuelve al Programa con el intervalo establecido)  
 Después de 18 meses de Seguimiento en A. Especializada con resultado negativo (Se realizarán pruebas a los 12 meses)

**Figura 23. Programa de detección Precoz de Cáncer de Cuello de Útero de la Junta de Castilla y León.**

El área asistencial de Palencia, cubre una población de 24008 mujeres entre los 25-64 años de edad en 2012. (Cifras de población elaboradas por el Instituto Nacional de Estadística).

El programa específico de detección precoz de cáncer de cuello uterino antes comentado es realizado en los centros de atención primaria de Palencia, siendo aquellas mujeres con hallazgos patológicos remitidas a atención especializada en la unidad de patología cervical del hospital de área, (CAUPA) desde el 1 de Enero 2013, habiéndose atendido anteriormente a esa fecha en una consulta de patología general.



## 5.2.2 ESTRATEGIA Y PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS EN LA UNIDAD DE PATOLOGÍA CERVICAL

El protocolo de recogida de datos incluye información de carácter administrativo y de la historia clínica de la mujer en el que se incluyen: última regla, menopausia, tratamientos actuales, tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia, alteraciones morfológicas previas y los resultados de las exploraciones destinadas a descartar o confirmar la presencia de una lesión-neoplasia cervical, HPV y citologías. **Figura 24 y 25.**


En la unidad de patología cervical se realiza un estudio colposcópico por un ginecólogo especializado en colposcopia y se toman biopsias de las imágenes sospechosas que son enviadas al servicio de Anatomía Patológica del Complejo Asistencial de Palencia.

En la unidad se dispone de una base de datos para la gestión y seguimiento de los casos que incluye a todas las mujeres participantes así como sus resultados de despistaje.



**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGÍA CERVICAL**



 <p><b>Sacyl</b> Hospital Río Carrilón Avda. de los Doctores de Ségura, s/n 34005 PALENCIA Hospital San Telmo Avda. San Telmo, s/n 34004 PALENCIA Teléfono: 975 16 70 00</p> <p><b>JUNTA CASTILLA Y LEÓN</b></p> <p><b>ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN PATOLOGÍA CERVICAR Y VULVAR</b></p>	Hospital Río Carrilón Avda. de los Doctores de Ségura, s/n 34005 PALENCIA Hospital San Telmo Avda. San Telmo, s/n 34004 PALENCIA Teléfono: 975 16 70 00	NOMBRE <input type="text"/> <input type="text"/> <small>Nº DE HISTORIA CLÍNICA</small>																																																								
	APELLIDOS <input type="text"/>	FECHA DE NACIMIENTO <input type="text"/>																																																								
Nº DE LA SEGURIDAD SOCIAL <input type="text"/>																																																										
FECHA: <input type="text"/>		EDAD: <input type="text"/>																																																								
A. FAMILIARES:																																																										
A. PERSONALES:																																																										
M: <input type="text"/> TM: <input type="text"/> F.U.R.: <input type="text"/>		Gestaciones: <input type="text"/>																																																								
FR: <input type="text"/>	edad precoz RS CIV/ Condiloma	ACO (mayor 5 años) nº Compañeros sexuales																																																								
		tabaco clamidia / herpes																																																								
		+ 3 hijos																																																								
		VIH																																																								
VACUNACIÓN: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No																																																										
MOTIVO DE CONSULTA:																																																										
<table border="1"> <tr> <td>FECHA</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>PAP</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>HPV</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BX</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P16</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>K167</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TTO</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	FECHA								PAP								HPV								BX								P16								K167								TTO									
FECHA																																																										
PAP																																																										
HPV																																																										
BX																																																										
P16																																																										
K167																																																										
TTO																																																										
ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN PATOLOGÍA CERVICAR Y VULVAR		20/11																																																								

**Figura 24. Protocolo de recogida de datos y actuación en Unidad de Patología Cervical.**





**TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DE CUELLO UTERINO  
(Y VAGINA) DE IFCPC 2011**

**EVALUACIÓN GENERAL**

- Adecuada / Inadecuada (por inflamación, sangrado, cicatriz)
- UEC: Tipos de ZT 1,2, 3

**HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES**

Epitelio escamoso original:

- Maduro
- Atróbico

Epitelio columnar

- Ectopia

Epitelio escamoso metaplástico

- Quistes de Naboth
- Aberturas glandulares y/o criptas glandulares

Deciduosis en el embarazo

**HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES**

**Grado 1 (Menor)**

Epitelio acetoblanco delgado

Borde irregular

Mosaico fino

Puntillado fino

**Grado 2 (Mayor)**

Epitelio acetoblanco denso

Aparición rápida de epitelio acetoblanco

Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados

Mosaico grueso

Puntillado grueso

Bordes delimitados

Signo del límite del borde interno

Signo de cresta o sobrelevado

**NO ESPECÍFICOS** Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis)

Erosión

Solución de Lugol (Test de Schiller)

Positivo / Negativo

**SOSPECHA DE INVASIÓN** Vasos atípicos

Vasos delgados, superficie irregular, lesión exófitica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.

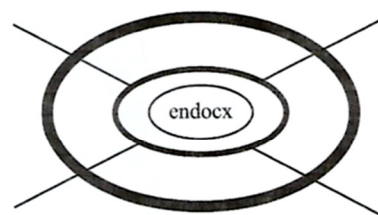
**VAGINA:**

**VULVA:**

**TOPOGRAFÍA**

Ubicación de la lesión: dentro / fuera ZT  
localización horaria

Tamaño de la lesión cuadrantes  
porcentajes



**Facultativo, nombre y apellidos:**

**Figura 25. Protocolo de recogida de datos y actuación en Unidad de Patología Cervical.**



En cuanto al territorio sanitario se debe sustentar que;

- No se puede hablar de competencia de cribado, ya que en el área asistencial de Palencia no existe en el momento actual, ninguna otra entidad que acometa un programa de estas características.
- La población del área sanitaria de Palencia recibe su atención sanitaria prácticamente en exclusiva por el sistema público.
- Existe una contrastada colaboración del hospital de Palencia con la Junta de Castilla y León lo que facilita el seguimiento y la complementariedad de la información necesaria para estudiar los casos de cáncer de cérvix.
- El área sanitaria de Palencia es un territorio administrativamente bien definido y sin fugas de población hacia otras áreas de salud.

Con independencia de la ubicación del lugar donde se acometan las pruebas de cribado, la dirección y supervisión de esta iniciativa preventiva corresponde a la Administración Sanitaria de Castilla y León.



### 5.3 ANÁLISIS PREDICTIVO Y DISEÑO DE RNA

El análisis predictivo cuenta con:

- Estadística básica; con la que se desea caracterizar correctamente la muestra de las pacientes a estudio, realizando un análisis descriptivo de las variables. Las variables cuantitativas se describen con sus medias y desviaciones estándar. Las variables cualitativas se analizan por sus frecuencias relativas y absolutas. La representación gráfica se hace mediante tablas, barras o histogramas según proceda.

- Análisis exploratorio; buscando la reducción de la información y quedarnos tan solo con las variables que realmente sean interesantes en la predicción del proceso a estudio, cáncer de cérvix, se realiza un análisis de los componentes-variables principales en este proceso ya que la base de datos en la que es recogida la información en la unidad de patología cervical de Palencia acumula numerosa información por presentar el cáncer de cérvix múltiples factores que influyen en su desarrollo.

Para nosotros el fin etiológico es identificar un método lo más eficiente posible ya que en estos casos la estadística general no resuelve el proceso de reconocer numerosas relaciones entre múltiples variables al mismo tiempo.

Por esto intentamos reducir el número de variables a probar antes de realizar un análisis más complejo como es el de red neuronal artificial.

- Red Neuronal Artificial; se trata del objeto básico de la investigación realizada. Para su realización se debe extraer la información contenida en los datos disponibles, en nuestro caso la recogida desde la apertura de la unidad de patología cervical y la implementación de un modelo inteligente. Para la implementación del modelo inteligente, RNA, hemos utilizado el software Neuronal Designer. Este permite arquitecturas con múltiples capas de procesamiento no lineal y contiene utilidades para resolver problemas de regresión de funciones y reconocimiento de patrones.



La entrada al programa es un conjunto de datos, y la salida es su correspondiente modelo predictivo. El software permite exportar la expresión matemática de la red neuronal con el fin de ser usada en cualquier lenguaje de programación o sistema informático.

La fase de entendimiento de los datos comienza con su recogida y continúa con las actividades que permiten una familiarización con los mismos.

La fase de preparación de los datos comprende las actividades necesarias para la construcción del conjunto de datos final que serán provistos como input a las herramientas de modelado. Dicho conjunto de datos se obtendrá a partir de la información en bruto inicial.

Durante la fase de entrenamiento se calibran los parámetros hasta alcanzar los valores óptimos. Dado que algunas técnicas presentan requerimientos específicos sobre la forma de los datos, la vuelta a la fase de preparación es a menudo necesaria. En este estudio se emplearán diseños basados en redes neuronales artificiales.

Durante el análisis de generalización se probarán varias topologías. También se determinará si existen variables clave para la predicción de la incidencia del cáncer de cérvix que no han sido suficientemente consideradas. Finalmente, se determinarán aquellas variables incluidas en el conjunto de datos que no influyen en el cáncer de cérvix.

Durante la fase de validación, se evaluará el modelo empleado mediante las técnicas habituales para cuantificar sus capacidades predictivas.

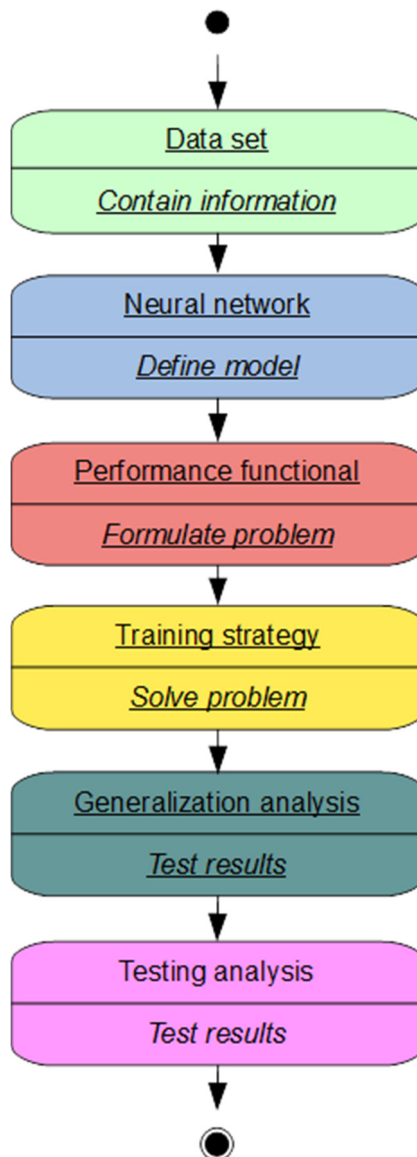
Por último, para que el modelo neuronal validado pueda ser de utilidad a los facultativos en su práctica diaria, se desarrollarán las herramientas informáticas necesarias para facilitar el uso de la red neuronal (programación de herramientas software de ayuda a la toma de decisiones).

De esta forma centrándonos en el diseño de nuestro modelo debemos tener muy presentes las siguientes premisas.



Las redes neuronales proporcionan un marco general para la solución de muchos tipos de aplicaciones. Las más importantes son las de descubrir relaciones o patrones dentro de un conjunto de datos, lo que se denomina regresión de funciones (o modelado) y reconocimiento de patrones (o clasificación).

La **Figura 26**, muestra un diagrama de actividad para la solución de problemas de regresión de funciones y reconocimiento de patrones con redes neuronales.



**Figura 26. Diagrama explicativo para resolver problemas mediante una RNA.**



Como se comentó previamente y como se resume en la **Figura 26**, el enfoque de la solución consta de cinco pasos:

- La primera etapa es para preparar el conjunto de datos que contiene la información para crear el modelo.
- El segundo paso es elegir una red neural adecuada para la solución del problema.
- En el tercer paso, el problema matemático se formula mediante la selección de un funcional de rendimiento apropiado.
- El cuarto paso es elegir un algoritmo capaz de optimizar el rendimiento de una red neuronal.
- El quinto paso es seleccionar las variables y el orden de la red neuronal que optimizan el rendimiento de un conjunto independiente de datos llamados de validación.
- El sexto paso es validar los resultados, usando un conjunto de datos independiente llamados de validación.
- Una vez validadas las capacidades predictivas de la red neuronal, esta pasa a ser usada en la unidad de patología cervical como un sistema de ayuda a la toma de decisiones.

A continuación, se describen con más detalle estos elementos principales para el diseño de una red neuronal.

#### 1- Conjunto de Datos

El conjunto de datos contiene la información para la creación del modelo. Estos datos se componen de una matriz en la que las columnas representan las variables



y las filas representan los casos. Los datos se encuentran en un archivo como el que muestra la **Figura 27**.

	Variable 1	Variable 2	...	Variable q
Caso 1	D_1_1	D_1_2	...	D_1_q
...	...	...	...	...
Caso p	D_p_1	D_p_2	...	D_p_q

**Figura 27. Formatos de los datos en el archivo para la creación de la RNA.**

El número de variables se representa por q. Estas pueden ser de dos tipos:

- Las entradas serán las variables independientes en el modelo (x).
- Los objetivos serán las variables dependientes en el modelo (y).

El número de casos se representa por p. Los casos se dividen en tres grupos:

- Casos de entrenamiento, que se utilizan para construir el modelo.
- Casos de generalización, que se utilizan para seleccionar las entradas y el orden óptimo del modelo, representado por el número de neuronas en la capa oculta.
- Casos de prueba, que se utilizan para validar el funcionamiento del modelo.

El punto crucial es que los casos de prueba nunca se usan para elegir entre dos o más redes neuronales. Los casos que se utilizan para elegir lo mejor de dos o más redes neuronales son, por definición, los casos de generalización.

### Red neuronal

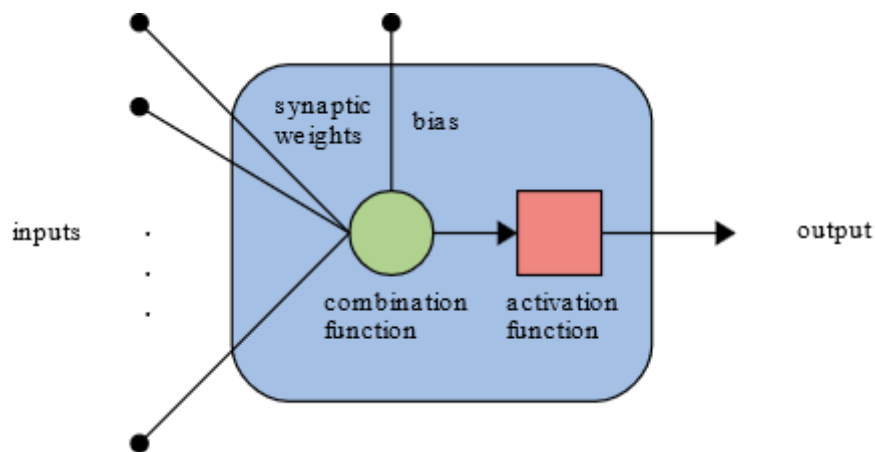
En este trabajo se utilizará el perceptrón multicapa, por ser el tipo de red neuronal más utilizado, y la mayor parte de la literatura en este campo se refiere a él.

Un modelo neuronal es la unidad de procesamiento de información básica en una red



neuronal. Se puede describir como un modelo matemático del comportamiento de una neurona en un sistema nervioso biológico. El modelo neuronal característico en el perceptrón multicapa es el denominado perceptrón.

El perceptrón computa una señal de entrada neta como una función de las señales de entrada y de los parámetros neuronales. La señal de entrada neta es luego sujeta a una función de activación para producir una señal de salida. **Figura 28** ilustra gráficamente un perceptrón.



**Figura 28. El modelo neuronal perceptrón.**

De la misma forma que un sistema nervioso biológico se compone de neuronas biológicas interconectadas, una red neuronal artificial es construida organizando neuronas artificiales en una arquitectura de red. Esta se refiere al número de neuronas, su disposición y su conectividad. La arquitectura de red característica en el perceptrón multicapa es la llamada de alimentación hacia delante.

Las neuronas en una arquitectura de red hacia delante están agrupadas en capas, de manera que las neuronas de cualquier capa están conectadas solamente con neuronas de la capa siguiente. La comunicación en el perceptrón multicapa se efectúa capa a capa desde la entrada vía las capas ocultas hasta la capa de salida. La activación de las neuronas de salida representa el resultado de la computación.

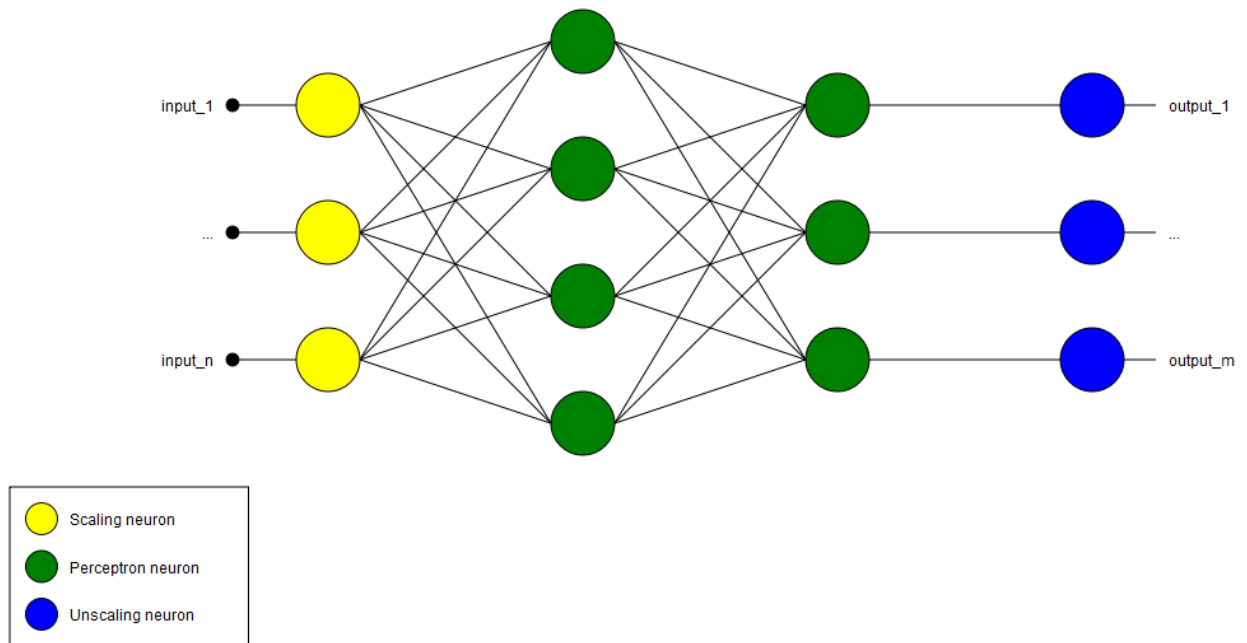
En la práctica siempre es conveniente escalar las entradas para hacer que todas ellas tengan valores entre -1 y 1. Por otro lado, las salidas escaladas, que también





tienen valores entre -1 y 1, deben ser desescaladas con el fin de producir las unidades originales. En el contexto de las redes neurales, las funciones de escalado y desescalado se representan como capas adicionales conectadas a las capas de perceptrones.

La **Figura 29** muestra un perceptrón multicapa con capas adicionales de escalado y desescalado. Aquí el número de entradas es  $n$ , y el número de salidas es  $m$ . Esta composición de capas resulta muy buena desde el punto de vista funcional, ya que puede ser utilizado para una gran variedad de propósitos.



**Figura 29. Red Neuronal Artificial para regresión de funciones.**

En resumen, una red neuronal define una función multidimensional de la siguiente forma:

$$\text{outputs} = \text{function}(\text{inputs}; \text{parameters})$$

Por lo tanto, los resultados de la red neuronal dependen a su vez de las entradas a la misma y los diferentes parámetros dentro de la red neuronal.



### Funcional de rendimiento

El funcional de rendimiento juega un papel importante en el uso de una red neuronal. Por un lado, este define la tarea que la red neuronal debe desempeñar. Por otro lado, proporciona una medida cuantitativa de la calidad de la red neuronal en el desarrollo de esa tarea. La elección de un funcional objetivo apropiado depende de la aplicación en particular.

El funcional de rendimiento, en general, se compone de dos términos diferentes:

- El término objetivo.
- Un término de regularización.

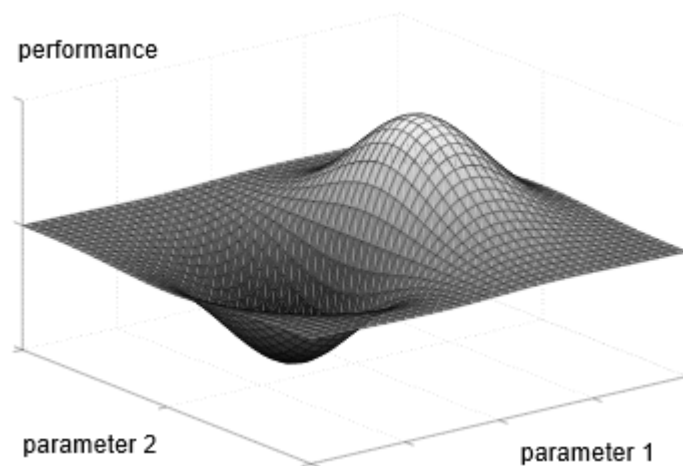
El término objetivo es el más importante en la expresión del funcional de rendimiento. Este mide el error total entre la red neuronal y el conjunto de datos.

Uno de los términos objetivo más común es la suma de errores cuadráticos. Este da una medida del error que comete la red neuronal al predecir el valor de las variables de salida para los valores de las variables de entrada en esos datos.

El término de regularización se utiliza para evitar oscilaciones en la red neuronal. Este tipo de estabilización mejora las capacidades predictivas del modelo.

Una de las formas más simples de regularización consiste en la norma de los parámetros de la red neuronal. Disminuir esta cantidad hace que la red neuronal tenga pesos sinápticos más pequeños, lo que forzará que sus salidas sean más suaves.

La función de rendimiento puede ser visualizada como una superficie con los parámetros como coordenadas. **Figura. 30.**



**Figura 30. Función de rendimiento.**

De esta manera, el problema de aprendizaje para una red neuronal se puede formular como el de la optimización de su función de rendimiento.

#### Estrategia de entrenamiento

El procedimiento utilizado para llevar a cabo el proceso de aprendizaje se llama estrategia de entrenamiento o aprendizaje. La estrategia de entrenamiento se aplica a la red neuronal con el fin de obtener el mejor rendimiento posible. El tipo de formación está determinado por la forma en la que el ajuste de los parámetros en la red neuronal tiene lugar.

La función de rendimiento es, en general, una función no lineal de los parámetros. Como consecuencia, no es posible encontrar algoritmos de entrenamiento exactos. En lugar de ello, buscan el óptimo de la función de rendimiento iterativamente, en una sucesión de pasos.

En cada iteración el rendimiento se incrementará mediante el ajuste de los parámetros de red neuronal.

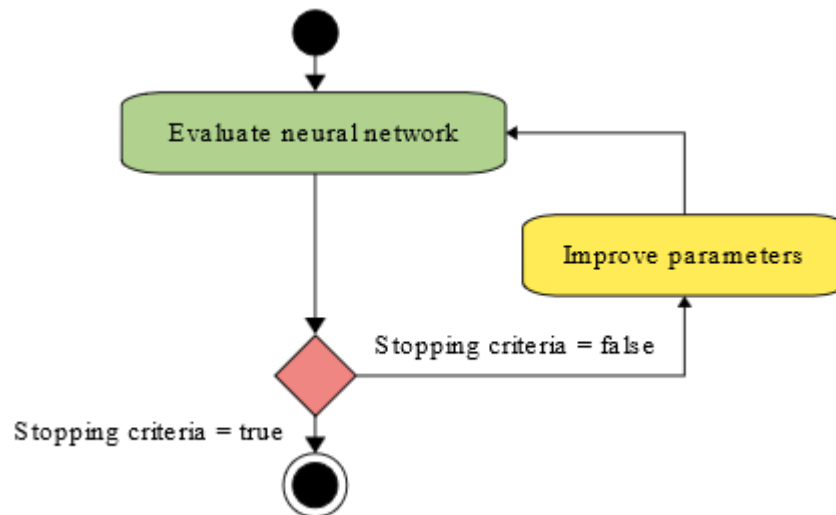
El algoritmo de entrenamiento se detiene cuando una condición especificada se cumple. Algunos criterios de detención utilizados son:

- La red neuronal apenas se modifica en dos iteraciones sucesivas.



- El rendimiento en una iteración es inferior a un valor establecido.
- El rendimiento ha llegado a un valor objetivo.
- El rendimiento consigue un valor óptimo.
- Se alcanza un número máximo de iteraciones.
- El tiempo máximo de cálculo se ha superado.

El siguiente diagrama ilustra el proceso iterativo para el entrenamiento de una red neuronal. **Figura 31.**



**Figura 31. Proceso de entrenamiento.**

Existen muchos y muy diversos algoritmos de entrenamiento para el perceptrón multicapa, que tienen distintas propiedades de convergencia y requisitos de memoria. Algunos de los más usados son el descenso por gradiente o el método de quasi-Newton.

### Análisis de generalización

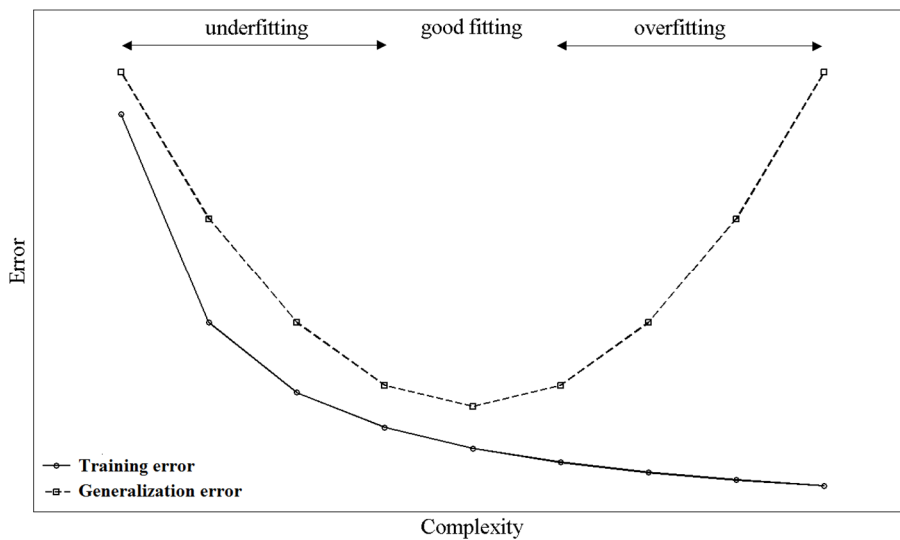
Dos de los problemas más frecuentes durante el diseño de una red neuronal son el subajuste y el sobreajuste de los datos. Estos vienen dados por el aumento del error de generalización por la excesiva simplicidad o complejidad del modelo, respectivamente. La consecuencia es una pérdida de calidad en las predicciones.



El análisis de generalización es el encargado de encontrar las entradas y el número de neuronas en la capa oculta de la red para que el modelo no sea ni demasiado complejo, y produzca sobreajuste, ni demasiado sencillo, y nos encontremos en un caso de subajuste.

Durante el análisis de generalización se entrenan distintas redes neuronales, con varias combinaciones de entradas y varios números de neuronas en la capa oculta. De entre todas ellas, se selecciona aquella que presenta un error menor sobre un conjunto de datos independiente, llamado de generalización. Esta es la red neuronal con mejores capacidades predictivas.

La **Figura 32** ilustra la complejidad que produce un mínimo del error de generalización, que es el que produce un mejor ajuste.



**Figura 32. Mínimo del error de generalización.**



### Análisis de validación

El propósito de la validación es comparar los resultados predichos por la red neuronal y sus respectivos valores en un conjunto de datos independiente. Si el análisis de validación se considera aceptable, la red neuronal puede pasar a la fase de producción.

Para aplicaciones de modelado, el método más estándar de validación es el análisis de regresión lineal. También es frecuente calcular las estadísticas y los histogramas de los errores.

Para aplicaciones de clasificación, el método de validación más estándar consiste en calcular la matriz de confusión. Si el problema de clasificación es binaria (la salida es verdadero o falso), entonces también se calculan la precisión de la clasificación, la tasa de error, la sensibilidad y la especificidad.



## VI RESULTADOS

### 6.1 CONJUNTO DE DATOS

El conjunto de datos contiene la información relevante para crear el modelo de diagnóstico. Está contenido en un Archivo Excel, en el que cada columna representa una variable relacionada con el cáncer de cérvix, y cada fila representa un paciente de la Unidad de Patología Cervical.

El número de variables es 7, que corresponden a las distintas pruebas a cada paciente, y el número de casos es 197, que son los pacientes de los tres últimos años con un diagnóstico definitivo. La siguiente tabla muestra los 10 primeros casos de este conjunto de datos.

El **APÉNDICE 1** contiene el listado total.

Como podemos observar hay algunos valores perdidos, representados por "?".

**Tabla 20. Vista de los primeros casos en el conjunto de datos original.**

EDAD	CITOLOGÍA	HPV	BIOPSIA	P16/KI67	TABACO	DIAGNÓSTICO
60	ASC-US	18	CIN I	?	?	CIN I
22	L-SIL	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
40	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
37	L-SIL	16	CIN I	-	SI	CIN I
31	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	+	SI	NEGATIVO
45	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
28	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
53	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	SI	CIN I
51	NORMAL	16	NEGATIVA	?	?	CIN I
42	NORMAL	16	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO

Las redes neuronales trabajan con valores numéricos. Sin embargo, algunas de las variables de la tabla anterior tienen valores nominales. Por lo cual, el primer paso es asignar valores numéricos a todas las variables nominales.

La variable EDAD es numérica, y por lo tanto no es necesario modificarla.



La variable CITOLOGIA contiene los valores NORMAL, ASC-US, ASC-H, L-SIL, H-SIL y AGC. Esta variable se puede considerar ordinal, ya que sus valores son distintos grados de una misma manifestación, y se pueden ordenar por severidad.

La siguiente tabla muestra los valores numéricos asignados a los resultados de esta prueba.

**Tabla 21. Grados asignados a la variable CITOLOGIA.**

<b>CITOLOGIA</b>	<b>GRADO ASIGNADO</b>
NORMAL	0
ASC-US	1
ASC-H	2
L-SIL	3
H-SIL	4
AGC	5

La variable HPV contiene los valores NEGATIVO, 16, 18, OTROS BAJO RIESGO Y OTROS ALTO RIESGO. Esta variable también se considera como ordinal. Los HPV 16 y 18 representan el mismo riesgo, y este es máximo. La siguiente tabla muestra los valores numéricos asignados a los resultados de esta prueba.

**Tabla 22. Grados asignados a la variable HPV.**

<b>HPV</b>	<b>GRADO ASIGNADO</b>
NEGATIVO	0
OTROS BAJO RIESGO	1
OTROS ALTO RIESGO	2
16	3
18	3

La variable BIOPSIA tiene los valores NO PRECISA, NEGATIVA, CIN I, CIN II-III, CIN III y CARCINOMA. Esta variable también se considera ordinal, y el grado asignado a cada uno de esos valores está representado en la siguiente tabla.





**Tabla 23. Grados asignados a la variable BIOPSIA.**

<b>BIOPSIA</b>	<b>GRADO ASIGNADO</b>
NO PRECISA	0
NEGATIVA	0
CIN I	1
CIN II-III	2,5
CIN III	3
CARCINOMA	4

La variable P16/KI67 es binaria. Al valor "+" se le asigna el número 1 y al valor "-" el número 0, como representa la siguiente tabla.

**Tabla 24. Valores asignados a la variable P16/KI67.**

<b>P16/KI67</b>	<b>VALOR ASIGNADO</b>
+	1
-	0

La variable TABACO es también binaria. Al valor SI se le asigna el número 1 y al valor NO el número 0, como muestra la siguiente tabla

**Tabla 25. Valores asignados a la variable TABACO.**

<b>TABACO</b>	<b>VALOR ASIGNADO</b>
SI	1
NO	0

Por último, la variable DIAGNOSTICO contiene los valores NEGATIVO, CIN I, CIN II, CIN II-III, CIN III, ADENOCARCINOMA Y CA ESCAMOSO. Esta variable es también ordinal, y el grado asignado a cada uno de esos valores viene dado en la siguiente tabla.



**Tabla 26. Grados asignados a la variable DIAGNÓSTICO.**

DIAGNÓSTICO	GRADO ASIGNADO
NEGATIVO	0
CIN I	1
CIN II	2
CIN II-III	2,5
CIN III	3
ADENOCARCINOMA	4
CA ESCAMOSO	4

Una vez asignados valores numéricos a todas las variables ordinales y binarias, ya disponemos de un conjunto de datos listo para ser modelados por una red neuronal.

La siguiente tabla muestra los 10 primeros casos de este conjunto de datos transformado.

El **APÉNDICE 2** contiene el listado total.

Los valores perdidos, representados por "?", no se han eliminado.

**Tabla 27. Vista de los primeros casos en el conjunto de datos numéricos.**

EDAD	CITOLOGÍA	HPV	BIOPSIA	P16/KI67	TABACO	DIAGNÓSTICO
60	1	3	1	?	?	1
22	3	3	2.5	?	?	2.5
40	1	2	2.5	1	?	2.5
37	3	3	1	0	1	1
31	3	2	1	1	1	0
45	1	2	2.5	?	1	2.5
28	1	2	2.5	?	1	2.5
53	0	2	0	?	1	1
51	0	3	0	?	?	1
42	0	3	0	?	?	0

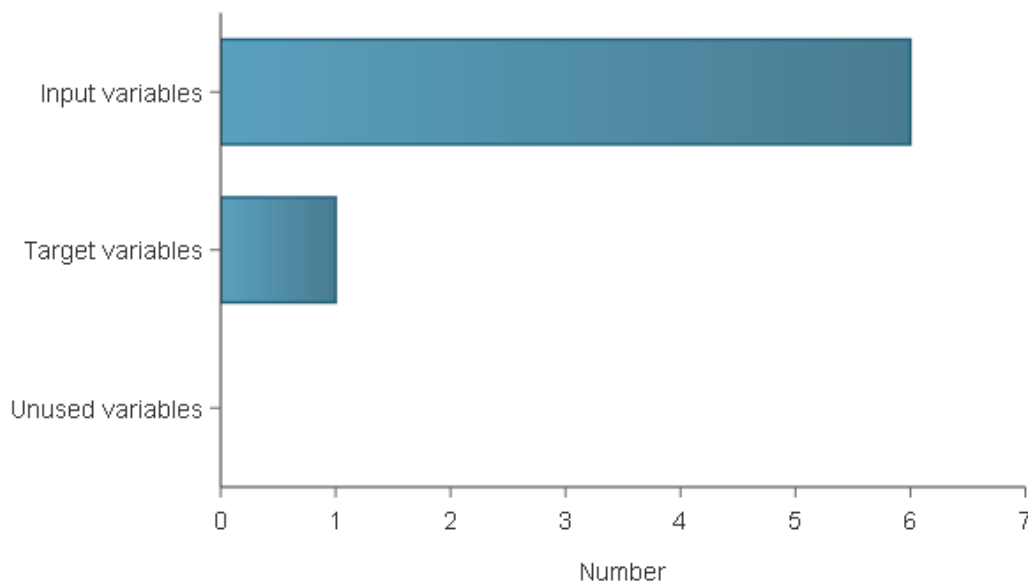


Como antes, tenemos 7 variables, que corresponden a las distintas pruebas a cada paciente, y 197 casos, que son los pacientes de los tres últimos años con un diagnóstico definitivo.

Las variables son de dos tipos:

- Variables de entrada: Son los predictores del modelo (EDAD, CITOLOGÍA, HPV, BIOPSIA, P16/K167 y TABACO).
- Variables objetivo: Son las variables a predecir (DIAGNÓSTICO).

El siguiente gráfico ilustra el uso de las variables. Como vemos, en nuestro conjunto de datos hay 6 variables de entrada y 1 variable objetivo.



**Figura 33. Números de variables de entrada y objetivo en el conjunto de datos.**

Por otro lado, los casos pueden ser de tres tipos:

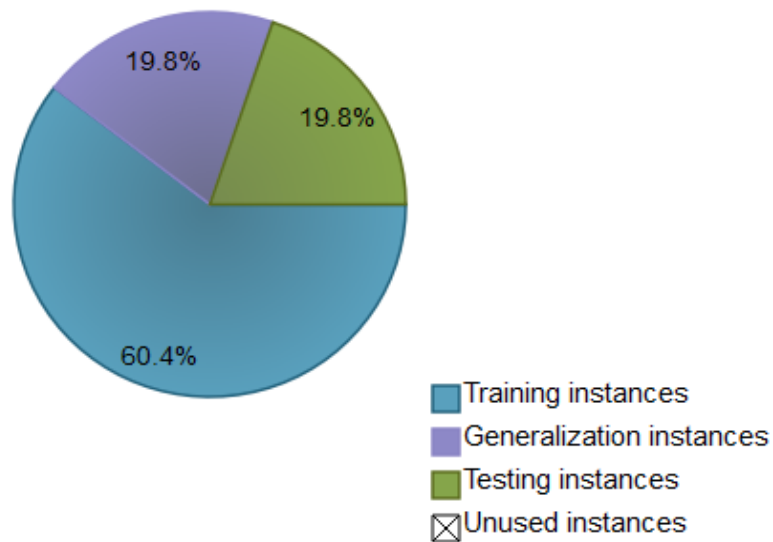
- Casos de entrenamiento, que se usan para construir distintos modelos de diagnóstico, con distintas topologías.
- Casos de generalización, que se usan para seleccionar el modelo de



diagnóstico con mejores capacidades predictivas.

- Casos de prueba, que se usan para validar el funcionamiento del modelo de diagnóstico.

El siguiente gráfico circular detalla los usos de todos los casos en el conjunto de datos. Hay 119 casos de entrenamiento (60.4%), 39 casos de generalización (19.8%) y 39 casos de validación (19.8%).



**Figura 34. Porcentajes de casos usados para el entrenamiento, la generalización y la validación.**

#### Estadísticas de los datos

Las estadísticas básicas aportan una información muy valiosa cuando se diseña un modelo, dado que nos indican cuales son los rangos de todas las variables. La tabla de abajo muestra los mínimos, máximos, medias y desviaciones estándar de todas las variables en nuestro conjunto de datos.



**Tabla 28. Estadísticas básicas de todas las variables.**

	Minimum	Maximum	Mean	Deviation
EDAD	20	68	39.7	9.73
CITOLOGIA	0	5	1.42	1.54
HPV	0	3	2.33	0.907
BIOPSIA	0	4	1.64	1.09
P16/KI67	0	1	0.756	0.335
TABACO	0	1	0.606	0.338
DIAGNOSTICO	0	4	1.66	1.16

Como podemos observar de las estadísticas:

La EDAD media de las pacientes es de 40 años. El valor medio de CITOLOGIA es bajo (entre ASC-US y ASC-H). El valor medio de HPV es alto (entre OTROS ALTO RIESGO y 16-18). El valor medio de biopsia no es ni alto ni bajo (entre CIN I y CIN II). El valor medio de P16/KI67 es muy alto. El valor medio de TABACO es alto. El valor medio de DIAGNOSTICO no es ni alto ni bajo (entre CIN I y CIN II).

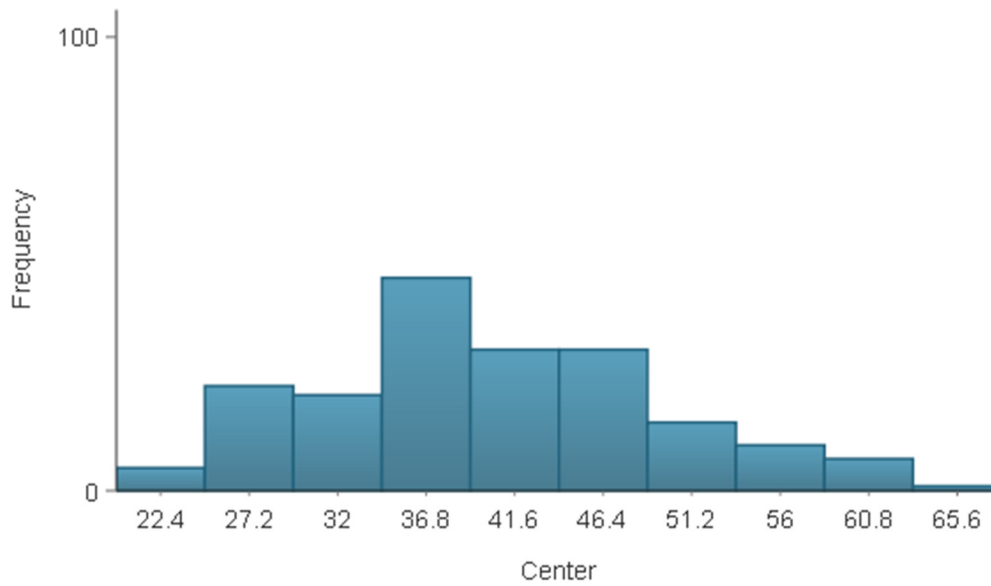
Nótese que el valor medio DIAGNÓSTICO (1.66) es un poco mayor que el valor medio de BIOPSIA (1.64). Esto indica que la evolución media de los pacientes tiende a ser bastante estable, aunque tiende a empeorar.

#### Histogramas de los datos

Los histogramas muestran cómo los datos se distribuyen por todo su rango.

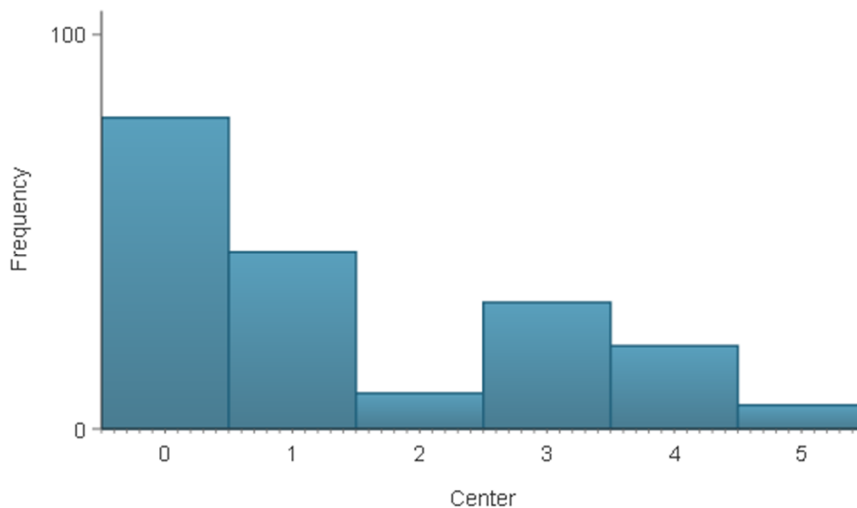
Para el análisis predictivo es aconsejable, en general, una distribución uniforme o Gaussiana de todas las variables. Si los datos se distribuyen de forma muy irregular, entonces el modelo, probablemente, será de mala calidad.

El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable EDAD. La abscisa representa los puntos medios de los rectángulos, y la ordenada sus correspondientes frecuencias. Esta distribución es Gaussiana, y está centrada en 36.8.



**Figura 35. Histograma de la variable EDAD.**

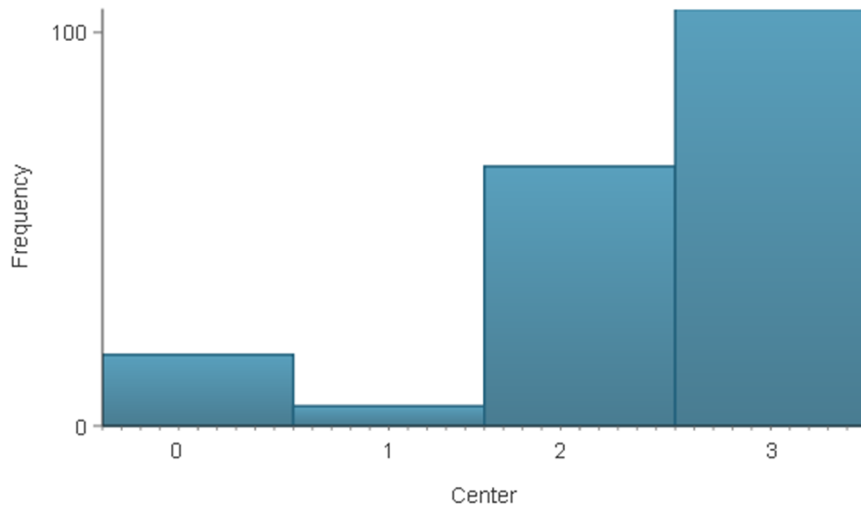
El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable CITOLOGIA. La mayoría de valores corresponden al valor NORMAL. Los valores menos representados son el ASC-H y el AGC.



**Figura 36. Histograma de la variable CITOLOGÍA.**

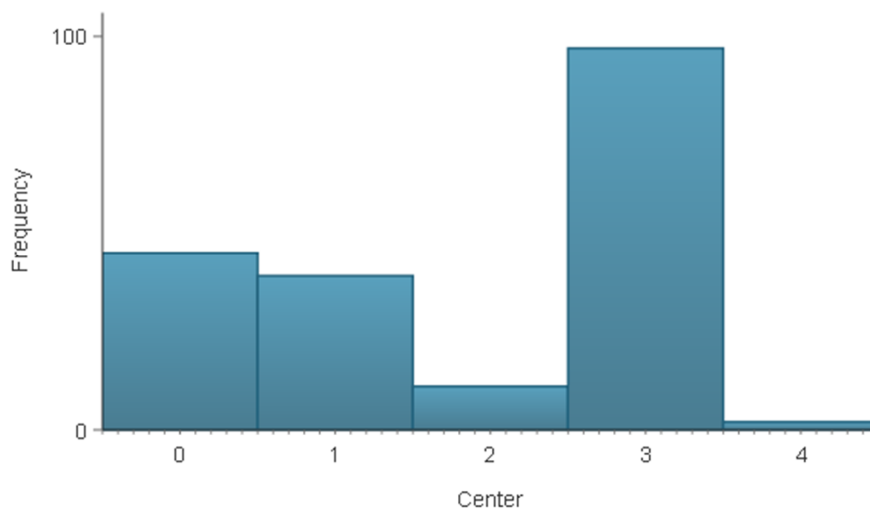


El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable VPH. Aquí la mayoría de casos tienen valores de HPV 16 o 18. Los casos menos representados son OTROS BAJO RIESGO



**Figura 37. Histograma de la variable VPH.**

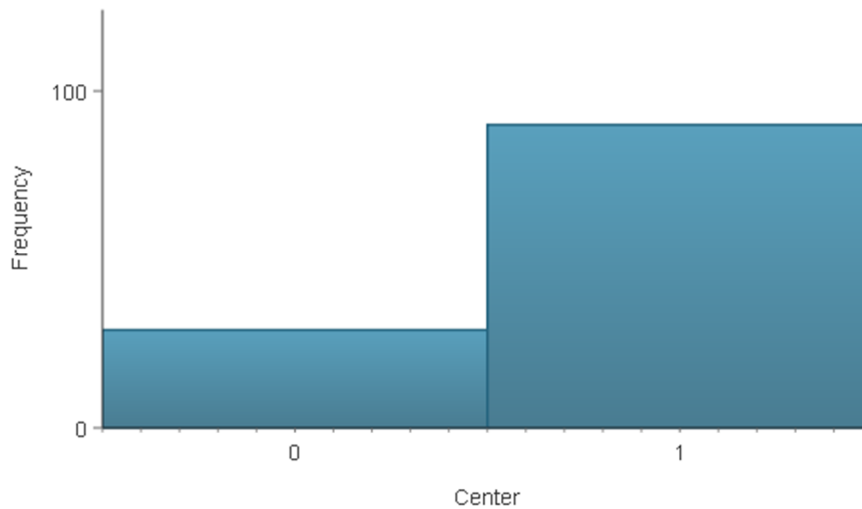
El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable BIOPSIA. Estos datos no tienen una distribución regular. La mayoría de los casos tienen CIN II-III o CIN III, y hay muy pocos casos con valor ADENOCARCINOMA.



**Figura 38. Histograma de la variable BIOPSIA.**

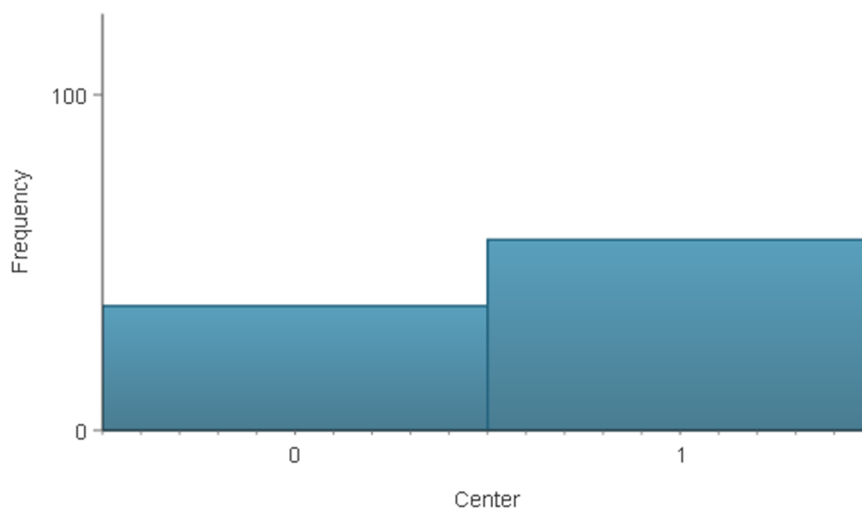


El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable P16\_k167. Como se puede observar, hay muchos más casos positivos que negativos.



**Figura 39. Histograma de la variable P16/KI67.**

El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable TABACO. Como se puede observar, hay más pacientes fumadoras que no fumadoras.

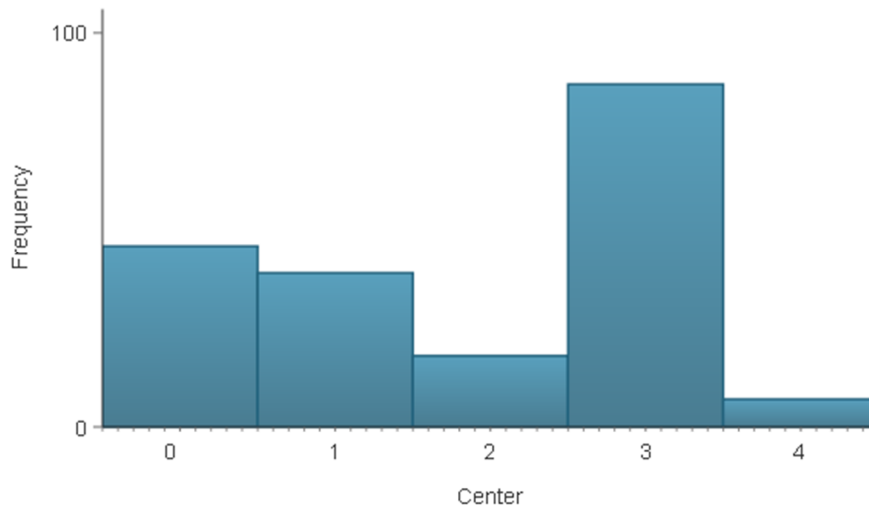


**Figura 40. Histograma de la variable TABACO.**





El siguiente gráfico muestra el histograma para la variable DIAGNÓSTICO. La frecuencia máxima es para casos con CIN II-III o CIN III, y la frecuencia mínima para casos con ADENOCARCINOMA o CARCINOMA ESCAMOSO.



**Figura 41. Histograma de la variable DIAGNÓSTICO.**

La conclusión más importante de todos estos histogramas es que hay pocos datos con las patologías más graves (ADENOCARCINOMA o CARCINOMA ESCAMOSO). Estas patologías son las que precisamente estamos más interesados en predecir.

#### Correlaciones lineales

Podría ser interesante buscar dependencias lineales entre cada una de las variables de entrada y el diagnóstico. Las correlaciones cerca de 1 significan que el diagnóstico tiene una dependencia lineal fuerte con una entrada. Las correlaciones cercanas a 0 significan que no hay una relación lineal entre esa entrada y el diagnóstico. Hay que tener en cuenta que, en general, las variables objetivo dependen de muchas entradas simultáneamente, y que su relación no es lineal.

La siguiente tabla muestra las correlaciones lineales entre todas las variables de entrada y el diagnóstico.



**Tabla 29. Correlaciones lineales entre las variables de entrada y las variables objetivo.**

	DIAGNOSTICO
EDAD	-0.0555
CITOLOGIA	0.117
HPV	0.46
BIOPSIA	0.655
P16/KI67	0.352
TABACO	0.124

Como se puede observar, las correlaciones mínimas son para las variables EDAD y CITOLOGÍA, y las correlaciones máximas son para las variables BIOPSIA y P16/KI67. Estas correlaciones pueden indicarnos la importancia relativa de cada variable en el diagnóstico, aunque hay que ser precavido.



## **6.2 RED NEURONAL**

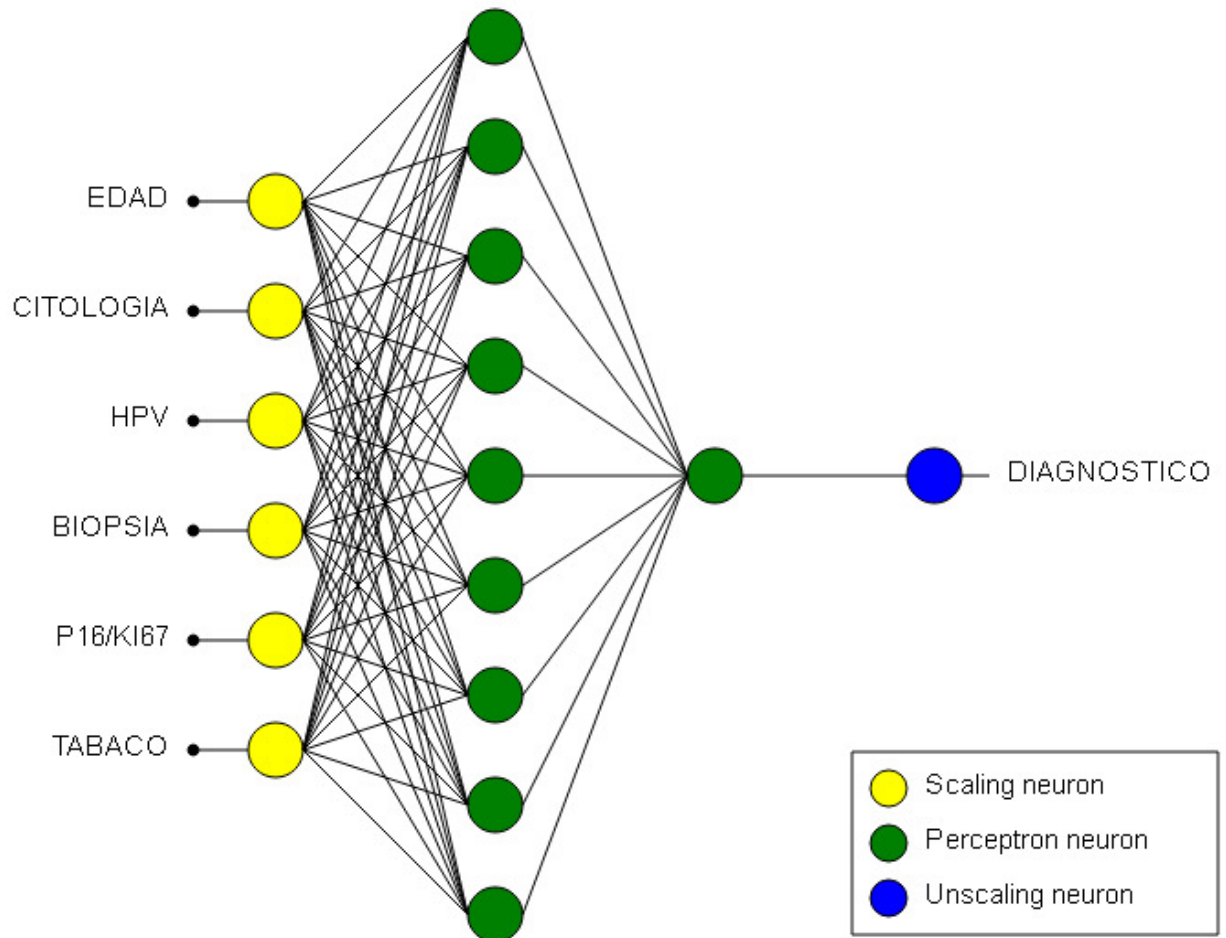
La red neuronal define una función que representa el modelo de diagnóstico. El tipo de red neuronal empleado aquí está basado en perceptrón multicapa, que es ampliamente utilizado debido a sus buenas propiedades de aproximación.

El perceptrón multicapa es extendido con una capa de escalado conectada a las entradas y una capa de desescalado conectada a las salidas. Estas dos capas hacen que la red neuronal trabaje siempre con valores normalizados, produciendo así mejores resultados.

Inicialmente, el número de entradas a la red neuronal es 6 (EDAD, CITOLOGÍA, HPV, BIOPSIA, P16/KI67 y TABACO). El número de salidas es 1 (DIAGNÓSTICO). El estudio de generalización eliminará las variables que no mejoren las capacidades predictivas de la red neuronal.

Por otro lado, la complejidad de esta red neuronal es de 2 capas de perceptrones. La primera capa, o capa oculta, tiene función de activación sigmoïdal. La segunda capa, o capa de salida, tiene función de activación lineal. Inicialmente, el número de neuronas en la capa oculta es 9 aunque el estudio de generalización podrá reducir o aumentar ese número hasta encontrar la complejidad óptima.

A continuación se muestra una representación gráfica de la red neuronal. Como hemos dicho, contiene una capa de escalado, dos capas de perceptrones y una capa de desescalado.



**Figura 42. Red neuronal usada en el estudio.**

La figura de arriba tomará 6 valores de entrada (EDAD, CITOLOGÍA, HPV, BIOPSIA, P167KI67 y TABACO) para producir 1 valor de salida (DIAGNÓSTICO).



### 6.3 FUNCIONAL DE RENDIMIENTO

El funcional de rendimiento principalmente mide el ajuste entre la red neuronal y los datos. Si la red neuronal no se ajusta bien a los datos este tomará valores altos.

En esta aplicación usaremos el error cuadrático normalizado como término objetivo. Este divide la suma de errores al cuadrado entre las salidas de la red neuronal y sus correspondientes objetivos en el conjunto de datos por un coeficiente de normalización. Si el error cuadrático normalizado tiene un valor de unidad entonces la red neuronal está prediciendo los datos 'en la media', mientras que un valor de cero significa una predicción perfecta de los datos.

El funcional de rendimiento también se usa para medir la complejidad de la red neuronal. Si la red neuronal sufre oscilaciones este tomará valores altos.

La norma de parámetros neuronales se usa como término de regularización. Se aplica para controlar la complejidad de la red neuronal reduciendo el valor de los parámetros.

La siguiente tabla resume los términos objetivo y de regularización usados en el funcional de rendimiento.

**Tabla 30. Configuración del funcional de rendimiento.**

<b>Término objetivo:</b>	ERROR CUADÁTICO NORMALIZADO (x1)
<b>Término de regularización:</b>	NORMA DE LOS PARÁMETROS (x0.01)

Los términos objetivo y de regularización de la tabla anterior son muy utilizados en el ámbito de las redes neuronales.



## 6.4 ESTRATEGIA DE ENTRENAMIENTO

El procedimiento que se lleva a cabo para realizar el proceso de aprendizaje se llama estrategia de entrenamiento (o aprendizaje). La estrategia de entrenamiento se aplica a la red neuronal para obtener la mejor representación posible.

El método Quasi-Newton se usa aquí como estrategia de entrenamiento. Se basa en el llamado método de Newton, pero no requiere cálculos de segundas derivadas. En su lugar, el método quasi-Newton aproxima las segundas derivadas usando información de las primeras derivadas.

La siguiente tabla muestra los operadores, parámetros y criterios de parada del método de quasi-Newton usados en este estudio.

**Tabla 31. Parámetros especializados del método de quasi-Newton.**

	Value
Inverse Hessian approximation method	BFGS
Training rate method	BrentMethod
Training rate tolerance	1e-006
Minimum parameters increment norm	0.001
Minimum performance increase	1e-012
Performance goal	1e-012
Gradient norm goal	0.001
Maximum generalization failures	100
Maximum iterations number	15
Maximum time	3600

Nótese que el método de quasi-Newton es unas estrategias de entrenamiento más utilizadas en el campo de las redes neuronales.



## 6.5 ESTUDIO DE GENERALIZACIÓN

Para saber si las capacidades predictivas de una red neuronal son buenas, se hace uso de los datos de generalización. De esta manera, el error de la red neuronal sobre estos datos indica la capacidad que tiene el modelo para predecir futuros casos no incluidos en el conjunto usado para su entrenamiento.

El estudio de generalización busca la red neuronal que tenga topología óptima, probando varios modelos distintos y seleccionando aquel que produce el error de generalización menor.

En este sentido, se han entrenado varias redes neuronales eliminando variables de entrada una a una, y se ha medido el error de generalización. El resultado es que al eliminar la variable TABACO las capacidades predictivas mejoran. Al eliminar cualquier otra variable las capacidades predictivas empeoran.

Por otro lado, se han entrenado varias redes neuronales con diferentes complejidades, midiendo también el error de generalización. El resultado es una complejidad óptima de dos neuronas en la capa oculta.

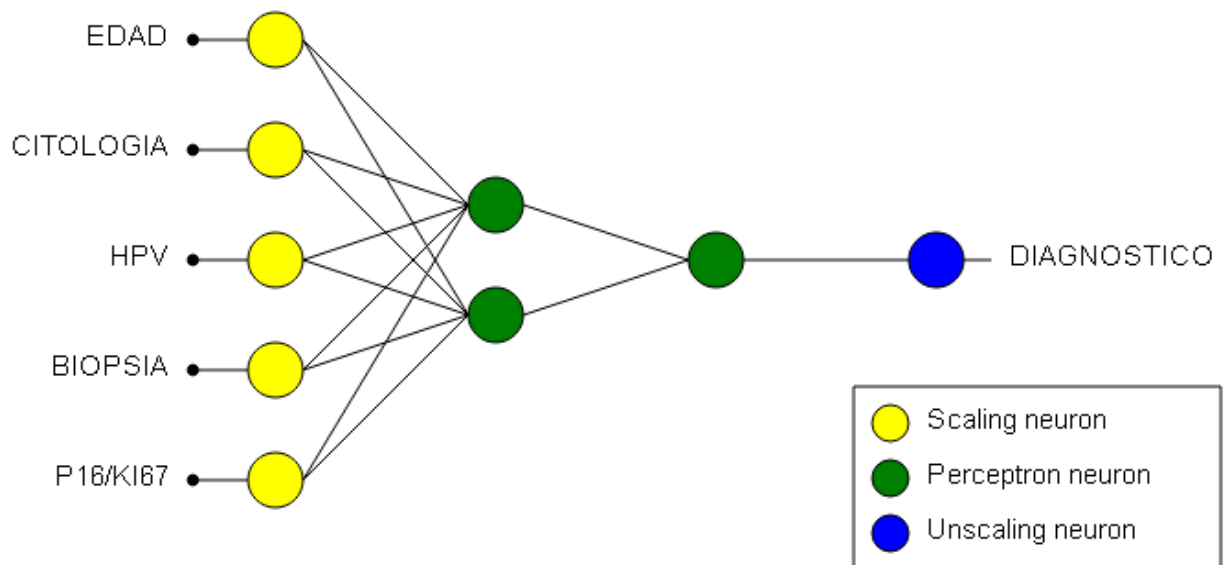
La siguiente tabla muestra los resultados del entrenamiento que han producido un menor error de generalización. Aquí la norma de los parámetros tiene un valor no muy alto (2.19), lo que indica que la red no está sobreajustando los datos. El error de entrenamiento final es pequeño (0.484), lo que indica que la red neuronal está ajustando los datos. El error de generalización es también pequeño (0.557), lo que indica que la red neuronal tiene buenas capacidades predictivas. La norma del gradiente es muy pequeña, lo que indica que el algoritmo de entrenamiento ha llegado al mínimo del error. El número de iteraciones que ha necesitado el algoritmo de entrenamiento es 15, para lo cual ha necesitado 1s de cómputo.



**Tabla 32. Resultados del entrenamiento para la red neuronal con menor error de generalización.**

	Value
Final parameters norm	2.19
Final performance	0.484
Final generalization performance	0.557
Final gradient norm	0.0894
Iterations number	15
Elapsed time	1

La siguiente figura muestra la red neuronal que ha resultado del menor error de generalización. Como vemos, el número de entradas es 5 (EDAD, CITOLOGÍA, HPV, BIOPSIA y P16/KI67), y el número de neuronas en la capa oculta es 2. Esta es la topología óptima para este problema de diagnóstico.



**Figura 43. Red neuronal con menor error de generalización.**





## 6.6 ANÁLISIS DE VALIDACIÓN

El propósito de la validación es comparar los resultados predichos por la red neuronal y sus respectivos valores en un conjunto de datos independiente. Si el análisis de validación se considera aceptable, la red neuronal puede pasar a la fase de producción.

### Regresión lineal

Un método estándar para validar la calidad de un modelo predictivo es realizar un análisis de regresión lineal entre las salidas de la red neuronal y los correspondientes valores objetivo en el conjunto de datos, para un subconjunto independiente de validación.

Este análisis conduce a 3 parámetros. Los primeros dos parámetros,  $a$  y  $b$ , corresponden a la ordenada en el origen y la pendiente de la mejor regresión lineal relacionando salidas y objetivos. El tercer parámetro,  $R^2$ , es el coeficiente de correlación entre las salidas y los objetivos. Si tuviésemos un ajuste perfecto (salidas exactamente igual a objetivos), la ordenada en el origen sería 0, la pendiente sería 1 y el coeficiente de correlación sería también 1.

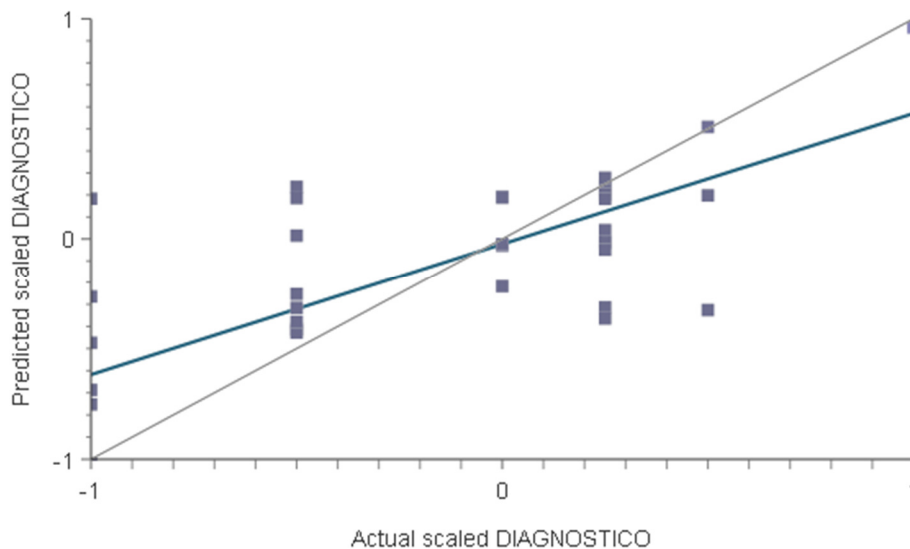
En la siguiente tabla se muestran los parámetros de regresión lineal para nuestro caso de estudio. Como se puede observar, la ordenada en el origen (-0.02) es muy próxima a 0, la pendiente (0.594) es relativamente próxima a 1 y el coeficiente de correlación (0.741) es próximo a 1. Estos tres valores indican que la red neuronal está prediciendo relativamente bien los datos de validación. Sin embargo, estas predicciones son susceptibles de mejora.



**Tabla 31. Parámetros de la regresión lineal.**

	Value
Intercept	-0.0239
Slope	0.594
Correlation	0.741

El siguiente gráfico muestra la regresión lineal entre los valores predichos y sus correspondientes valores reales para la variable DIAGNOSTICO. La línea de color azul indica el mejor ajuste lineal. La línea gris indicaría un ajuste perfecto. Como podemos observar, la tendencia es buena y la dispersión no es muy elevada, aunque también son susceptibles de mejora.



**Figura 44. Gráfico de la regresión lineal.**



### Estadísticas de los errores

Es conveniente explorar los errores cometidos por la red neuronal en cada caso de validación. El error absoluto es la diferencia entre algún objetivo y su correspondiente salida. El error relativo es el error absoluto dividido por el rango de la variable. El error de porcentaje es el error relativo multiplicado por 100.

La siguiente tabla muestra las estadísticas básicas de los errores para los casos de validación. Como podemos observar, la media del error es de 0.5, que es la mitad de un grado en la variable DIAGNÓSTICO. Este es un buen indicador de la calidad de los diagnósticos.

**Tabla 32. Estadísticas básicas de los errores de validación.**

	Minimum	Maximum	Mean	Deviation
Absolute error	0.011	2.37	0.52	0.565
Relative error	0.00275	0.592	0.13	0.141
Percentage error	0.275	59.2	13	14.1

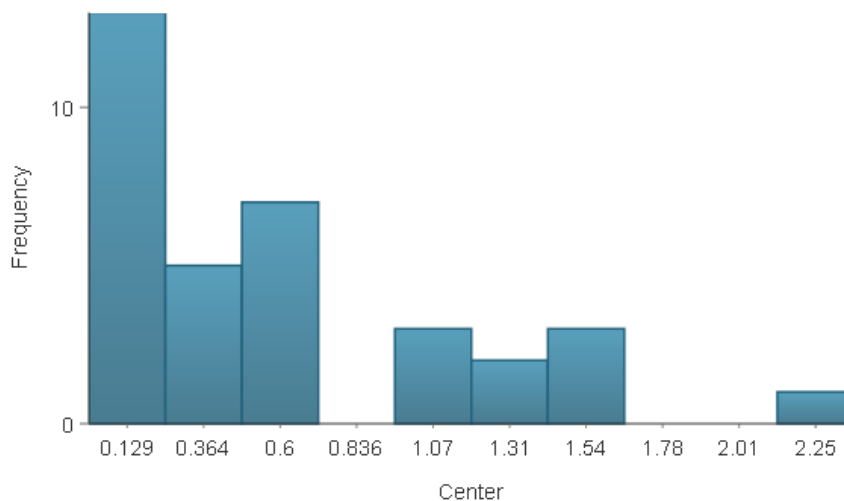
Por otro lado, como se puede observar en la tabla de arriba, hay algunos errores elevados. Es pues necesario estudiar si estos son casos aislados o no.



### Histograma de los errores

El histograma de los errores muestra cómo se distribuyen los errores de la red neuronal en los ejemplos de validación. En general, se espera aquí una distribución normal para cada variable de salida.

El siguiente gráfico representa la distribución de errores para la variable DIAGNÓSTICO. La abscisa representa los puntos medios de los contenedores, y la ordenada sus correspondientes frecuencias. Como se puede observar, la mayoría de errores son pequeños (centrados en 0.129).



**Figura 45. Histograma de los errores de validación.**

Como se puede observar en el histograma anterior, hay 2 casos con errores elevados, aunque estos parecen estar aislados.



### Errores máximos

Es conveniente explorar con más detalle los casos con los errores más elevados, e intentar determinar si estos se deben a errores en la toma de medidas o a la falta de precisión de la red neuronal en esa región.

La siguiente tabla es un listado con los 10 casos de validación en los que la red neuronal está cometiendo los mayores errores.

**Tabla 33. Casos de validación con errores máximos.**

	Index	Error	Instance data
1	10	2.37	42, 0, 3, 0, 0.5, 0.5, 0
2	33	1.65	32, 3, 2, 0, 0.5, 0.5, 0
3	19	1.47	24, 1, 1, 1, 0.5, 0.5, 0
4	18	1.47	48, 3, 0, 0, 0.5, 0.5, 0
5	27	1.37	36, 0, 0, 1.5, 0.5, 0.5, 0
6	13	1.23	42, 5, 2, 2.5, 1, 1, 2.5
7	11	1.13	24, 3, 2, 1, 0, 0.5, 0
8	5	1.05	31, 3, 2, 1, 1, 1, 0
9	37	1.03	52, 1, 2, 2.5, 1, 0.5, 2.5
10	14	0.627	28, 0, 2, 0, 0, 0.5, 0

Como podemos observar, sólo hay un caso con error mayor de 2. A partir del caso 10 los errores se sitúan alrededor de su valor medio.



## 6.7 MODO DE PRODUCCIÓN

Una vez validadas las capacidades predictivas de la red neuronal, esta pasa a ser usada en la unidad de patología cervical como un sistema de ayuda a la toma de decisiones.

La expresión matemática representada por la red neuronal está listada. **Ecuación 4.**

Esta toma como entradas los valores de EDAD, CITOLOGIA, HPV, BIOPSIA y P16/KI67 para producir la salida DIAGNOSTICO.

La información aquí se propaga hacia adelante, por la capa de escalado, las capas de perceptrones y la capa de desescalado.

$$\begin{aligned} \text{scaled\_EDAD} &= 2 * (\text{EDAD} - 20) / (68 - 20) - 1; \\ \text{scaled\_CITOLOGIA} &= 2 * (\text{CITOLOGIA} - 0) / (5 - 0) - 1; \\ \text{scaled\_HPV} &= 2 * (\text{HPV} - 0) / (3 - 0) - 1; \\ \text{scaled\_BIOPSIA} &= 2 * (\text{BIOPSIA} - 0) / (4 - 0) - 1; \\ \text{scaled\_P16/KI67} &= 2 * (\text{P16/KI67} - 0) / (1 - 0) - 1; \\ \\ y_{1\_1} &= \tanh(-0.18546 + 0.154098 * \text{scaled\_EDAD} - 0.0843001 * \text{scaled\_CITOLOGIA} - \\ & 0.326473 * \text{scaled\_HPV} + 1.22038 * \text{scaled\_BIOPSIA} - 0.0590852 * \text{scaled\_P16/KI67}); \\ y_{1\_2} &= \tanh(0.733037 + 0.15708 * \text{scaled\_EDAD} - 0.161476 * \text{scaled\_CITOLOGIA} - \\ & 1.03068 * \text{scaled\_HPV} + 0.104929 * \text{scaled\_BIOPSIA} + 0.0370204 * \text{scaled\_P16/KI67}); \\ \\ \text{scaled\_DIAGNOSTICO} &= (0.309632 + 0.930792 * y_{1\_1} - 0.696463 * y_{1\_2}); \\ \\ \text{DIAGNOSTICO} &= 0.5 * (\text{scaled\_DIAGNOSTICO} + 1.0) * (4 - 0) + 0; \end{aligned}$$

**Ecuación 4. Implementación de la RNA diseñada.**



La siguiente figura nos muestra el uso de la red neuronal para el apoyo en la toma de decisiones dentro del software Neural Designer.

Este consiste en un formulario donde el facultativo introduce los valores correspondientes al paciente que está diagnosticando. Edad de la paciente, resultado citológico, tipo de HPV, resultado de la biopsia cervical y positividad o no para p16.

	Name	Value
1	EDAD	39
2	CITOLOGIA	1
3	HPV	3
4	BIOPSIA	2
5	P16/KI67	1

**Figura 46. Formulario de entrada para el diagnóstico de nuevas pacientes. Software Neuronal Designer. (<http://www.artelnics.com/neural-designer>).**

Una vez introducidos los valores previos, el programa produce una tabla con el diagnóstico calculado para esa paciente como la que muestra la siguiente figura.

**Tabla 34.**

En este caso concreto, la paciente tendría 39 años, citología ASC-US, HPV 16, biopsia CIN II y P16/KI67 positivo.

El diagnóstico estimado por la red neuronal para esa paciente sería 1.95 que se corresponde con un CIN II.



**Tabla 34. Resultados del diagnóstico para una nueva paciente.**

EDAD	CITOLOGIA	HPV	BIOPSIA	P16/K167	DIAGNOSTICO
39	1	3	2	1	1.95415134



EDAD	CITOLOGÍA	HPV	BIOPSIA	P16/K67	DIAGNOSTICO
39	1	3	2	1	CIN II





## **VII DISCUSIÓN**

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo y la investigación en su diagnóstico y tratamiento se ha convertido en un tema de vital importancia para la comunidad científica.

La prevención sigue siendo un reto, y la mejor manera de aumentar la supervivencia de los pacientes es a través de su detección temprana.

Por esta razón, el uso y perfeccionamiento de clasificadores automáticos que den soporte al diagnóstico médico se ha incrementado notablemente en los últimos tiempos, tratando de minimizar los posibles errores producidos por los especialistas, aumentar el número de diagnósticos en un tiempo dado, y su porcentaje de éxito.

La mayoría de estos sistemas están basados en técnicas de inteligencia artificial combinadas con análisis de datos, principalmente: Redes Neuronales Artificiales. Esta técnica permite identificar los factores más relevantes y su concurrencia con la enfermedad para establecer grupos de riesgo bien definidos. De esta forma, un modelo pronóstico se define como la combinación de al menos dos variables independientes que predicen, separadamente, el resultado del paciente (174).

El problema que se plantea frecuentemente en medicina clínica es como llegar a una conclusión sobre el pronóstico de un paciente cuando la situación de éste se presenta con una información clínica compleja ya que los médicos usualmente tomamos decisiones basadas en una simple dicotomización de variables en clasificaciones favorables y desfavorables. (175).



Con la aplicación de Redes Neuronales Artificiales al campo de la patología cervical se pretende, por un lado, construir una red neuronal capaz de predecir la progresión de lesiones cervicales en mujeres derivadas a nuestra unidad, buscando clasificar a aquellas pacientes con buen pronóstico que quizás no precisen de tratamientos quirúrgicos que puedan repercutir en su futura fertilidad y por otra parte, identificar aquellas con mal pronóstico donde sí estaría justificada la realización de determinadas intervenciones y conductas terapéuticas.

Así, en esta tesis se ha realizado una primera línea de investigación creando una RNA como modelo predictivo en una unidad de patología cervical con pacientes derivadas de un screening poblacional. Se han explorado las diferentes posibilidades ofrecidas por ésta para predecir la progresión de una lesión a otra mayor, por ejemplo centrándonos en solo aquellas pacientes que presentan CINII y estudiando su probabilidad de progresión a Carcinoma de Cuello Uterino.

Para ello, en este estudio hemos aplicado el modelo de Perceptrón Multicapa, que es uno de los más usados en el ámbito de la medicina a la hora de resolver problemas de diagnóstico como el que nos interesa. Este se basa en la estimación de unas variables de salida (predictandos) a partir de la presentación de un conjunto de variables de entrada (predictores).

Hemos intentando superar el principal inconveniente que presenta esta tecnología desde un punto de vista estadístico, que es la dificultad en estudiar la importancia de las variables de entrada (características físicas, medidas de laboratorio, factores ambientales,....) en el desarrollo de la enfermedad.

Hemos utilizado como casos a todas las pacientes incluidas en nuestra unidad de patología cervical procedentes de un screening poblacional, durante el periodo de estudio iniciado el 1 de Enero de 2013 hasta el 15 de Junio de 2015, que presentan un diagnóstico completo tras el seguimiento realizado en la Unidad de Patología Cervical.

De estos casos hemos empleado un 60% para los entrenamientos de las redes neuronales candidatas, otro 20% para el estudio de generalización de estas, y



hemos reservado otro 20% de los casos para la validación del modelo predictivo resultante.

Para analizar la progresión de lesiones cervicales hemos usado datos clínico-patológicos (edad de la paciente, citología, hábito tabáquico, infección por VPH...). Después hemos probado diferentes topologías de Perceptrón Multicapa para seleccionar aquella con mejores capacidades de predicción.

En particular, hemos utilizado las siguientes variables como punto de partida en el diseño del algoritmo de predicción:

- Edad: Se observa una frecuencia mínima de lesiones cervicales de alto grado en pacientes de alrededor de 55 años y una frecuencia máxima en el intervalo con punto medio de 39 años.

Muchas mujeres se infectan justo con su primera relación sexual, con una mayor prevalencia en mujeres de menos de 25 años de edad, generalmente a esta edad las infecciones son transitorias y a menudo incluyen múltiples tipos de virus. (176).

Los estudios transversales muestran un segundo pico de infección en mujeres mayores, a una edad próxima en la que la incidencia de cáncer de cérvix es mayor. (177,178).

En nuestro estudio las frecuencias observadas de lesiones cervicales son mayores en el intervalo con media a los 40,3 años.

Observando a su vez que el histograma edad muestra aproximadamente una curva simétrica semejante a la correspondiente a una distribución normal o Gaussiana.

- Citología: Sabemos que la cuarta parte de las pacientes en las que se observan infecciones por VPH muestran cambios citológicos propios de lesiones intraepiteliales de bajo grado (179).



Una lesión de bajo grado (LSIL, CIN 1) regresa sobretodo en mujeres jóvenes y adolescentes. A los doce meses han regresado el 61 % (IC 95%: 53-70) y a los 36 meses el 91 % (IC 95%: 84-99) (180).

No se observan estos datos en los estudios publicados en mujeres de mayor edad, en las que la probabilidad de regresión es menor. (181).

Se han realizado muchos estudios, observando que el riesgo de desarrollar CIN 2-3 o cáncer a partir de lesiones de CIN1 sin tratamiento y confirmadas por biopsia fue del 9 al 16% (182).

Nuestros datos reproducen fielmente lo detectado en la literatura. En el histograma de la citología se observa una distribución centrada en valores bajos.

- VPH: Las determinaciones microbiológicas parecen evidenciar que el aclaramiento de la infección por el VPH precede a la regresión de los cambios citológicos (183) y asimismo la tasa de aclaramiento disminuye con la mayor gravedad de la lesión intraepitelial.

Es difícil de predecir, con sólo una determinación viral, el porcentaje de pacientes con lesiones de bajo grado que presenten riesgo de progresión y que sean candidatas a tratamiento escisional (184).

Algunos autores complementan la determinación de ADN del VPH con el genotipo viral (185), para aumentar la especificidad en predecir las lesiones de bajo grado que podría evolucionar o enmascarar una lesión del alto grado.

En nuestro estudio disponemos de tres subgrupos de variables que conforman la variable VPH. Estos son el subgrupo VPH negativo, el VPH positivo de bajo riesgo, el VPH positivo de alto riesgo sin ser 16 ni 18, y el subgrupo VPH positivo 16 o 18.



Observando el histograma VPH, puede que ante virus de alto riesgo que no sean 16 ni 18, la red neuronal creada no se comporte adecuadamente por la escasez de datos de los que disponemos.

El histograma VPH corresponde a una distribución no normal centrada sobre todo en valores altos.

- Biopsia bajo visión colposcópica: El cuello normal y el cuello patológico muestran unos patrones colposcópicos determinados, y en la mayor parte de las ocasiones hay correlación con la citología e histología.

En la actualidad se entiende la colposcopia como una prueba selectiva, con unas indicaciones precisas, cuyo valor fundamental es la identificación de lesiones, la elección de la mejor toma de biopsia y el tratamiento más preciso de las distintas patologías.

En nuestro estudio hemos valorado la variable biopsia asignándole los valores de 0: (biopsia negativa), 1: (CIN I), 2: (CIN II), 3: (CIN III) y 4: (Carcinoma de cérvix).

El histograma biopsia obtenido se corresponde con una distribución normal más centrada en valores más altos.

- p16-ki67: En patología cervical, son pocas las determinaciones inmunohistoquímicas que pueden ayudar al diagnóstico, principalmente Ki-67 para biopsias y p16 en citologías y biopsias, en concreto el p16INK4a.

Los estudios practicados en muestras citológicas demuestran que p16INK4a es un buen marcador de lesión intraepitelial, e incluso en ASCUS indica la posibilidad de lesión de alto grado. (186).

Los datos recogidos en nuestra unidad de Patología Cervical confirman lo previamente relatado.



En cuanto al histograma p16\_ki67 al ser una distribución binaria se centra en mayor proporción en p16+.

- Tabaco: Las nitrosaminas y el alquitrán, carcinógenos del tabaco, están presentes en la secreción del moco cervical de las mujeres fumadoras (187).

Plummer et al. (188) demostraron de manera consistente la asociación de tabaquismo y cáncer cervical tras una extensa revisión de 10 estudios de casos y controles.

Es uno de los cofactores ambientales más uniformemente identificado, con un aumento del riesgo de progresión de 2-4 veces respecto a las no fumadoras, incluso el cese del tabaco se ha asociado a una disminución del tamaño lesional de la CIN (189).

También se relaciona con el número de cigarrillos consumidos y el número de años fumando (190).

En nuestros datos se ha observado que un 80% de las pacientes en la unidad eran fumadoras.

Por otro lado, los resultados muestran que la variable tabaco no mejora la capacidad predictiva en la red neuronal.

Al tratarse de una distribución binaria el histograma tabaco centra su mayor proporción en mujeres fumadoras.

- Diagnóstico Anatomopatológico: En este caso tras someter a las pacientes a conización cervical obtenemos un resultado para el diagnóstico.

En nuestro estudio, el histograma para la variable diagnóstico muestra una curva simétrica semejante a la correspondiente a una distribución normal.



Debemos fijarnos en el escaso número de casos de cáncer de cérvix, lo cual puede acarrear un problema al disponer de poca información sobre el caso más grave que nos interesaría predecir.

Como se mencionó previamente, el esquema creado para modelizar la relación de las características clínicas estudiadas se basa en el tipo de red neuronal llamado Perceptrón Multicapa. Este computa el conjunto de atributos extraídos del registro del paciente y obtiene como salida una estimación de la progresión a lesión. El Perceptrón Multicapa es la red neuronal utilizada con mayor frecuencia en investigación biomédica.

El modelo creado tiene las siguientes características:

- Su estructura está basada en el mapeo de patrones.
- El tipo de aprendizaje es supervisado.
- La arquitectura tiene múltiples entradas, y una sola salida.
- Presenta varias capas de unidades procesadoras.
- El entrenamiento se realiza mostrando secuencialmente a la red neuronal todos los casos de entrenamiento, parejas vectoriales (una entrada y su salida esperada). Siendo el fin del entrenamiento alcanzar unos valores de los pesos de la red que se correspondan con todo el conjunto del entrenamiento.
- El estudio de generalización selecciona aquellas variables que más influyen en el desarrollo de la enfermedad. También calcula la complejidad óptima, representada por el número de neuronas en la capa oculta.
- El análisis de validación proporciona información objetiva sobre las capacidades predictivas del modelo.

El número final de entradas a nuestra red neuronal es 5, ya que no usamos la entrada tabaco por no mejorar la capacidad predictiva en la red neuronal.

Siendo éstas: edad, citología, hpv, biopsia, p16\_ki67.



El número de neuronas en la capa oculta es 2. Esta es la complejidad con mejores propiedades de generalización en nuestro estudio.

Al disponer de pocos casos clínicos, la red neuronal presentaba inestabilidades, y fue necesario aplicar técnicas de regularización para estabilizarla.

Tras el entrenamiento de la red y validar la eficacia de la predicción utilizaremos la capacidad de las redes neuronales para reconocer las relaciones complejas, que se presentan a la hora de realizar nuestro diagnóstico médico.

Los resultados obtenidos muestran que, después del proceso de aprendizaje, el modelo teórico final propuesto es apropiado para hacer predicciones sobre el grado de desarrollo de la lesión con una tasa de error pequeña.

En la sección de resultados se observa cómo, después del entrenamiento, el error cuadrático normalizado entre los datos y la red neuronal es menor de 0.5. Para este tipo de problemas este es un valor pequeño de error, que nos indica que el modelo está ajustando los datos.

De la misma manera, los resultados del entrenamiento arrojan una norma del gradiente muy próxima a cero, lo que indica que se ha llegado a una situación de mínimo error.

Sobre el análisis de validación, la regresión lineal arroja una ordenada en el origen muy próxima a 0, una pendiente próxima a 1 y un coeficiente de correlación también próximo a 1. Estos datos indican que la red neuronal está prediciendo bien el desarrollo de la enfermedad.

En el análisis de validación también se puede apreciar un error medio en el diagnóstico muy pequeño (13%). Los casos con errores altos son escasos, y pueden deberse a un fallo en la transcripción de la información.





Esto implica que nuestra red neuronal tiene capacidades predictivas. Sin embargo se puede mejorar llegando hasta correlaciones próximas a 1. Lo cual se podría conseguir en primera instancia aumentando el número de datos, prolongando el tiempo de recogida de los mismos.

Otra forma de mejorar los resultados de este estudio sería introduciendo y valorando nuevas variables que puedan influir en el diagnóstico y que no hayamos considerado hasta ahora.

Los resultados de estos análisis permitirán:

1. Individualizar la decisión de realizar una conización cervical.
2. Superar la especificidad de los métodos diagnósticos unimodales, evitando biopsias innecesarias.
3. Asignar a cada paciente una probabilidad de cáncer de cérvix, determinando en qué casos resulta necesario repetir la Biopsia de cérvix, cuando la primera biopsia es negativa.

La gran mayoría de los modelos pronósticos encontrados en la literatura sobre cáncer están destinados a estimar recidivas tumorales o fallecimientos en función de variables significativas y también a predecir su riesgo basándose en determinantes genéticos o de otra naturaleza. Un ejemplo de ellos son los siguientes:

“Un Modelo para la Predicción de Recidiva de Pacientes Operados de Cáncer de Mama basado en Redes Neuronales.” Gómez Ruiz J.A, Jerez Aragonés JM, Muñoz Pérez J, Alba Conejo E. Inteligencia Artificial. Revista Iberoamericana de Inteligencia Artificial, vol4, núm. 11,2000; 39-45. Asociación española para la Inteligencia Artificial. Valencia. España.

“Aplicación de las redes neuronales artificiales para la estratificación de riesgo de mortalidad hospitalaria.” Trujillano J., March J., Badia M. Rodríguez A., Sorribas A. Gaceta sanitaria V. 17 N.6. nov-dic 2003. Barcelona.



“Redes neuronales artificiales para el diagnóstico y la predicción de la supervivencia en el cáncer de colon.” Farid Ahmed E. Department of Radiation Oncology, Leo W Jenkins Cancer Center. *Molecular Cancer*, 2005; 4:29. The Brody School of Medicine at East Carolina University, Greenville, USA.

“Clasificación de cáncer cervico uterino mediante las red neuronal función de base radial de rango tipo M.” Gómez Mayorga M.E., Gallegos Funes F.J., Cruz Santiago R., López Bonilla J.L., *Journal of Vectorial Relativity*. JVR 4 Dec. 2009; 6-10. Mexico.

“Modelo de redes neuronales optimizadas con algoritmos genéticos. Una aplicación para proyecciones sobre pacientes con cáncer hospitalizados en la CCSS.” Bermúdez M., Alonso A., Sancho Chacón J.A., Jun 2013. Costa Rica.

Sin embargo, son muy pocos los que se centran en el diagnóstico en estadíos iniciales de una enfermedad, como ejemplo:

“Sistema para detección de tumores en imágenes gastroscópicas utilizando técnica de encadenamiento difuso de pirámide y redes neuronales.” Volcanes R.A., Lameda C., Lameda O., *Revista Ingeniería UC*. V.15 N.2; 81-87. 2008 Venezuela.

En este artículo se presenta un sistema para detectar tumores en imágenes gastroscópicas, utilizando la técnica de encadenamiento difuso de pirámide para ayudar a identificar tumores gástricos en imágenes y empleando redes neuronales para dotarlo de capacidad para aprender a partir de ejemplos y de generalizar este conocimiento para realizar inferencias a partir de información incompleta.

“Red neuronal artificial para detectar lesiones precancerosas en el cuello uterino” Guerrero J., Rivas J., Linares P., Rodríguez J., *Revista Ingeniería UC*. Vol. 15 N. 1 14-27, 2008. Venezuela.

En este trabajo se propone el uso de una red neuronal artificial para la detección temprana de lesiones precancerosas durante el examen colposcópico.



“Utilidad de las redes neuronales artificiales en la predicción de cáncer de próstata en la biopsia transrectal” Rodríguez Alonso A., Pertega Díaz S., González Blanco A., Pita Fernández S., Suarez Pascual G., Cuerpo Pérez M.A., Actas Urol Esp V. 30 n.1 Ene 2006. Madrid.

El objetivo de este estudio es determinar si el diseño de una red neuronal artificial, formada por variables clínicas, permite predecir el resultado de la biopsia prostática. Se observa que la capacidad predictiva de la red neuronal supera ampliamente la capacidad de los métodos diagnósticos unimodales para predecir el cáncer de próstata.

“Identificador de células en imágenes tomadas de la citología exfoliativa cervicouterina utilizando redes neuronales artificiales.” Mares Silva D.F., Unidad Profesional Interdisciplinaria en Ingeniería y Tecnologías Avanzadas, Jun 2007. Mexico.

Este software utiliza redes neuronales artificiales para procesar una imagen citológica del frotis cervicouterino, buscando cambios en las características de las células que representen peligro de formación de carcinomas, clasificando las células según el tipo de lesión intraepitelial que presentan. Esto proporciona una herramienta de apoyo a la decisión para el diagnóstico de las lesiones cervicouterinas sin tener que examinar la totalidad de células existentes en la imagen original.

El hecho de que haya menos estudios que centren su atención en el diagnóstico, puede deberse a que la creación de un modelo de esta índole precisa de un control exhaustivo que incluye el tamaño de la muestra, los datos ausentes, el análisis estadístico con el manejo adecuado de las variables continuas, la creación de grupos de riesgo y la validación y predicción de los modelos en muestras independientes.

Las Redes Neuronales Artificiales han sido empleadas en varios estudios para predecir el resultado de biopsias anatomopatológicas (mama, próstata, cérvix...) y



aunque en prácticamente todos se muestran como un método eficaz, no siempre suponen una mejoría con respecto a los procedimientos estadísticos estándar.

Sargent (191) realiza una revisión de los principales estudios biomédicos en los que se compara la RNA con los métodos de regresión, tanto logística como de Cox, observando resultados heterogéneos, aunque en los estudios con mayor tamaño muestral, se observa una capacidad predictiva equivalente para ambos métodos.

La aplicación de sistemas de diagnóstico basados en reglas también se ha usado exitosamente en un número de áreas en medicina; se caracterizan por ayudar al humano a realizar tomas de decisiones. Sin embargo, algunos problemas de estos sistemas son:

- Requieren formular reglas de diagnóstico explícitas.
- La mayoría del conocimiento médico permanece implícito.
- Formular el conocimiento implícito en reglas explícitas produce distorsión y pérdida de información.

Además, en medicina la mayoría de las decisiones clínicas se basan en experiencia, inferencia compleja y conocimiento extenso. Por esto construir un sistema experto para diagnóstico usando reglas es una tarea lenta y costosa.

En contraste con los sistemas basados en reglas, las redes neuronales pueden extraer conocimiento experto fácilmente usando datos en bruto.

Además, el aprendizaje por experiencia, tolerancia a fallos e inmunidad al ruido las hace efectivas para estas aplicaciones.

Desde un punto de vista metodológico, se ha constatado que las Redes Neuronales Artificiales son útiles en el estudio de la progresión de lesiones cervicales las cuales están determinadas en la mayoría de casos por multitud de factores conocidos y desconocidos, pudiéndose establecer interacciones complejas entre las variables implicadas.



Por otra parte, las RNA no sólo han sido utilizadas como herramientas de predicción sino también de explicación, pudiéndose cuantificar la contribución de cada variable de entrada sobre el valor predicho por la red neuronal.

Este estudio realizado dentro de nuestras posibilidades de investigación clínica se centra en el diagnóstico en lesiones pre-invasivas buscando un modelo predictivo ajustado a las pacientes de nuestra unidad de patología cervical.

Se precisa continuar con la línea de investigación en este sentido para poder ahondar más sobre el CIN II y su posibilidad de diagnóstico de progresión para así evitar el tratamiento quirúrgico innecesario.

Como ya se ha comentado, el conjunto de datos usados en esta tesis es pequeño, por lo que un estudio más ambicioso con pacientes de distintos hospitales mejoraría mucho nuestro conocimiento sobre la evolución de las lesiones cervicales.



## **VIII CONCLUSIONES**

En relación a los resultados obtenidos y siempre teniendo en cuenta las limitaciones de un estudio de ésta índole formularemos como conclusiones finales las siguientes:

1. Las características demográficas y epidemiológicas de las mujeres participantes en el programa de cribado de cáncer de cuello uterino del Área Sanitaria de Palencia, son semejantes a las identificadas en el contexto nacional y regional:
  - Mujeres residentes en Palencia
  - De 25 a 64 años de edad
  - Con relaciones sexuales
  - Sin sintomatología ginecológica
2. Al aplicar una red neuronal artificial en la unidad de patología cervical en base a un programa de cribado de cáncer de cuello uterino poblacional nos permite la identificación de variables relevantes para la clasificación de las mujeres participantes que se encuentran ya en nuestra unidad.
3. En nuestro estudio el modelo de red neuronal aplicado es el de Perceptrón Multicapa, por ser el que mejor se adapta a nuestras necesidades diagnósticas. Este tipo de red neuronal es ampliamente utilizado en el campo de la medicina.
4. En el seguimiento de lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL), la utilización de la Red Neuronal creada para nuestra unidad de Patología Cervical es un eficaz predictor en seleccionar aquellas lesiones que evolucionarían hacia una lesión de alto grado, y evita que estas pasen desapercibidas.
5. A la hora de elegir sólo aquellas pacientes con CIN II, y estudiar su probabilidad de desarrollo a carcinoma de cérvix, encontramos el fallo de la falta de datos existentes a día de hoy en la unidad.



6. La interacción de factores de riesgo evaluados, hace eficiente el modelo de Redes Neuronales propuesto, y nos ayuda a identificar a las mujeres participantes en el programa de cribado en grupos de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino.
7. La efectividad del modelo Perceptrón Multicapa parece facilitar el diseño de programas de seguimiento en función del perfil de riesgo propio de las mujeres participantes ya clasificadas y seguidas en una unidad de Patología cervical.
8. En función de los resultados observados, el empleo de la Red Neuronal no optimizaría aún las intervenciones realizadas sobre las pacientes participantes en nuestra unidad tanto en el seguimiento como quirúrgicamente hablando, disminuyendo intervenciones innecesarias, ya que hace falta un aumento de la información, precisión y disminución del error a expensas de aumentar el número de casos.
9. Con respecto a lo observado en nuestro estudio podemos afirmar que en general: "Las redes neuronales artificiales permiten plantear seguimientos clínicos a la carta en función de predictores relevantes mejorando la calidad de la investigación, minimizando las acciones clínicas sobre las enfermas y optimizando la gestión de los recursos". Pero en nuestro caso concreto debemos seguir implementando su información, aumentando el número de datos e introduciendo y valorando más variables que puedan influir en el diagnóstico final.
10. Las Redes Neuronales Artificiales se muestran como una herramienta potente para el análisis del conjunto de datos donde hay relaciones no lineales entre los datos a estudio y la información a ser predecida.



## IX APÉNDICES

### APÉNDICE 1. CONJUNTO DE DATOS ORIGINAL

CASOS	EDAD	CITOLOGÍA	HPV	BIOPSIA	P16/KI67	TABACO	DIAGNÓSTICO
1	60	ASC-US	18	CIN I	?	?	CIN I
2	22	L-SIL	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
3	40	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
4	37	L-SIL	16	CIN I	-	SI	CIN I
5	31	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	+	SI	NEGATIVO
6	45	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
7	28	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
8	53	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	SI	CIN I
9	51	NORMAL	16	NEGATIVA	?	?	CIN I
10	42	NORMAL	16	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
11	24	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	-	?	NEGATIVO
12	36	L-SIL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
13	42	AGC	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
14	28	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	-	?	NEGATIVO
15	45	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	-	?	CIN II-III
16	33	AGC	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
17	36	NORMAL	16	CIN II-III	?	NO	CIN II-III
18	48	L-SIL	NEGATIVO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
19	24	ASC-US	OTROS BAJO RIESGO	CIN I	?	?	NEGATIVO
20	48	L-SIL	16	CIN I	+	?	CIN I
21	20	ASC-US	?	?	?	?	NEGATIVO
22	26	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	-	?	NEGATIVO
23	26	L-SIL	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
24	23	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
25	33	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
26	29	H-SIL	16	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
27	36	NORMAL	NEGATIVO	?	?	?	NEGATIVO
28	21	L-SIL	OTROS BAJO RIESGO	NO PRECISA	?	NO	NEGATIVO
29	42	H-SIL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
30	33	H-SIL	16	CIN II-III	+	NO	CIN II-III
31	35	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	-	?	NEGATIVO
32	24	ASC-US	NEGATIVO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
33	32	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
34	41	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
35	37	NORMAL	16	CIN I	?	SI	CIN II-III



**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



36	32		16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
37	52	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
38	53	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NO PRECISA	?	?	CIN I
39	26	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	?	CIN II-III
40	30	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN I
41	38	H-SIL	16	CIN II-III	?	NO	CIN II-III
42	43	H-SIL	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
43	29	ASC-US	16	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
44	43	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	+	?	CIN I
45	32	NORMAL	18	NEGATIVA	-	SI	CIN II-III
46	42	NORMAL	16	CIN II-III	?	?	CIN I
47	21	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
48	36	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	NEGATIVO
49	42	NORMAL	16	CIN II-III	+	NO	CA ESCAMOSO
50	48	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	SI	CIN I
51	60	NORMAL	16	CIN I	?	SI	CIN II-III
52	27	ASC-US	NEGATIVO	CIN II-III	+	?	CIN I
53	61	ASC-US	NEGATIVO	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
54	51	ASC-US	NEGATIVO	NEGATIVA	-	?	NEGATIVO
55	28	NORMAL	16	NEGATIVA	+	?	CIN II-III
56	50	NORMAL	16	NEGATIVA	-	SI	NEGATIVO
57	41	H-SIL	16	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
58	39	ASC-US	NEGATIVO	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
59	39	H-SIL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
60	39	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	NO	CIN I
61	33	ASC-US	NEGATIVO	CIN I	-	SI	CIN I
62	32	ASC-US	OTROS BAJO RIESGO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
63	38	ASC-US	16	CIN II-III	+	NO	CIN II-III
64	28	ASC-US	NEGATIVO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
65	26	AGC	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	?	CIN II-III
66	47	ASC-US	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
67	61	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	-	NO	NEGATIVO
68	47	NORMAL	16	CIN I	-	?	NEGATIVO
69	29	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
70	37	NORMAL	18	CIN II-III	+	?	CIN I
71	42	NORMAL	16	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
72	47	ASC-US	16	CIN I	-	?	CIN I
73	31	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
74	27	H-SIL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
75	42	ASC-US	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
76	26	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
77	26	L-SIL	OTROS BAJO RIESGO	CIN I	?	NO	NEGATIVO

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



78	37	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	SI	NEGATIVO
79	54	NORMAL	16	CIN I	-	?	CIN I
80	27	ASC-US	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
81	44	NORMAL	16	NEGATIVA	-	SI	CA ESCAMOSO
82	38	NORMAL	18	CIN I	?	SI	CIN II-III
83	58	AGC	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
84	44	ASC-US	16	NEGATIVA	+	SI	CIN II-III
85	43	NORMAL	16	CIN II-III	?	SI	CIN II-III
86	43	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	-	?	CIN I
87	27	ASC-US	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
88	44	NORMAL	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
89	47	ASC-US	16	CIN I	-	?	CIN I
90	53	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
91	35	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
92	40	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
93	21	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
94	58	NORMAL	16	CIN I	+	SI	CIN II-III
95	35	NORMAL	16	CIN I	?	?	NEGATIVO
96	43	H-SIL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
97	38	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
98	39	H-SIL	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
99	38	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
100	50	NORMAL	16	CIN I	-	?	NEGATIVO
101	26	ASC-H	16	CIN II-III	+	NO	CIN II-III
102	46	L-SIL	16	CIN II-III	+	?	CIN I
103	41	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	NEGATIVO
104	47	?	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	-	?	NEGATIVO
105	37	ASC-H	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	?	CIN II-III
106	54	NORMAL	16	NEGATIVA	?	NO	CIN I
107	61	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	?	?	CIN II-III
108	32	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	SI	CIN I
109	47	NORMAL	16	CIN II-III	?	?	CIN I
110	56	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	-	NO	CIN I
111	37	ASC-H	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
112	44	ASC-US	NEGATIVO	NEGATIVA	-	?	NEGATIVO
113	26	ASC-US	?	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
114	39	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN I
115	40	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NO PRECISA	?	SI	NEGATIVO
116	37	NORMAL	18	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
117	48	NORMAL	16	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
118	41	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	NEGATIVO
119	51	NORMAL	16	NEGATIVA	?	?	CIN I

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



120	38	ASC-US	16	CIN I	?	NO	ADENOCARCINOMA
121	48	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	NO	CIN II-III
122	49	NORMAL	16	NEGATIVA	?	NO	NEGATIVO
123	43	NORMAL	16	CIN II-III	+	SI	CIN II
124	37	NORMAL	16	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
125	34	ASC-H	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
126	34	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	+	NO	NEGATIVO
127	39	H-SIL	NEGATIVO	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
128	37	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	?	NO	CIN II-III
129	61	NORMAL	16	CIN I	?	NO	CIN I
130	55	?	16	CIN I	-	NO	CIN I
131	36	NORMAL	16	CIN I	+	SI	CIN II
132	49	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	NO	CIN I
133	55	NORMAL	18	NEGATIVA	?	SI	CIN I
134	48	L-SIL	16	CIN I	?	?	CIN I
135	50	ASC-US	16	CIN I	-	?	CIN II
136	46	L-SIL	16	CIN II-III	+	SI	CIN III
137	46	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	-	?	CIN II
138	39	L-SIL	16	CIN I	-	SI	CIN III
139	45	ASC-H	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	NO	CIN II
140	32	?	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
141	43	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II
142	38	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	CIN I
143	33	NORMAL	16	NO PRECISA	?	NO	NEGATIVO
144	40	NORMAL	16	ADENOCARCINOMA	-	?	ADENOCARCINOMA
145	35	NORMAL	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
146	41	NORMAL	16	CIN II-III	+	SI	CIN II
147	56	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	?	?	NEGATIVO
148	44	NORMAL	16	CIN I	-	?	CIN II-III
149	42	ASC-US	16	CIN II	-	NO	CIN II
150	44	ASC-US	NEGATIVO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
151	27	L-SIL	NEGATIVO	CIN II	+	?	CIN I
152	32	ASC-US	16	CIN II-III	?	?	CIN II-III
153	24	NORMAL	16	CIN II	+	SI	CIN II
154	49	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
155	43	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	NO	CIN II-III
156	41	H-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
157	58	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	?	SI	CIN I
158	39	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	?	CIN II-III
159	48	AGC	NEGATIVO	NEGATIVA	?	?	NEGATIVO
160	44	ASC-H	16	CIN II-III	+	?	CIN II-III
161	40	H-SIL	16	CIN III	+	?	CIN III

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



162	45	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN I	?	SI	CIN I
163	35	NORMAL	18	CIN I	?	SI	NEGATIVO
164	36	?	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II
165	46	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN III	+	SI	CIN III
166	32	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	SI	CIN II-III
167	48	AGC	NEGATIVO	NEGATIVA	?	NO	NEGATIVO
168	62	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	NEGATIVA	?	?	CIN II
169	42	NORMAL	16	CIN II-III	+	SI	CIN I
170	40	NORMAL	16	CIN II-III	+	SI	CIN II
171	35	H-SIL	16	CIN III	+	SI	CIN III
172	36	ASC-H	16	CIN III	+	NO	CIN III
173	37	ASC-US	16	CIN II	+	SI	CIN II
174	68	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	?	?	SI	CIN III
175	39	ASC-US	OTROS ALTO RIESGO	CIN II-III	+	NO	CIN I
176	53	NORMAL	16	CIN II	?	?	CIN I
177	46	ASC-US	NEGATIVO	NO PRECISA	?	?	NEGATIVO
178	35	NORMAL	16	CIN II	+	SI	CIN I
179	35	NORMAL	16	CIN I	+	NO	CIN II
180	36	ASC-US	16	NEGATIVA	?	SI	CIN III
181	29	L-SIL	16	CIN III	+	NO	CIN III
182	43	ASC-H	16	CIN III	+	SI	CIN III
183	54	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II	-	NO	CIN II
184	36	L-SIL	16	ADENOCARCINOMA	+	NO	ADENOCARCINOMA
185	45	ASC-US	16	CIN III	+	?	CA ESCAMOSO
186	23	L-SIL	OTROS ALTO RIESGO	CIN III	+	SI	CIN III
187	31	H-SIL	NEGATIVO	CIN II	?	NO	CIN III
188	29	ASC-US	16	CIN I	+	SI	CIN II
189	36	NORMAL	16	CIN III	+	SI	CIN III
190	39	NORMAL	OTROS ALTO RIESGO	CIN II	+	?	CIN II
191	25	NORMAL	16	CIN III	?	SI	CIN III
192	31	L-SIL	16	CIN II	+	NO	CIN I
193	39	NORMAL	16	CIN III	+	?	CIN III
194	50	ASC-US	NEGATIVO	NO PRECISA	?	NO	NEGATIVO
195	41	ASC-H	16	CIN III	?	NO	ADENOCARCINOMA
196	32	NORMAL	16	CIN II	+	NO	CIN II
197	39	NORMAL	OTROS BAJO RIESGO	NO PRECISA	?	NO	NEGATIVO



## APÉNDICE 2. CONJUNTO DE DATOS NUMÉRICOS

CASOS	EDAD	CITOLÓGÍA	HPV	BIOPSIA	P16/KI67	TABACO	DIAGNÓSTICO
1	60	1	3	1	?	?	1
2	22	3	3	2.5	?	?	2.5
3	40	1	2	2.5	1	?	2.5
4	37	3	3	1	0	1	1
5	31	3	2	1	1	1	0
6	45	1	2	2.5	?	1	2.5
7	28	1	2	2.5	?	1	2.5
8	53	0	2	0	?	1	1
9	51	0	3	0	?	?	1
10	42	0	3	0	?	?	0
11	24	3	2	1	0	?	0
12	36	3	3	2.5	1	?	2.5
13	42	5	2	2.5	1	1	2.5
14	28	0	2	0	0	?	0
15	45	3	2	0	0	?	2.5
16	33	5	2	2.5	1	?	2.5
17	36	0	3	2.5	?	0	2.5
18	48	3	0	0	?	?	0
19	24	1	1	1	?	?	0
20	48	3	3	1	1	?	1
21	20	1	?	?	?	?	0
22	26	0	2	0	0	?	0
23	26	3	3	2.5	?	?	2.5
24	23	0	2	0	?	?	0
25	33	3	2	2.5	1	?	2.5
26	29	4	3	2.5	?	1	2.5
27	36	0	0	?	?	?	0
28	21	3	1	0	?	0	0
29	42	4	3	2.5	1	?	2.5
30	33	4	3	2.5	1	0	2.5
31	35	0	2	1	0	?	0
32	24	1	0	0	?	?	0
33	32	3	2	0	?	?	0
34	41	0	3	2.5	1	?	2.5
35	37	0	3	1	?	1	2.5
36	32	?	3	2.5	1	?	2.5
37	52	1	2	2.5	1	?	2.5
38	53	0	2	0	?	?	1

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



39	26	3	2	2.5	?	?	2.5
40	30	1	2	2.5	1	?	1
41	38	4	3	2.5	?	0	2.5
42	43	4	3	2.5	?	?	2.5
43	29	1	3	2.5	?	1	2.5
44	43	0	2	1	1	?	1
45	32	0	3	0	0	1	2.5
46	42	0	3	2.5	?	?	1
47	21	1	2	2.5	1	?	2.5
48	36	0	3	2.5	1	?	0
49	42	0	3	2.5	1	0	4
50	48	4	2	0	?	1	1
51	60	0	3	1	?	1	2.5
52	27	1	0	2.5	1	?	1
53	61	1	0	0	?	?	0
54	51	1	0	0	0	?	0
55	28	0	3	0	1	?	2.5
56	50	0	3	0	0	1	0
57	41	4	3	2.5	?	1	2.5
58	39	1	0	2.5	1	1	2.5
59	39	4	3	2.5	1	?	2.5
60	39	0	2	2.5	1	0	1
61	33	1	0	1	0	1	1
62	32	1	1	0	?	?	0
63	38	1	3	2.5	1	0	2.5
64	28	1	0	0	?	?	0
65	26	5	2	2.5	?	?	2.5
66	47	1	3	2.5	1	?	2.5
67	61	0	2	0	0	0	0
68	47	0	3	1	0	?	0
69	29	1	2	2.5	1	?	2.5
70	37	0	3	2.5	1	?	1
71	42	0	3	0	?	?	0
72	47	1	3	1	0	?	1
73	31	3	2	2.5	1	1	2.5
74	27	4	3	2.5	1	?	2.5
75	42	1	3	2.5	?	?	2.5
76	26	4	2	2.5	1	?	2.5
77	26	3	1	1	?	0	0
78	37	3	2	0	?	1	0
79	54	0	3	1	0	?	1
80	27	1	3	2.5	1	?	2.5

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



81	44	0	3	0	0	1	4
82	38	0	3	1	?	1	2.5
83	58	5	3	2.5	1	?	2.5
84	44	1	3	0	1	1	2.5
85	43	0	3	2.5	?	1	2.5
86	43	0	2	1	0	?	1
87	27	1	3	2.5	?	?	2.5
88	44	0	3	2.5	?	?	2.5
89	47	1	3	1	0	?	1
90	53	0	3	2.5	1	?	2.5
91	35	0	3	2.5	1	?	2.5
92	40	0	3	2.5	1	?	2.5
93	21	3	2	0	?	?	0
94	58	0	3	1	1	1	2.5
95	35	0	3	1	?	?	0
96	43	4	3	2.5	1	?	2.5
97	38	4	2	2.5	1	?	2.5
98	39	4	3	2.5	?	?	2.5
99	38	1	2	2.5	1	1	2.5
100	50	0	3	1	0	?	0
101	26	2	3	2.5	1	0	2.5
102	46	3	3	2.5	1	?	1
103	41	4	2	2.5	1	?	0
104	47	?	2	1	0	?	0
105	37	2	2	2.5	?	?	2.5
106	54	0	3	0	?	0	1
107	61	3	2	1	?	?	2.5
108	32	0	2	0	?	1	1
109	47	0	3	2.5	?	?	1
110	56	0	2	1	0	0	1
111	37	2	2	2.5	1	?	2.5
112	44	1	0	0	0	?	0
113	26	1	?	0	?	?	0
114	39	3	2	2.5	1	1	1
115	40	0	2	0	?	1	0
116	37	0	3	2.5	1	1	2.5
117	48	0	3	2.5	1	1	2.5
118	41	4	2	2.5	1	?	0
119	51	0	3	0	?	?	1
120	38	1	3	1	?	0	4
121	48	0	2	2.5	1	0	2.5
122	49	0	3	0	?	0	0

**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



123	43	0	3	2.5	1	1	2
124	37	0	3	2.5	1	1	2.5
125	34	2	3	2.5	?	?	2.5
126	34	4	2	1	1	0	0
127	39	4	0	0	?	?	0
128	37	0	2	2.5	?	0	2.5
129	61	0	3	1	?	0	1
130	55	?	3	1	0	0	1
131	36	0	3	1	1	1	2
132	49	0	2	2.5	1	0	1
133	55	0	3	0	?	1	1
134	48	3	3	1	?	?	1
135	50	1	3	1	0	?	2
136	46	3	3	2.5	1	1	3
137	46	3	2	0	0	?	2
138	39	3	3	1	0	1	3
139	45	2	2	2.5	1	0	2
140	32	?	3	2.5	1	?	2.5
141	43	3	2	2.5	1	1	2
142	38	0	3	2.5	1	?	1
143	33	0	3	0	?	0	0
144	40	0	3	4	0	?	4
145	35	0	3	2.5	1	?	2.5
146	41	0	3	2.5	1	1	2
147	56	0	2	1	?	?	0
148	44	0	3	1	0	?	2.5
149	42	1	3	2	0	0	2
150	44	1	0	0	?	?	0
151	27	3	0	2	1	?	1
152	32	1	3	2.5	?	?	2.5
153	24	0	3	2	1	1	2
154	49	0	2	2.5	1	?	2.5
155	43	0	2	2.5	1	0	2.5
156	41	4	2	2.5	1	1	2.5
157	58	0	2	1	?	1	1
158	39	1	2	2.5	1	?	2.5
159	48	5	0	0	?	?	0
160	44	2	3	2.5	1	?	2.5
161	40	4	3	3	1	?	3
162	45	1	2	1	?	1	1
163	35	0	3	1	?	1	0
164	36	?	2	2.5	1	1	2



**RED NEURONAL ARTIFICIAL COMO MODELO  
PREDICTIVO EN UNA UNIDAD DE PATOLOGIA CERVICAL**



165	46	0	2	3	1	1	3
166	32	3	2	2.5	1	1	2.5
167	48	5	0	0	?	0	0
168	62	0	2	0	?	?	2
169	42	0	3	2.5	1	1	1
170	40	0	3	2.5	1	1	2
171	35	4	3	3	1	1	3
172	36	2	3	3	1	0	3
173	37	1	3	2	1	1	2
174	68	1	2	?	?	1	3
175	39	1	2	2.5	1	0	1
176	53	0	3	2	?	?	1
177	46	1	0	0	?	?	0
178	35	0	3	2	1	1	1
179	35	0	3	1	1	0	2
180	36	1	3	0	?	1	3
181	29	3	3	3	1	0	3
182	43	2	3	3	1	1	3
183	54	3	2	2	0	0	2
184	36	3	3	4	1	0	4
185	45	1	3	3	1	?	4
186	23	3	2	3	1	1	3
187	31	4	0	2	?	0	3
188	29	1	3	1	1	1	2
189	36	0	3	3	1	1	3
190	39	0	2	2	1	?	2
191	25	0	3	3	?	1	3
192	31	3	3	2	1	0	1
193	39	0	3	3	1	?	3
194	50	1	0	0	?	0	0
195	41	2	3	3	?	0	4
196	32	0	3	2	1	0	2
197	39	0	1	0	?	0	0



## X BIBLIOGRAFÍA

1. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997; 8:755-63.
2. Datta SD, Saraiya M. Cervical cancer screening among women who attend sexually transmitted diseases (STD) clinics: background paper for 2010 STD Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (Suppl 3):153-9.
3. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008; 5:132.
4. Anttila A, Von Karsa L, Aasmaa A, Fender M, Patnick J, Rebolj M, et al. Cervical cancer screening policies and coverage in Europe. *Eur J Cancer*. 2009; 45:2649-58.
5. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127: 2893-2917.
6. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2008.
7. Ascunde N, Salas D, Zubizarreta R, Almazan R, Ibanez J, Ederra M. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol*. 2010; 21:43-51.
8. Bray, F. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 677 - 86.
9. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010; 46:765-781.



10. Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia de la Mortalidad por cáncer y otras causas. Disponible en: (<http://cne.isciii.es/morta/fTend.php>).
11. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsaguè X, De Sanjosé S, Moreno V, Puig-Tintore LM, Smith PG, Muñoz N, Zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol 2001; 54:0-12.
12. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer 2003; 88:63-73.
13. Premios Nobel: Vida y obra de Hausen, Harald zur. Su historia y sus hechos destacados. Disponible en: <http://www.fisicanet.com.ar/biografías/nobelmedicina/biografías3/hausenh Harald.php>.
14. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J. Pathol 1999; 189(1):12-9.
15. Castellsagué X, Diaz M, de SanJose S. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. J Nati Cancer Ins 2006; 98:303-15.
16. Parkin DM, Bray F. The burden of HPV-related cancers. Vaccine 2006; 26:11-25.
17. MSellers JW, Karwalajity TL, Kaczorowsky J, et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. CMAJ 2003; 168:421-5.
18. IARC WG. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007; 90: 1-636.



19. Koutsky LA. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102:3-8.
20. DOCUMENTO DE CONSENSO 2011 de Sociedades Científicas Españolas. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. 2011; 1:14.
21. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *American Journal of Epidemiology*. 1989; 130:486-496.
22. Green J, Berrington DE, Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 2078.
23. Cervix y paridad Thomas DB, Qin Q, Kuypers J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinomas. *American Journal of Epidemiology*. 2001; 153:732-739.
24. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085-1092.
25. World Health Organization. Cervical cancer, oral contraceptives and parity. Geneva, WHO. 2002.
26. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, et al. HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. *British Journal of Cancer*. 2001; 84:1219-1226.
27. Szarewski A, Cuzick J. Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence. *Journal of Epidemiological Biostatistics*. 1998; 3:229-256.
28. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz, N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research*. 2002; 89:191-199.



29. Sanjose S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Research*.2002; 89:201–211.
30. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Molecular Pathology*.2002; 55(1):19–24.
31. Gaffikin L, Ahmed S, Chen YQ, et al. Risk factors as the basis for triage in low-resource cervical cancer screening programs. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*.2003; 80:41–47.
32. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*.2002; 94:1604–1613.
33. Dos Santos IS, Beral V. Socio-economic differences in reproductive behavior. *IARC Scientific Publications*.1997; 138:285–308.
34. Murthy NS, Matthew A. Risk factors for precancerous lesions of the cervix. *European Journal of Cancer Prevention*.2002; 9:5–14.
35. Franceschi S, Rajkumar T, Vaccarella S et al. Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: A case-control study. *International Journal of Cancer*.2003; 107: 127–133.
36. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105-12.
37. Bosch FX, Albero G, Castellsague X.: Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009; 35:5-7.



39. Larke N, Thomas SL, Dos Santos Silva I, Weiss HA: Male circumcision and human papillomavirus infection in men: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2011; 204:1375-90.
40. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S et al.: Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2011; 12:1023-31.
41. Cabeza E, Esteva M, Pujol A, Thomas V, Sanchez-Contador C. Social disparities in breast and cervical cancer preventive practices. *Eur J Cancer Prev.* 2007; 16:372-379.
42. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomaviruses. Vol 90. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007.
43. Arroyo D. Papilomavirus Humanos, Cáncer Cervical y Vacunación. 2010; 13:1-37.
44. Beltrán-Lissabet JF. General aspects about the structure and function of the proteins encoded by the Human Papillomavirus. 2014; 2.
45. Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15 (5):663-676.
46. Puig-Tintoré LM, Alba A, Bosch FX, Castellsagué X, Coll C, Cortes X, Torné A, Vidart JA, Vilaplana E. "La infección por papillomavirus". Documento de consenso de la SEGO, SEC y AEPC. Documentos de Consenso SEGO 2002, Ed. Meditex-Sanex, (ISSN: 1138-6185). Madrid, 2003; (Marzo): 41-104.
47. Lehoux M, D, Abramo CM, Archambault J. Molecular mechanisms of human papillomavirus-induced carcinogenesis. *Public Health Genomics.* 2009; 12:268-80.
48. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond).* 2006; 110:525-41.



49. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? *J Pathol.*2007; 212(4):356-67.
50. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, et al. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol.*2003; 27:187-193.
51. Ordi J. P 16 y Cérvix Uterino. Valor en la detección de lesiones ocultas y en la mejora de la concordancia inter-observador. XVIII Congreso de la AECC-GRANADA, 22-24 de Noviembre 2006. Resúmenes. SESIÓN IV: Anatomía Patológica Ginecológica.
52. klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16 (INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92:276-84.
53. Dray M, Russell P, Dalrymple C, et al. p16 (INK4a) as a complementary marker of high-grade intraepithelial lesions of the uterine cervix. I: Experience with squamous lesions in 189 consecutive cervical biopsies. *Pathology.*2005; 37:112-24.
54. Stanley, M. «Immune responses to human papillomaviruses». *Vaccine* 2006; 24:16-22.
55. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol.* 2000; 19:1-5.
56. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008; 110:4-7.
57. Berlin Grace VM. HPV type 18 is more oncogenic than HPV16 in uterine cervical carcinogenesis although HPV16 is the prevalent type in Chennai, India. *Indian J Cancer.* 2009; 46:203-207.



58. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans, Vol 64: Human Papillomaviruses. Lyon, France, IARC, 1995. International Agency for Research on Cancer.
59. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington A, Gissman L. El VPH en la etiología del cáncer humano. *Vaccine* 24(2006); 3:1-10.
60. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis, *Br J Cancer*. 2003; 88:63-77.
61. Smith JS, Lindsay L, Keys J, Hoots B, Winer RL, Franceschi S, et al. human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer*. 2007; 121:621-32.
62. Clifford GM, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa L. Distribución de los tipos de VPH en mujeres con y sin patologías neoplásicas cervicales. *Vaccine* 2006.24; 3:26-34.
63. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: Collaborative reanalysis of individual data on 13541 women with carcinoma of the cervix and 23017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118:1481-95.
64. Castellsagué X, de Sanjose S, Bosch FX. Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas. En virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero. Carreras R. Ed Med Panamericana. 2007. 1; 1-25.
65. IARC WG. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007; 90: 1-636.
66. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348:518-527.





67. Sanjosé, S., et al. «Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis». *Lancet Infect.* 2007; 7: 453-459.
68. Gomez-Roman J. J., et al. «A type-specific study of human papillomavirus prevalence in cervicovaginal samples in three different spanish regions». *APMIS.* 2009; 117: 22-27.
69. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005; 191:731-8.
70. Denis F, Hanz S, Alain S. Clearance, persistence and recurrence of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 Apr; 36(4):430-40.
71. Bladé A T, Saladrigues M, Gimferrer M, *Progresos de obstetricia y ginecología*, 2014; 57:1-53.
72. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB, Schussler JE, Schiffman M. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1406-14.
73. Cursos CLINIC de formación continuada en Obstetricia y Ginecología. *Ginecología Oncológica.* 2001:1; 57-65.
74. Vilos GA. After office hours. The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstet Gynecol* 1998; 91 479-83.
75. Koss LG. Cytology. Accuracy of diagnosis. *Cancer.* 1989; 64:249-52.
76. Torné Bladé A et al. *Rev Esp Patol.* 2014; 47(Supl 1):1-43.



77. Van der Graaf Y, Vooijs GP, Gaillard HL, Go DM. Screening errors in cervical cytologic screening. *Acta Cytol.* 1987; 31:434-8.
78. Cortés J.: Estrategias de cribado del cancer de cuello uterino. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48:228-30.
79. Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW. Liquid based cytology and convencional cervical smears *Cancer* 2003; 99(6): 331-5.
80. Renshaw A. Comparison of Performance of Conventional and ThinPrep Gynecologic Preparations in the College of American Pathologists Gynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1645-1647.
81. Arbyn M. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:280-293.
82. Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y, Ikuta N, Shimagaki N. A comparison of liquidbased cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol.* 2012; 56:370-4.
83. De Bekker-Grob EW, de Kok IM, Bulten J, van Rosmalen J, Vedder JE, Arbyn M, et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology: weighing the pros andcons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control.* 2012; 23:1323-31.
84. Cheung AN, Szeto EF, Leung BS, Khoo US, Ng AW. Liquid-based cytology and conventional cervical smears: a comparison study in an Asian screening population. 2003; 99:331-5.
85. Alves VA, Bibbo M, Schmitt FC, Milanezi F, Longatto FA. Comparison of manual and automated methods of liquid-based cytology. A morphologic study. *Acta Cytol.* 2004; 48:187-93.



86. Karnon J, Peters J, Platt J, Chilcott J, McGoogan E, Brewer N. Liquid-based cytology in cervical screening: an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2004; 8:1-78.
87. Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134:331-5.
88. Joste N, Gober-Wilcox J. The modern cytology laboratory: moving beyond the Paptest. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013; 40:199-210.
89. Davey E, D'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, et al. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *BMJ*. 2007; 335:31.
90. Papillo JL, St John TL, Leiman G. Effectiveness of the ThinPrep Imaging System: clinical experience in a low risk screening population. *Diagn Cytopathol*. 2008; 36:155-60.
91. Halford JA, Batty T, Boost T, Duhig J, Hall J, Lee C, et al. Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol*. 2010; 38:318-26.
92. Thrall MJ, Russell DK, Bonfiglio TA, Hoda RS. Use of the ThinPrep Imaging System does not alter the frequency of interpreting Papanicolaou tests as atypical squamous cells of undetermined significance. *Cytojournal*. 2008; 5:10.
93. Salomón D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Presa M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young N. El Sistema Bethesda 2001. Terminología para informar los resultados de la citología cervical para los Miembros del Grupo. *La Bethesda 2001 Taller JAMA* 2002; 287:2114-2119.
94. Cortés J, Martínón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello de útero y vulva:



- Recomendaciones para la práctica clínica. Prog Obstet Ginecol.2010;53:1-19.
95. Agorastos T, Miliaras D, Lambropoulos A, Chrisafi S, Kotsis A, Manthos A, Bontis J. Detection and typing of human papillomavirus DNA in uterine cervixes with coexistent grade I and grade III intraepithelial neoplasia: biologic progression or independent lesions?. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.2005; 121:99-103.
96. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012; 136:1266-97.
97. Ferenczy A, Hilgarth M, Jenny J, et al. The place of colposcopy and related systems in gynecologic practice and research.1988; 33:737.
98. Wespi HJ. 50 years colposcopy. A retrospective and a look ahead. Ann Ostet Ginecol Med Perinat.1988; 109:319-50.
99. Stafil A, Wilbanks GD. An international terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. 1991; 77:313-4.
100. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. Obstet Gynecol.2012 Jul; 120:166-172.
101. Walter P. International terminology of colposcopy: An update report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2003; 101:175-7.
102. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A beginners manual. International Agency for Research on Cancer, 2003.



103. Wilson LE, Pawlita M, Castle PE, Waterboer T, Sahasrabudde V, Gravitt PE, Schiffman M, Wentzensen N. Natural immune responses against eight oncogenic human papillomaviruses in the ASCUS-LSIL Triage Study. 2013; 133: 2172-81.
104. Bevis K, Biggio J. Cervical conization and the risk of preterm delivery. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011; 205(1):19-27.
105. Pils S, Eppel W, Seemann R, Natter C, Ott J. Sequential cervical length screening in pregnancies after loop excision of the transformation zone conization: a retrospective analysis. International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014; 121:457-463
106. Sozen H, Namazov A, Cakir S, Akdemir Y, Vatansever D, Karateke A. Pregnancy outcomes after cold knife conization related to excised cone dimensions: a retrospective cohort study. Journal Reproduction Medicine. 2014; 59(1-2):81-86.
107. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. 2006; 73:105-12.
108. O Connor DM. El sustrato histológico de los hallazgos colposcópicos. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica 2008; 35 (4): 565-82.
109. S.L, Naud P, Passos E, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, et al. Value of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) terminology in predicting cervical disease. Journal of lower genital tract disease 2007; 11:158-165.
110. Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: Meta-analysis. Obstet. Gynecol. 1998; 91:626-31.
111. Underwood M, Arbyn M, Parry-Smith W, De Bellis-Ayres S, Todd R, Redman CW, et al. Accuracy of colposcopy-directed punch biopsies: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2012; 119:1293-301.



112. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:264-72.
113. Puig-Tintoré LM. Prevención del cáncer cervical: Vacunación y colposcopia. En: Puig-Tintoré I, dir. *Curso de formación continuada en prevención del cáncer cervical, vacunación y colposcopia.* 2011; 31-78.
114. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol.* 2000; 19:1-5.
115. Ronco G., et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-532.
116. Meijer CJ, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-52.
117. Sidean SD, et al. Embracing a new era in cervical cancer screening. *Lancet* 2014; 383:493-494.
118. Nieh S, Chen SF, Chu TY, Lai HC, Lin YS, Fu E, et al. Is p16INK4a expression more useful than human papillomavirus test to determine the outcome of atypical squamous cells of undetermined significance-categorized Pap smears? A comparative analysis using abnormal cervical smears with follow-up biopsies. *Gynecol Oncol* 2005; 97:35-40.
119. Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT, Rasmussen OF, Bisgard K. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay. *Cancer* 2007; 111:83.
120. Ronco G, Anttila A. Cervical cancer screening in Europe-changes over the last 9 years. *Eur J Cancer.* 2009;45:2629-31.



121. Adriaensen WJ, Mathei C, Buntinx FJ, Arbyn M. A framework provided an outline toward the proper evaluation of potential screening strategies. *J Clin Epidemiol.* 2013; 66:639-47.
122. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Paper Number 34. Geneva: WHO, 1968.
123. Committee UNS. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening program [Internet]. London: UK National Screening Committee; 2009. Disponible en <http://www.screening.nhs.uk/criteria>
124. Cerdá T. Programas de cribado: Características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine.* 2003; 8:6312-7.
125. World Health Organization. International Agency for Research on cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human papillomavirus. Volume 90. Lyon: IARC; 2007.
126. Castellsague X, Remy V, Puig-Tintore LM, de la Cuesta RS, González-Rojas N, Cohet C. Epidemiology and costs of screening and management of precancerous lesions of the cervix in Spain. *J Low Genit Tract Dis.* 2009; 13:38-45.
127. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2009: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancerscreening. *CA Cancer J Clin.* 2008; 59:27-41.
128. Cuzick J, Szarewsky A, Terry G, Hanby A, Maddox P, Anderson M, Kocjan G, Steele ST, Guillebaud J. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet.* 1995; 346:771-2.
129. Cuzick J, Sasieni P, Davies P, Adams J, Normand C, Frater A, van Ballegooijen M, van den Akker E. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. 1999; 3:1-196.



130. Franco, E. et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou Screening Tests for Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 1579-1588.
131. Cuzick, J. et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *International Journal of Cancer* 2006; 119.
132. IARC. *Handbooks of cancer prevention, vol 10. Cervix cancer screening* Lyon: IARC Press, 2005.
133. Puig Tintoré LM, Castellsagué X, de Sanjosé S, Cortés J, et al: Estudio Afrodita: Encuesta Poblacional sobre Cribado de Cáncer de Cérvix en España y Factores Relacionados 2006.
134. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Detección precoz del cáncer de cuello de útero. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. 2009; 114-5.
135. Comisión de las Comunidades Europeas. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre el Cribado del Cáncer. Bruselas. 2003.
136. Salas JS, Panel sobre la prevención del Cáncer de Cérvix-VPH. Resultados de programas de Cribado en Castilla-León. Complejo Asistencial Universitario de León. XXVI CONGRESO NACIONAL SEAP, XXI CONGRESO NACIONAL SEC. MAYO 2013.
137. Documento de Consenso 2011 de Sociedades Científicas Españolas Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. 2011.
138. López García-Asenjo J A, Granados Carreño R. Situación del cribado de cáncer de cérvix en España. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. 2013:167-170.
139. Stanley M.: Correlates of immune protection. Comunicación TC 4-5 a EUROGIN 2010. Monte Carlo.





140. Pagliusi SR, Aguado MT.: Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569–78.
141. Ficha Técnica de Cervarix®. Actualización Agosto 2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf). Acceso 13.10.11.
142. Ficha Técnica de Gardasil®. Actualización Agosto 2011. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2011/20110801107489/anx\\_107489\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2011/20110801107489/anx_107489_es.pdf). Acceso 13.10.11.
143. Einstein MH.: Comparison of immunogenicity of two prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines in month 36. Ponencia SS 19-3 a EUROGIN 2011, Lisboa.
144. Hilera JR, Martínez VJ. *Redes neuronales artificiales*. 2000. Alfaomega. Madrid.
145. Isasi Viñuela P, Galván León I. *Redes de Neuronas Artificiales. Un Enfoque Práctico*. 2003.
146. Martín del Brío B, Sanz Molina A. *Redes Neuronales y Sistemas Borrosos*. 2001.
147. Diederich, J. *Artificial Neural Networks: Concept Learning*. 1990.
148. Dayhoff, J. *Neural Networks Architectures: An Introduction*. 1990.
149. Carrascosa, J.L. *Quimeras del Conocimiento. Mitos y Realidades de la Inteligencia Artificial*. 1992.
150. Anderson J.A, Rosenfeld E. *Neurocomputing*. 1989.
151. Hebb D. *La Organización del conocimiento*. 1949.



152. Fogelman-Soulie, F. Automata Networks in Computer Science. 1987.
153. Grosseberg S. Studies of Mind and Brain. 1982.
154. Golgstone H. The Computer from Pascal to von Newman. Princeton University Press. 1980.
155. Rumelhart I, McClelland E. Parallel Distributed. 1986;1.
156. Stephen, J. Neural Network Design and The Complexity of Learning. MIT Press Cambridge. 1990
157. Simpson, P K. Artificial Neural Systems. Pergamon Press. 1990.
158. Soucek B, Soucek M. Neural and Massively Parallel Computers. Willey-Interscience. 1988.
159. WaltZ 90'D, Feldman J.A. Connectionist Models and their Implications. Abex, Norwood. 1988.
160. Basogain X. Redes Neuronales Artificiales y sus Aplicaciones. 2008,dic. Retrieved September 29, 2015, from eduCommons Web site: [http://ocw.ehu.es/course/view.php?id=102/redes\\_neuro/](http://ocw.ehu.es/course/view.php?id=102/redes_neuro/).
161. Pattichis C, Constantinides A. Medical imaging with neural networks. Proceedings of the IEEE Workshop on Neural Networks for Signal Processing. 1994; 431-440.
162. Delgado A. Aplicación de las Redes Neuronales en Medicina. 1999; 47:221-223.



163. Akay Y, Akay M, Welkowitz W , Kostis J. Noninvasive detection of coronary artery disease using waveletbased fuzzy neural networks. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine.1994; 761-764.
164. Gorban AN, et al. Medical psychological and physiological applications of multineuron neural simulator. Proceedings of the Second International Symposium on Neuroinformatics and Neurocomputers.1995;7-14.
165. Syiam M. A neural network expert system for diagnosing eye diseases. Proceedings of the tenth conference on Artificial Intelligence for Applications 1994;491-492.
166. Hilera JR, Martinez V. Redes Neuronales Artificiales. 2000.
167. Grossberg S. Adaptive Resonance Theory: How a brain learns to consciously attend, learn, and recognize a changing world. Neural Networks.2013;37:1-47.
168. Kohonen T. Self-Organizing Maps.2000;3;4-37.
169. Martin B, Sanz A. Redes Neuronales y Sistemas Difusos.2002.
170. Ackley D, Hinton Geoffrey. A Learning Algorithm for Boltzmann Machines.1985;9:147-169.
171. Kosko B. Bidirectional associative memories. IEEE Transactions on System Man and Cybernetics. 1988;18:49-60.
172. Yizhak K, Devedee S, Rogkoti V, Baenke F, Boer V, Frezza C, Schulze A, van de Water B, Ruppin E. A computational study of the Warburg effect identifies metabolic targets inhibiting cancer migration.2014; 10:744.
173. Marcano A, Quintanilla, Andina D. "WBCD Breast Cancer Database Classification Applying Artificial Metaplasticity Neural Network". Expert Systems with Applications.2011;38: 9573-9579.



174. Altman E. The success of business failure prediction models: An international survey. 1984; 8: 171-198.
175. McGuire WL, Tandon AT, Allred DC, Chamnes GC, Clark GM: How to use prognostic factors in axillary node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1990; 82: 1006-1015.
176. Collins, S. et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG 2002 ; 109: 96-98.
177. Castle, P. E. et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. J. Infect. Dis. 2005; 191: 1808-1816.
178. Franceschi, S. et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int. J. Cancer 2006; 119:2677-2684.
179. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001; 285: 2995-3002.
180. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004; 364: 1678-1683
181. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review: Int J Gynaecol Pathol 1993; 12(2): 86-192.
182. MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT (1990). Outcome in mild and moderate cervical dysplasias related to the presence of specific human papillomavirus types. Mod Pathol. 3, 679-683.
183. Nobbenhius MAE, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, et al. Addition of high risk HPV testing improves the current



- guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Br J Cancer 2001; 84: 796-801.
184. Ordi J, Alonso I, Torné A, Esteve R, Sierra E, Campo E, Puig-Tintoré LM. Human Papillomavirus load in hybrid capture II assay: does increasing the cutoff improve the test?. Gynecol Oncol 2005; 99:313-31.
185. Guo M, Lin Ch, Gong Y, Cogdell D, Zhang W, Lin E, Sneige N. Human.
186. Papillomavirus genotyping for eight oncogenic types can improve specificity of VPH testing in women with mildly abnormal pap results. Mod Pathol. 2008; 21:1037-1043.
187. Meyer JL, Hanlon DW, Andersen BT, Rasmussen OF, Bisgaard K. Evaluation of p16INK4a expression in ThinPrep cervical specimens with the CINtec p16INK4a assay. Correlation with biopsy follow-up results. Cancer Cytopathology 2007; 111: 83-92.
188. McCann MF, Irwin DE, Walton LA, Hulka BS, Morton JL, Axelrad CM. Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1992; 1:125-9.
189. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjosé S, Muñoz N; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. Cancer Causes Control. 2003 Nov;14:805-14.
190. U.S Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. A report of surgeon's general. Atlanta. U.S department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health; 2004.
191. Kuper H, Titus-Ernstof L, Harlow BL, Cramer DW. Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. Int J Cancer 2000: 313-8.



192. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches. Cancer 2001;91:1636-1642.