

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL ALEMÁN NICARAGÜENSE.



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA**

**TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

Factores de riesgo para el desarrollo de lesiones intraepiteliales de
cervix de alto grado en mujeres con diagnostico de ASCUS, periodo
enero 2014 a junio 2017.

AUTORA:

Dra. Rosmery Johana Treminio Treminio.
Médico Residente de Ginecoobstetricia

TUTORA:

Dra. Nubia Fuentes Sarria.
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Médico de Base del Hospital Alemán Nicaragüense.

Dedicatoria

A Dios

Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de mi vida y mis estudios.

A mis Padres y familia

A Padres Marvin y Marcia ,Por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo y amor durante toda mi vida.

A mi hijo

A mi Hijo Roberto Mateo Por ser mi mayor felicidad, motivación y bendición.

A mis Maestros

Aquellos que marcaron cada etapa de nuestro camino universitario, por sus enseñanzas y guía aportando sus conocimientos y experiencias durante toda mi formación académica.

A nuestros Pacientes

Por ser parte de nuestra formación diaria

AGRADECIMIENTO

A Dios:

Por permitirme alcanzar mis metas y cuidarme a cada momento.

A mi familia:

Por brindarme su amor y su apoyo incondicional.

A mis docentes:

Por sus enseñanzas y transmitirme sus conocimientos.

RESUMEN

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo, observacional de casos y controles que se realizó en el área de la consulta externa en la Clínica de Lesiones Tempranas en el Hospital Alemán Nicaragüense, en el período comprendido entre enero 2014 a junio 2017. se recolectó la información mediante los expedientes clínicos y ficha estructurada con todos los datos más importantes de las pacientes, el universo fueron 4000 mujeres que acudieron a la clínica para realización de citología cervical. La muestra fue conformada por 112 mujeres con diagnóstico de cualquiera de las atipias escamosas (ASCUS, ASC-H, ASGUS) reportadas en la citología realizada en el período mencionado.

Llegando a los siguientes principales resultados:

- De las pacientes estudiadas 68 mujeres (60%) tenían citología positiva de atipia de células escamosas de origen indeterminado (ASCUS) y 44 (40%) con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas sin descartar de alto grado (ASC-H). La edad promedio del total de mujeres fue 40 años, siendo 37 años la edad más frecuente, con una edad mínima de 18 años y una máxima de 70 años.
- La edad promedio de inicio de la vida sexual en el total de mujeres fue 17,7 años así también en los grupos por separados que fue de 17 años, la edad promedio del primer parto en las mujeres con atipia ASCUS fue 17 años y las de ASC-H fue de 18 años. Dado que muchas mujeres con citología positiva a ASCUS y ASC-H se asocian con infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) cuyo factor de riesgo para adquirir dicha infección es el inicio temprano de las relaciones sexuales.
- En relación a la historia reproductiva de las mujeres con citologías alteradas con ASCUS y ASC-H se observó en el estudio que la mayoría tenían historia de uno a dos partos (42%).
- Entre los factores que se asocian a una mayor o menor prevalencia de estas alteraciones citológicas en las que el diagnóstico es inconcluso, son los casos de atrofia, inflamaciones severas o infecciones cuya celularidad o cambios encontrados no permiten concluir si se trata de una alteración benigna o una premaligna de bajo o alto grado e inclusive un cáncer invasor.

INTRODUCCIÓN

En la última clasificación de Bethesda para la citología cérvicovaginal (2001), se incluyó una categoría llamada “atipias en células escamosas de significado indeterminado” (ASC-US) que la divide en dos categorías, ASC-H que es sugestivo de lesiones intraepiteliales de alto grado y el ASC-US cuya atipia es de carácter indeterminado. Esta división tiene como base la frecuencia de aparición de lesiones intraepiteliales de alto grado que es más frecuente en los casos de ASC-H. En estas alteraciones los criterios citomorfológicos no son cualitativa o cuantitativamente suficientes para denominarse como lesión intraepitelial de bajo o de alto grado., (ALEGRÍA Fanny, 2012), (Nicolás, 2006)

Estudios realizados en diferentes países han reportado una gran variabilidad de ASCUS, algunos han alcanzado valores hasta de un 20%. Las Guías del Instituto Nacional de Cáncer afirman que solo 5% o menos de los reportes de citologías emitidos en un laboratorio deben ser ASCUS. Así también en la población de alto riesgo, esta relación debe ser inferior a 2 a 3 veces al informe de lesión intraepitelial escamosa. (GONZALEZ Mario, 2003) Existen factores que parecen estar relacionados con el resultado de ASCUS en la citología como son los cambios reactivos o reparativos/ regenerativos, así como la presencia de otros microorganismos que forman parte de la flora patógena, así también infecciones o problemas relacionados con la toma, fijación o procesamiento de la muestra. (GONZALEZ Mario, 2003)

Según la literatura una parte importante de mujeres con reportes de ASCUS, ASC-H o ASGUS evolucionan a lesiones de alto grado o a cáncer de cérvix. (ALEGRÍA Fanny, 2012) En el hospital Alemán Nicaragüense se realizan a diario un promedio de 20 muestras de citología cervical al día, pero aún no existen estudios que caractericen estos hallazgos citológicos y su asociación con el tipo de lesiones o malignas de cérvix. Si bien es cierto que la mayoría de las veces a como lo refiere la evidencia, estas alteraciones citológicas solo reportan lesiones de bajo riesgo o benignas y en un menor grado a alteraciones relacionadas con la toma a y procesamiento de la muestra, ese pequeño porcentaje le proporciona la importancia a esta clasificación esta clasificó

ANTECEDENTES

En Medellín, Colombia en el año 2015 se concluyó un estudio de seguimiento por cinco años en 2771 mujeres con diagnóstico de ASCUS. Entre los resultados se observó una regresión en el primer control de 70% y en el segundo control de 84,6%. El 11% de mujeres progresaron a lesiones de cérvix de alto grado. La incidencia de ASCUS FUE DE 3,6% en el 2012 y 5,7% en el 2013. (KELLY Agudello, 2016)

En el 2013 en Colombia se realizó estudio histopatológico en 271 mujeres con diagnóstico de atipia escamosa de origen indeterminado encontrando una mediana de edad de 37 años, en 17 pacientes se identificaron lesiones de alto grado, divididas así: 2,5% con neoplasia intraepitelial grado 2, 2,5% con neoplasia intraepitelial grado 3 (NIC3), o carcinoma in situ, y 1,5% carcinoma invasor, uno de los casos fue adenocarcinoma. En las 186 restantes. 56,5 correspondió a inflamación crónica, 9% hallazgos histológicos normales y 3% fueron atrofia. (MD, Juan, María, & MD, 2013)

Nuevamente en Colombia se realizó un estudio para determinar los factores de riesgo asociados a displasia de cérvix en mujeres con atipia de células escamosas de significado indeterminado. Entre los hallazgos más relevantes se encontró que solo el 8% de las mujeres no presentaron displasia y 11% presentaron moderada o leve. La edad promedio de las mujeres fue 48 años, la edad fue un factor relacionado de forma significativa con una p menor de 5%. (MONROY Jorge, 2012)

En estudio realizado en México para evaluar la calidad de la muestra celular obtenida con la brocha de polietileno vs espátula de Ayre y Cytobrush se observó que el porcentaje de ASCUS, AUGUS fue menor del 1% utilizando la espátula de Ayre combinado con el Cytobrush o la brocha citológica de polietileno. (TREJOS Augusto, 2010)

En Bogotá, Colombia en el año 2008 se publicó un estudio cuyo objetivo era determinar la prevalencia de lesiones escamosas intraepiteliales y malignidad de mujeres con reportes citológicos de atipia escamosa de significado indeterminado o atipia escamosa que no permiten excluir lesiones de alto grado, (ASC-US o ASC-H). Se analizaron 931 casos de ASC-US y 13 como ASC-H. De los casos de ASC-US el

7% correspondieron a lesiones de alto grado o cáncer y 24% fueron lesiones de bajo grado, en los casos de ASC-H 23% el estudio patológico reveló lesiones de alto grado y 23% lesiones de bajo grado. La probabilidad de desarrollar lesiones premalignas de alto grado o cáncer de cérvix en este grupo de casos fue significativa. (HUERTAS Sandra, ACOSTA Jinneth, CABARCAS Martha, & SÁNCHEZ Jobani, 2008)

En Chile en el año 2003 en el área de Patología cervical del hospital San Borja se realizó una revisión de mujeres con diagnóstico de ASCUS y ASC-H. La mujeres qcon reporte de ASCUS presentaron neoplasia intraepitelial de bajo grado en el 22% de casos y lesiones de alto grado en el 9%. El promedio de edad de las mujeres fue 41 años. A diferencia de las mujeres con reporte de ASC-H se observó que el 26% presentaron lesión intraepitelial de alto grado y un caso de cáncer invasor. El promedio de edad fue 43,5 años. En ambos grupos la tercera parte fueron positivas al virus del papiloma humano (VPH). (Omar, Macarena, & Alvaro, 2003)

En el año 2002 se concluyó un estudio de seguimiento por 5 años en 180 mujeres con diagnóstico de ASCUS, trabajo realizado en Asturias, España. El seguimiento arrojó que el 90% tenían lesión intraepitelial de bajo grado asociado a condiloma y el 10% restante presentaron lesiones de alto grado (NIC2, NIC3). La prueba de ADN para detección del virus solo fue positiva en el 34% de las mujeres. (SOLARES MC, 2005)

Entre enero a junio del año 2000, se realizó en Bogotá, Colombia un estudio observacional tipo serie de casos para determinar la frecuencia de citología con reporte de ASCUS (Atipia de células escamosas de origen indeterminado) en mujeres cuya biopsia es compatible con neoplasia intraepiteliales o carcinoma invasivo de cérvix y evaluar algunas características personales y clínicas, en 374 biopsias. Entre los hallazgos se observó, que el 13, 6% tenían reporte ASCUS, en el análisis patológico reveló la presencia de coilocitos, condiloma en 31 casos, NIC 1, 2 y 3. (GONZALEZ Mario, 2003)

El planteamiento del problema:

Cuáles son los factores de riesgo en mujeres con diagnóstico de ASCUS para el desarrollo de lesiones premalignas de cérvix de alto grado. Período de Enero 2014 a Junio 2017?.

OBJETIVO GENERAL

Analizar factores de riesgo asociados a lesiones de cérvix de alto grado en mujeres con reportes de ASCUS en la citología. Enero 2014 a junio 2017

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir características epidemiológicas, sexuales y reproductivas de las mujeres del estudio
2. Determinar factores asociados a reportes de ASCUS, ASC-H y ASGUS.
3. Analizar los factores de riesgo para la evolución a lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres con reportes de atipia
4. Describir la evolución en base a la conducta y seguimiento

JUSTIFICACIÓN

Los cambios celulares en la categoría ASCUS, pueden reflejar un cambio benigno exuberante o una lesión potencialmente seria que no es posible clasificar con seguridad. El pronóstico de las mujeres con este reporte depende del grado de anormalidad observada en el cérvix y abarca tanto procesos inflamatorios cuyo curso será benigno, como lesiones de alto grado o invasivas. El carcinoma invasivo puede relacionarse a citología de ASCUS en uno de cada mil reportes. (GONZALEZ Mario, 2003) Se ha observado una gran variabilidad en los diferentes laboratorios, algunos presentan cifras hasta el 20% de ASCUS. Las Guías del Instituto Nacional de Cáncer afirman que solo 5% o menos de los reportes de citologías emitidos en un laboratorio deben ser ASCUS.. (GONZALEZ Mario, 2003).

El seguimiento de las mujeres con reportes citológicos de ASCUS y ASC.H han demostrado que tienen una mayor probabilidad de evolucionar a lesiones premalignas de alto grado o a cáncer de cérvix al compararla con la población femenina con citología negativa; aunque también se ha observado que la mayoría de estas mujeres tienen una evolución benigna. Determinar la prevalencia y los factores que están relacionados con el diagnóstico de ASCUS resulta interesante ya que depende de muchos factores que puede variar en los diferentes centros donde se procesa la muestra de citología. Pero aún resulta de mayor interés analizar qué factores están influyendo para que una atipia que muchas veces resulta benigna evolucione a una lesión premaligna de cérvix ya que estos hallazgos serán un aporte al momento de tomar decisiones para la conducta terapéutica o el seguimiento cito histológico de la paciente.

HIPÓTESIS

Existen factores que aumentan la probabilidad que mujeres con diagnóstico de ASCUS, ASC-H y ASGUS desarrollen lesiones intraepiteliales de alto grado de cervix.

MARCO TEÓRICO

Se define como atipia de células escamosa de origen indeterminado (ASCUS) aquellas anomalías celulares a nivel del cérvix más marcadas que las atribuibles a cambios reactivos pero que cuantitativamente o cualitativamente no llenan los criterios para el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa. El reporte de ASCUS surgió por dificultad que había para incluir ciertos hallazgos dentro de alguno de los grupos establecidos, pero que podían estar asociados con cambios reparativos, inflamación, NIC o carcinoma invasivo. De ahí que su informe no puede ser despreciado y obliga a una evaluación complementaria. (GONZALEZ Mario, 2003)

En el año 2001 se publicaron los resultados preliminares del estudio ALTS (ASCUS/LIEBG Triage Study) auspiciado por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, para tratar de determinar el manejo óptimo de las mujeres con citología indeterminada o un resultado citológico compatible con lesión intraepitelial de bajo grado. El panel de expertos en control de calidad observaron que el 31% de mujeres con diagnóstico de ASCUS se reclasificaron como citologías normales y el 14% se interpretó como lesiones de alto grado. Evidencia que obliga a proceder con algún tipo de evaluación adicional en mujeres que presentan este diagnóstico citológico. (Tatti, 2008)

Los cambios celulares en la categoría ASCUS pueden reflejar un cambio benigno exuberante o una lesión potencialmente seria que no es posible clasificar con seguridad. También incluye los cambios citológicos altamente anormales, pero en los cuales solamente se observan una o dos células diagnósticas. El pronóstico de las mujeres con este reporte depende del grado de anormalidad observada en el cérvix y abarca tanto procesos inflamatorios cuyo curso será benigno, como lesiones de alto grado o invasivas. Entre el 10 y 20 % pueden encontrarse NIC 2 y NIC 3. El carcinoma invasivo puede relacionarse a citología de ASCUS en uno de cada mil reportes. (GONZALEZ Mario, 2003)

ANTECEDENTES DE LA NOMENCLATURA DE LA CITOLOGÍA CERVICAL ATÍPICA. (ALEGRÍA Fanny, 2012)

En 1943, Papanicolaou ideó un sistema de clasificación numérica para los hallazgos de los informes de la citología cervical, dividiendo las células exfoliadas en cinco clases, siendo la Clase II definida como “atípicas, pero sin evidencia de malignidad”. A fines de la década del 80, se incrementó los resultados clasificados como “los mal definidos términos de atipias, para designar anomalías o lesiones menos graves que displasias”. Incluso en aquella época, estos resultados inciertos representaban una dificultad para el manejo clínico de la paciente.

Para hacer frente a esta percepción de “caos de diagnóstico” en la citología cervical, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos patrocinó, en diciembre de 1988, un “Workshop” con el fin de adoptar una terminología uniforme para denominar los resultados de la citología cervical. Esto originó una nueva clasificación, el Sistema Bethesda. En esta, los expertos definieron el término de “células atípicas” como los casos en que los hallazgos citológicos son de naturaleza indeterminada, creándose las categorías “células escamosas atípicas de significado indeterminado” y “células glandulares atípicas de significado indeterminado”. Los informes citológicos, en los cuales las células eran descritas como atípicas, debían incluir una recomendación para su posterior evaluación con el fin de ayudar al clínico.

Tres años después (1991), el Instituto Nacional del Cáncer patrocinó un segundo “Workshop” para revisar el Sistema Bethesda. En este, se propuso que el citopatólogo valorara si los hallazgos de atipia escamosa o glandular de significado indeterminado favorecían un proceso reactivo o premaligno / maligno, con el fin de facilitar el manejo de la paciente.

Para actualizar nuevamente la nomenclatura del Sistema Bethesda, se realizó un tercer “Workshop” en abril del 2001, el que rige actualmente en los informes de la citología cervical. Una de las modificaciones más importantes se realizó en la categoría “células escamosas atípicas de significado indeterminado” que ahora se denomina “células escamosas atípicas (ASC)” y se subdividen en “células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)” y “células escamosas atípicas no excluyente de lesión escamosa de alto grado (ASC-H)”. Estas últimas fueron definidas con el fin de distinguir una lesión con posibilidades de acercarse a

carcinoma invasor de células escamosas, que tiene una conducta clínica diferente. (ALEGRÍA Fanny, 2012)

EXPERIENCIA INTERNACIONAL SOBRE DIRECTRICES EN PRÁCTICAS CLÍNICAS DE LA CITOLOGÍA CERVICAL

ASC-US son las siglas de "Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance" o células escamosas atípicas de significado indeterminado o incierto. El término fue introducido para intentar acotar con más precisión la zona gris entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que la catalogación de un proceso como ASC-US debe realizarse por exclusión. En la clasificación de Bethesda anterior, esto significaba que los cambios observados podían deberse a un proceso benigno, pero intenso, o a una lesión potencialmente grave, por lo que en la práctica era escasamente reproducible. En la clasificación de 2001, la definición varía transformándose en: "alteraciones citológicas sugestivas de lesión intraepitelial pero cuantitativa y/o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva", eliminándose el ASCUS reactivo.

Por lo que respecta a la aceptación internacional del término, algunos autores piensan que esta categoría diagnóstica es una invención norteamericana como parte de una práctica citológica a la defensiva para evitar, en la medida de lo posible, diagnósticos falsos negativos que puedan conllevar acciones legales. No obstante, al haberse comprobado que entre el 10 y el 20% de ASC-US tienen de base una lesión intraepitelial de alto grado que no se manifiesta claramente en el extendido citológico, no parece prudente la eliminación de esta categoría diagnóstica.

Los cambios celulares pueden esquematizarse de la siguiente forma:

- **Cambios nucleares** Consisten en agrandamiento nuclear (dos o tres veces el tamaño del núcleo de una célula intermedia) con ligero aumento de la relación núcleo/citoplasma. Puede haber binucleación y variación en la forma y tamaño nuclear. La hiper cromasia debe ser moderada y con distribución uniforme de la *cromatina*. *La membrana nuclear es lisa o ligeramente irregular.*

- **Citoplasma** *La mayoría de las veces los cambios celulares se dan en células escamosas maduras de tipo superficial/intermedia. Pero también se puede observar en células con morfología metaplásica (metaplasia atípica), en células con morfología de reparación (reparación atípica), en células con morfología atrófica y en células con morfología paraqueratósica)*

Con la intención de definir conductas clínicas en relación a las anormalidades cervicales leves para apoyar la formulación de directrices clínicas, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, entre los años 1996-2000, patrocinó el mayor de los ensayos clínicos realizados hasta hoy en relación a este tema, el ASCUS-LSIL Triage Study. (ALEGRÍA Fanny, 2012) En este ensayo clínico se escogieron al azar y distribuyeron equitativamente 3.488 mujeres con frotis ASCUS en 3 protocolos de conductas clínicas: i) colposcopia inmediata, ii) pruebas de ADN para detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) y iii) seguimiento con citología. En estos protocolos se realizó un seguimiento por 24 meses a través de histología, que demostró que la tasa acumulativa de neoplasia cervical intraepitelial grado 3 (NIC 3) fue similar en los 3 protocolos, es decir, 8,3% para colposcopia, 8,7% en VPH y 9,3% para citología.. En el caso de las otras conductas de células escamosas atípicas no excluyentes de lesión de alto grado (ASC-H), estas fueron basadas en un consenso de expertos. Paralelo al ensayo clínico ALTS, en el 2000 el Colegio Americano de Patólogos realizó una encuesta. Esta demostró que la mayoría de los laboratorios proporcionan recomendaciones de seguimiento en los informes de ASCUS, siendo la más frecuente repetir el test de Papanicolaou en diferentes intervalos de tiempo y la menos recomendada, la colposcopia con biopsia.

La gran diversidad de resultados citológicos con diagnóstico de atipias, creó controversias sobre su manejo clínico, lo que reforzó la intención de generar un consenso en las conductas clínicas. Esta idea se materializó en las primeras directrices prácticas clínicas para mujeres con anormalidad citológica cervical y lesiones precursoras de cáncer cervical implementadas en Estados Unidos, basadas en evidencias. Estas directrices fueron copatrocinado por la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP) realizada en septiembre de 2001. En estas, para el caso de ASCUS, no se llegó a un consenso de conducta única, recomendando adoptar una de las tres siguientes:

- i. La realización de dos test de Papanicolaou a los 6 y 12 meses
- ii. Colposcopia inmediata
- iii. Pruebas de ADN para los tipos de alto riesgo del Virus del Papiloma Humano (VPH).

En los casos de informes citológicos con células escamosas atípicas que no excluye una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H) y las atipias glandulares (AGC), se recomendó la colposcopia inmediata como estrategia única y definida, debido a la alta probabilidad de lesión de alto grado.

Después de la implementación de estas directrices clínicas, se realizaron investigaciones bajo los parámetros contenidos en ellas, cuyos resultados hicieron evidente la necesidad de realizar algunos cambios, específicamente, en el manejo de las poblaciones de mujeres adolescentes, embarazadas y posmenopáusicas. Como consecuencia de lo anterior, en la segunda conferencia patrocinada por la ASCCP en 2006, se elaboraron nuevas directrices específicas para estos grupos de mujeres, en la cual se confirmaron las tres conductas clínicas de ASCUS con variación de los intervalos de tiempo para su aplicación (repetición de Papanicolaou, la colposcopia inmediata y la prueba de VPH de alto riesgo). Para los ASC-H se ratificó la colposcopia inmediata. En una evaluación inicial, para las atipias glandulares (AGC), que son poco frecuentes y habitualmente asociadas a una significativa condición subyacente neoplásicas, se propuso colposcopia con legrado endometrial y endocervical para todas las subcategorías de AGC.

INVESTIGACIONES BAJO LA NOMENCLATURA DEL SISTEMA BETHESDA 2001

La uniformidad de criterio tanto en la nomenclatura de la citología cervical atípica, como en las directrices de conducta clínica para su confirmación diagnóstica, han permitido realizar estudios comparativos de prevalencia y seguimiento longitudinal para conocer la historia natural de la citología cervical atípica. Los estudios realizados muestran que la prevalencia de frotis ASCUS varía de 0,2% en Mauritania a 7,8% en Egipto.

En América Latina, específicamente en Brasil, encontramos diferencias de entre 0,32 a 4%. En Chile, en el área Sur de la Región Metropolitana de Santiago, se encontró una prevalencia de 0,67% en los Papanicolaou realizados el año 2005. En relación al ASC-H, la prevalencia varió de 0,22% en la India hasta 8,8% en Sudáfrica, entre el 2004 a 2006. Esta última investigación se diferencia de la gran mayoría de los estudios, en los cuales la prevalencia es inferior a 1%.

Respecto al seguimiento cito-histológico de la historia natural de las atipias, se han realizado varios estudios que reportan un diagnóstico definitivo de lesiones de alto grado entre 0,7-16% y para carcinomas invasores de 0-1,4%. En Chile, en un estudio de seguimiento cito-histológico del ASCUS en 154 mujeres, se informó que 21,4% de las citologías atípicas evolucionaron a lesiones de alto grado y un 1,3% a carcinomas invasores. Por lo anterior, es importante realizar seguimiento cito-histológico a las mujeres con frotis atípicos, porque un porcentaje evolucionan a lesiones de alto grado, lo que constituye el punto crítico para tomar decisiones de conducta clínica. A diferencia de los estudios anteriores, existen investigaciones que parten de la patología, como el de Pedrosa y cols (2003), quienes realizaron un estudio retrospectivo, en el cual concluyeron que aproximadamente 2/3 de los casos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC 2+) fueron precedidos por anomalías citológicas menores.

En relación a los estudios de ASC-H, la prevalencia de lesiones NIC 2+ son definitivamente superiores, desde 22,5% encontrado en el seguimiento de 89 mujeres postmenopáusicas en Memphis, Estados Unidos, hasta un 80% en el seguimiento cito-histológico de 517 mujeres en Alberta, Canadá.

Se ha observado una gran variabilidad en los diferentes laboratorios, algunos presentan cifras hasta el 20% de ASCUS. Las Guías del Instituto Nacional de Cáncer afirman que solo 5% o menos de los reportes de citologías emitidos en un laboratorio deben ser ASCUS. Así también en la población de alto riesgo, esta relación debe ser inferior a 2 a 3 veces al informe de lesión intraepitelial escamosa. (GONZALEZ Mario, 2003)

Uno de los estudios evaluados, publicado en el 2004 por Sankaranarayanan y cols., es un estudio multicéntrico de corte transversal, cuyo objetivo era evaluar la exactitud de la citología convencional para detectar lesiones de bajo y alto grado en

mujeres entre 25 y 65 años, utilizando como patrón de referencia la colposcopia o la biopsia. Se reclutaron a 22.663 mujeres entre 1999 y 2003, en cinco centros diferentes de India. La sensibilidad de la prueba fue de 64,5% (IC 95%: 59,3-69,5) para detectar células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS, por su sigla en inglés) y de 58% (IC 95%: 52,7-63,2) para lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL, por su sigla en inglés) (Cancerología, 2007)

SISTEMA BETHESDA

El sistema se originó en Bethesda, Maryland en 1988, en un Seminario organizado por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos. El propósito principal de este sistema es comunicar al médico solicitante la mayor información posible para ser utilizada en el manejo de la paciente, a través de un informe descriptivo en el que se incluyan todos los aspectos citológicos a nivel hormonal, citológico y microbiológico.

Anomalías celulares epiteliales (César, 2003)

*** EN CÉLULAS ESCAMOSAS**

- *Células escamosas atípicas (ASC)*
 - de significado indeterminado (ASC-US)
 - no puede excluirse H-SIL (ASC-H)
- *Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL), comprendiendo:*
 - displasia leve/CIN 1
 - PVH
- *Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL), comprendiendo:*
 - displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3
 - con características sugestivas de invasión (*si se sospecha invasión*)

- *Carcinoma epidermoide*

* EN CÉLULAS GLANDULARES

- *Células glandulares atípicas (AGC)*
 - endocervicales (*NOS o especificar en comentarios*)
 - endometriales (*NOS o especificar en comentarios*)
 - glandulares (*NOS o especificar en comentarios*)

- *Células atípicas, sugestivas de neoplasia*

- endocervicales
- glandulares

- *Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)*

- *Adenocarcinoma*

- endocervical
- endometrial
- extrauterino
- no específico (*NOS*)

* OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (*especificar*)

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASCUS

Los criterios de diagnóstico de atipia de células escamosa de significado indeterminado según la clasificación de Bethesda son los siguientes:

- Los núcleos tiene entre 2,5 y 3 veces el tamaño del área del núcleo de una célula escamosa intermedia normal (alrededor de 35 nm²)
- Leve aumento de la relación núcleo-citoplasma
- Hiperchromasia nuclear mínima
- Irregularidad de la distribución cromatínica o de la morfología nuclear
- Anomalías nucleares asociadas a citoplasma eosinófilo denso

PARÁMETROS DEL SISTEMA DE BETHESDA: (Nicolás, 2006)

1. **Valoración de la idoneidad de la muestra para su estudio diagnóstico:**
Información importante que no se había tomado en consideración.
 - a. Frotis adecuado para diagnóstico con presencia de células endocervicales conservadas; células de metaplasia escamosa.
 - b. Frotis limitado por: datos incompletos; material celular escaso; fijación deficiente; hemorragia; presencia de exudado inflamatorio; ausencia de células endocervicales
 - c. Frotis inadecuado para diagnóstico por: presencia de hemorragia intensa; mala fijación
2. **Infecciones.** Su presencia puede sugerirse a partir del examen citológico: Flora normal, Flora mixta, Gardnerella, Leptotrix, Clamidia, Tricomonas, Candida, Otros
3. **Anomalías de las células epiteliales** se resume en las siguientes directrices:
 - a. **Categorización Bethesda:** Células del epitelio escamoso sin cambios inflamatorios, ni sugestivos de malignidad, con alteraciones por inflamación leve, moderada o severas.
 - b. **Atipias:** Este término se emplea exclusivamente cuando los hallazgos citológicos son de importancia indeterminada.
 - **ASCUS:** Atipias epiteliales de significado indeterminado
 - **ASGUS:** Atipias glandulares de significado indeterminado
 - Cambios citológicos por exposición a radio- quimioterapia.
4. **Lesiones intraepiteliales escamosas:** Se designaron dos términos diagnósticos dentro de esta categoría:
 - a. **LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LIE):** Incluye los casos con cambios celulares asociados con Infección del Virus del Papiloma Humano VPH y los asociados con displasia leve: NIC I.
 - b. **LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (LIE):** Incluye los casos con cambios celulares que sugieran displasia moderada o grave, así como el carcinoma in situ

- 5. EVALUACIÓN HORMONAL:** Define si el patrón hormonal es o no compatible con la edad e historia de la paciente. Células basales, intermedias y superficiales.
- 6. RECOMENDACIONES:** Repetir examen, referir a hospital, control no antes de 3 meses, control no antes de 6 meses, control no antes de 1 año, colposcopia, biopsia.

Uno de los factores más importantes para el control de calidad de una muestra de Papanicolaou es el número de células el cual debe de tener más de 10 mil células escamosas en la citología convencional o 5 mil en citología en medio líquido. Según el Colegio Americano de Patólogos y posterior a analizar los datos obtenidos en más de 600 laboratorios estimaron un valor relativo medio de diagnóstico de ASCUS DE 4,3%, valor medio para ASC-H de 0,3%, para lesiones de bajo grado es de 2,5% y para las de alto grado de 0,5%, el valor relativo de lesiones glandulares atípicas es de 1,5%. (FECASOG, 2016)

Se ha observado una gran variabilidad en los diferentes laboratorios, algunos presentan cifras hasta el 20% de ASCUS. Las Guías del Instituto Nacional de Cáncer afirman que solo 5% o menos de los reportes de citologías emitidos en un laboratorio deben ser ASCUS. Así también en la población de alto riesgo, esta relación debe ser inferior a 2 a 3 veces al informe de lesión intraepitelial escamosa. (GONZALEZ Mario, 2003)

En mujeres con resultado citológico de ASCUS, se debe considerar la edad para considerar el manejo a seguir, según las Guías de práctica Clínica para el manejo de lesiones premalignas de cáncer cérvix, mujeres con resultado de ASCUS, tiene mayor riesgo de presentar NIC 2, por lo que requieren seguimiento. Según Schiffman el riesgo de NIC2 en mujeres con ASC-US no es tan alto como para requerir la colposcopia inmediatamente. (Schiffman M, 2014) Basado en los datos de la cohorte KPNC, se estimó un riesgo acumulado a 5 años de NIC2 en mujeres con ASC-US de 7% versus 0.68% en mujeres con citología normal y 0.27% en mujeres VPH negativas y citología normal. (FECASOG, 2016)

En un estudio de cohorte prospectivo en 46.009 mujeres de los Estados Unidos que participaron en un programa de tamizaje, se investigó la prevalencia de NIC 2 después de 2-3 meses de la citología en mujeres con ASC-US Para identificar las

mujeres con mayor riesgo para NIC2 y aquellas con un riesgo muy bajo entre las mujeres con ASC-US, se puede repetir la citología o realizar la prueba VPH. Para la detección de NIC 2 en mujeres con ASC-US, la prueba VPH parece ser más efectiva que la repetición de la citología en 2-12 meses; para descartar NIC 2 en ellas, la efectividad de la prueba VPH y la repetición de la citología es similar. (Katki et al. 2013)

En la cohorte de KPNC en 331.818 mujeres mayores o igual a 30 años, se encontró al inicio del estudio un riesgo de NIC2, NIC3 y cáncer de 0.14% con un IC de (0.07 a 0.27), 0.11% con un IC de (0.05 a 0.23) y 0.031% con un IC de (0.008 a 0.123) en mujeres VPH negativas con ASC-US versus 13.01% con IC de (11.62 a 14.56), 3.91% con IC de (3.15 a 4.85) y 0.15% con IC de (0.05 a 0.46) en mujeres VPH positivas con ASC-US. El riesgo acumulado a 5 años de NIC2 y NIC3 fue 1.29% con IC de (0.61 a 2.75) y 0.54% con IC de (0.19 a 1.56) en mujeres VPH negativas con ASC-US versus VPH positivas con ASC-US 25.56% con IC de (20.66 a 31.38) y 8.45% con IC de (5.49 a 12.88). (FECASOG, 2016)

. El 36% de la cohorte tuvo ASC-US, en ellas el riesgo de NIC2 fue 7,3%. En una revisión de 19 trabajos que incluyeron 6892 mujeres con reportes de ASCUS en citologías de tamizaje, se hallaron 530 lesiones intraepiteliales de alto grado (7,7%; la frecuencia de carcinoma invasivo fue 0.07%. En el trabajo de Lachman y cols, de 560 biopsias en mujeres con diagnóstico citológico de ASCUS, el 64% fueron benignas o reactiva, 19% lesiones de bajo grado y 17% lesiones de alto grado.

En un meta análisis publicado por Melnikow y colaboradores, el 68% de las lesiones diagnosticadas como atipia de células escamosas de significado indeterminado presentaron regresión, el 7% progresan a una lesión de grado más alto y el 0,25% a carcinoma infiltrante después de seguimiento durante 24 meses. De igual forma los estudios indican que la progresión de las lesiones diagnosticada como ASCUS la mayoría de casos está relacionada con la coexistencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) (FECASOG, 2016)

Para la decisión terapéutica se debe tener en cuenta que estas alteraciones tienen alta probabilidad de regresión a la normalidad o a cambios celulares benignos. En el trabajo realizado por Alanen, después de 2 años de seguimiento la regresión fue de

78,6%, pero antes de mostrar cambios benignos en la citología hubo anormalidad persistente por más de 12 meses en el 15% de casos. (GONZALEZ Mario, 2003)

El abordaje clínico de mujeres con este diagnóstico ha sido sujeto de controversia existiendo tres estrategias:

- Colposcopia inmediata
- Prueba para detección del virus del papiloma humano o seguimiento con citología.
- La prueba de detección de HPV para seleccionar que pacientes requieren colposcopia tiene una sensibilidad para detección de NIC 3 DEL 92,4% por lo que se ha propuesto como la más ideal. Estas cifras también se pueden alcanzar con el seguimiento realizando por lo menos dos citologías de control, la sensibilidad alcanza el 95,4%. (MD, Juan, María, & MD, 2013)

Un estudio publicado por Ostensson y colaboradores en el año 2010, para el seguimiento de mujeres con diagnóstico de atipia de células escamosas de significado indeterminado o lesión de bajo grado, la prueba de detección del virus del papiloma humano fue la alternativa costo beneficio en mujeres de 30 años o más con ASCUS. (MD, Juan, María, & MD, 2013)

Las Guías de manejo estadounidenses recomiendan realizar prueba de detección de HPV en mujeres de 30 a 65 años y en mujeres con diagnóstico de ASCUS o lesión intraepitelial de bajo grado entre los 21 a 29 años. En embarazadas, mujeres inmunodeprimidas y en el seguimiento de conizaciones terapéuticas, un caso de ASCUS requieren estudio colposcópico. (LACRUZ Cesar)

Las Nuevas Guías de consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) sobre lesiones premalignas y malignas de cérvix publicadas en el 2013 en relación con las Citologías reportadas como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS, por sus siglas en inglés), hace considerables cambios en el manejo de pacientes: la colposcopia inmediata no es recomendada de entrada, la nueva guía de consenso sugiere dos enfoques: (ASCCP, 2014)

1. Realizar la prueba de VPH-AR y manejar estos casos bajo la premisa del resultado de la prueba viral: si la prueba del VPH resulta positiva se

recomienda realizar la colposcopia pero si el resultado es negativo se recomienda realizar el test de VPH y citología (cotest) en 3 años.

2. Solo repetir la citología 12 meses después; si la nueva citología resulta negativa, la paciente va a una nueva pesquisa (citología) en 3 años pero si reporta \geq ASCUS se recomienda una colposcopia.

Asimismo, en las pacientes entre los 21 y 24 años con reportes citológicos de ASCUS, se recomienda la realización de una nueva citología a los 12 meses, la realización de la prueba del VPH es aceptable y si esta resulta positiva se recomienda repetir la citología en 1 año, de manera que la realización de la colposcopia o repetir la prueba del VPH no es recomendable. Si la prueba del VPH es negativa se recomienda volver al esquema rutinario de una CCV en 3 años. Otra consideración o reto en el manejo de pacientes con ASCUS, es la mujer entre 21 y 24 años de edad, las cuales son tratadas de la misma forma que serían tratadas en la ausencia de ASCUS. En pacientes con ASCUS entre 21 y 24 años de edad se les debería repetir la citología en 12 meses aun si son VPH-AR positivas. Si la citología resulta negativa, se repite la citología nuevamente en 12 meses. Después que la paciente haya tenido dos citologías consecutivas negativas, ella podrá volver a su pesquisa de rutina, lo cual significa para este grupo etario realizar la nueva citología en tres años.

El mismo enfoque es tomado para pacientes entre 21 y 24 años de edad con lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG) en el resultado de citología.

El otro cambio en las nuevas guías de consenso es el uso de las técnicas de CT con citología y determinación de VPH-AR con las cuales se está reduciendo el número de visitas para seguimiento las cuales se requieren durante el manejo de estas pacientes.

Sumado a esto, la estrategia de seguimiento solo con citología ha sido restringida a pacientes por debajo de 30 años de edad. Inicio precoz de las relaciones sexuales

La edad de la primera relación sexual y el embarazo precoz se han asociado de manera independiente con el cáncer de cérvix mostrando OR de 4.3 y 5 veces respectivamente en menores de 16 años. 54 Varios estudios transversales han comunicado que la iniciación sexual temprana o un lapso más corto de tiempo entre

la menarquía y la iniciación sexual constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones prevalentes por el VPH. Sin embargo, las razones de esta asociación no están claras. En un reciente estudio longitudinal que incluía mujeres entre los 15 y los 19 años de edad, de las que se tomaron muestras durante el primer año después de su iniciación sexual, el riesgo de infección por el VPH aumentó paralelamente con el tiempo transcurrido entre la menarquía y el primer coito, probablemente debido a la tendencia de las mujeres de mayor edad a formar pareja con hombres también de mayor edad y con más experiencia sexual. Algunos mecanismos biológicos, incluyendo la inmadurez cervical, las deficiencias de flujo cervical protector y la ectopia cervical aumentada pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por el VPH en mujeres adolescentes y adultas jóvenes.

Número de parejas y parejas nuevas

La relación entre el número de parejas sexuales nuevas y recientes y la probabilidad de detectar ADN del VPH en muestras del tracto genital femenino es sólida y consistente independiente de otros factores de riesgo como la edad, raza y uso de anticonceptivos orales.⁵⁴ La tasa de nuevas parejas (tasa de contacto) desempeña un papel clave en la dinámica de contagio de las enfermedades de transmisión sexual. Schneider, reportó un riesgo relativo de 3:1 veces para adquirir la infección por VPH con cada nuevo compañero. En cuanto a las diferencias observadas entre hombres y mujeres, se observa que los hombres dicen haber tenido un número mayor de parejas sexuales y de parejas extraconyugales que las mujeres y más aún en los sujetos más jóvenes que en los de mayor edad. Las características de las parejas masculinas también influyen en la probabilidad de infectarse. Muñoz y col. no encontró relación al asociar este factor con el cáncer de cérvix en mujeres VPH positivas lo que sugiere que el número de compañeros sexuales es una medida sustitutiva de exposición a la infección por VPH. También mencionan que un nuevo compañero sexual incrementa 10 veces el riesgo de adquirir la infección por VPH.

Investigaciones han hecho énfasis en el papel potencial de las parejas masculinas como vectores, partiendo de la asociación entre el riesgo de sufrir cáncer cervical y el ADN de VPH portado por el hombre; en este sentido, se

ha considerado que el uso de condón pudiera tener un papel protector, aunque no completamente eficiente, y que la circuncisión contribuiría a reducir dicho riesgo en la medida en que reduce el riesgo de adquisición y transmisión del virus en el hombre. La presencia de infecciones cervico vaginales, entre ellas vaginosis bacteriana, infección gonocócica, clamidiasis, tricomoniasis y candidiasis modifican las condiciones normales de la flora y PH vaginal, lo que causa traumatismo en el epitelio e inflamación creando las condiciones propicias para la adquisición de la infección por VPH. La infección por clamidias Tracomatics, en algunos estudios se ha asociado con la infección por el VPH más que con el cáncer de cérvix.

Anticonceptivos hormonales y el virus del papiloma humano

Los anticonceptivos orales pueden aumentar la ectopia cervical, condición clínica donde la exposición y vulnerabilidad al virus del papiloma humano y otras infecciones es mayor. El uso de progestinas adelgaza el revestimiento de la vagina dejándola más susceptible a desgarros o abrasiones a través de los cuales los patógenos de las ITS pudieran penetrar al epitelio de la vagina. Los anticonceptivos que contienen estrógeno y progesterona pueden potenciar la expresión de los genes del VPH en el cérvix a través de mecanismos mediados por receptores de progesterona, así como elementos de respuesta en el genoma viral.⁴⁹ Existen otros factores fisiológicos de los anticonceptivos orales sobre el epitelio cervical como son: La eversión del epitelio columnar, la activación del proceso metaplásico inmaduro, los efectos promotores en la inducción de la expresión de oncoproteínas virales como E6, y E7 del VPH. En el año 2011 se publicó en la revista de infecciones de transmisión sexual el estudio realizado en el año 2003 al 2005 por investigadores de universidades y departamentos de salud pública de los Estados Unidos para examinar la asociación entre algunos tipos de virus del papiloma humano y el uso prolongado de anticonceptivos hormonales en mujeres que asisten a los centros de enfermedades de transmisión sexual y planificación familiar. El principal resultado de este estudio fue la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el acetato de medroxiprogesterona. La conclusión del trabajo es que todavía se necesitan estudios para definir mejor dicha asociación.⁶⁶

FACTORES Y COFACTORES DE RIESGO EN EL CANCER CERVICAL

A pesar de su potencial oncogénico, la infección por el virus del papiloma humano es un fenómeno transitorio que puede revertirse espontáneamente permanecer en estado latente en el 80% de los casos detectados, por lo que se considera que es una causa necesaria pero insuficiente para el desarrollo de malignidad. Por lo tanto, es probable que otros cofactores intervengan en el proceso patológico. Se ha evidenciado que la influencia de un solo factor no transforma a una célula normal en una cancerosa, es necesario que sobre una célula sucedan de 3 a 7 eventos mutacionales independientes para que ocurra la transformación maligna. Los cofactores del VPH para el desarrollo del cáncer de cérvix pueden actuar influyendo en adquirir la infección por VPH, incrementando el riesgo de persistencia o aumentando el riesgo de progresión de la infección a una lesión intraepitelial de alto grado y cáncer. Estos cofactores podrían ser más importantes para estimular la progresión a lesiones neoplásicas que para progresión a cáncer invasor.

Estudios realizados por Muñoz y Bosch, sugieren que los cofactores asociados al VPH pueden ejercer más influencia en la progresión a NIC 3, que en las de NIC 3 a cáncer invasor de cérvix. En el estudio realizado en España y Colombia sobre factores de riesgo asociados a NIC 3 y cáncer de cérvix, no se detectó ninguno diferente como para sugerir que tienen un papel importante en el avance de NIC3 a cáncer cervico uterino. (ASSCP, 2014)

Los tres grupos de cofactores potenciales son: a) cofactores medioambientales o exógenos, incluyendo anticonceptivos hormonales, hábito tabáquico, paridad y coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual; b) cofactores víricos, como infección por tipos específicos, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga vírica e integración vírica, y c) cofactores del huésped, incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria. Recientemente se ha publicado una revisión en relación a los factores ambientales, estos pueden modular el efecto del VPH, como el uso prolongado de anticonceptivos orales, la multiparidad, factores relacionados con la conducta sexual, infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, factores nutricionales y socioeconómicos. (ASSCP, 2014)

En los últimos años de la década de los 80 dos grandes estudios de casos y controles fueron realizados para identificar factores de riesgo de cáncer de cérvix, el primero en Bogotá, México, Costa Rica y Panamá y el segundo en nueve provincias de España y Colombia. Estos estudios con más de 5 mil pacientes señalaron como factores de riesgo: inicio temprano de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, muchos embarazos, bajo nivel socio económico y educativo, promiscuidad sexual e infección por VPH tipo 16 o 18 y virus del herpes simple tipo 2. Así mismo en España, Bosch y col. demostró la prevalencia del ADN del VPH en el 70% de los casos con NIC 3 y 4,7% de los controles. Los mismos autores en Colombia, demostraron la prevalencia de ADN de VPH en 63% de casos con NIC 3 y 10,5% en los controles. ^{11, 27,}

En base a los estudios sobre lesiones de alto grado y cáncer de cérvix realizados en mujeres con VPH se concluye que la alta paridad, tabaquismo y uso de anticonceptivos orales a largo plazo son factores que pueden modular el riesgo de progresión de la infección por VPH o lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado y cáncer cervical. La evidencia parecer ser más consistente para la paridad y el tabaco que para el uso de anticonceptivos orales. ^{27, 45}

Estudios prospectivos que se están llevando a cabo definirán con más seguridad el papel de estos y otros cofactores en la carcinogénesis del VPH. En caso de confirmar estas conclusiones implicará que las mujeres multíparas, fumadoras y mujeres que utilizan anticonceptivos orales a largo plazo vigilancia más estrecha para detectar alteraciones citológicas e infecciones de VPH que el resto de mujeres de la población.⁴⁵

Recientemente se ha publicado una revisión de la evidencia acumulada del papel de los anticonceptivos orales, la paridad y el hábito tabáquico, que ha sido actualizada gracias a la disponibilidad de los resultados de una serie de análisis combinados de un gran número de estudios epidemiológicos agrupados en la Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos del Cáncer de Cérvix (International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer [ICESCC]). Esta iniciativa ha recopilado y combinado datos individuales de participantes de 24

estudios epidemiológicos, incluyendo aproximadamente el 85% de las mujeres con cáncer de cérvix incluidas en estudios epidemiológicos publicados. 45

MULTIPARIDAD

Estudios recientes han encontrado una importante asociación entre multiparidad y lesiones premalignas y cáncer de cérvix entre las mujeres VPH positivas considerando a la multiparidad como un cofactor que modula la acción del VPH. Desde el punto de vista sanitario, la paridad parece ser el cofactor de comportamiento que explica la mayor proporción de casos de cáncer de cérvix entre las mujeres con infección por VPH.

Varios estudios encontraron una fuerte asociación entre la paridad y el cáncer de cérvix de células escamosas pero la evidencia clara y definitiva la estableció la IARC, a través de un estudio multicéntrico de casos y controles entre mujeres que eran positivas para el VPH. De acuerdo con esta investigación para las mujeres con 3 o 4 embarazos a término tienen 2,8 veces más riesgo en comparación con mujeres nulíparas, en tanto el riesgo de las que tienen 7 o más partos es de 3,8 veces más. (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Papillomavirus, 2007) Los resultados de la ICESCC indican que el número de embarazos a término se asocia con un riesgo aumentado de carcinoma cervical invasivo después de ajustar por el número de parejas sexuales y la edad en el primer coito. El riesgo relativo (RR) de cáncer cervical invasivo aumenta cuanto mayor es el número de embarazos a término (RR = 1,10; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,08-1,12 por cada embarazo adicional) y menor es la edad en el momento del primer embarazo a término (RR = 1,07; IC 95%: 1,06-1,09 por cada año menos).

Las hipótesis a través de las cuales se ha tratado de explicar la relación entre multiparidad y el cáncer de cérvix están relacionadas principalmente con el trauma obstétrico, cambios hormonales e inmunosupresión durante el embarazo. Las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso. Las altas concentraciones de estrógeno y progesterona que se dan durante el embarazo pudieran ser responsables de alteraciones en la unión escamocolumnar produciendo ectopia

cervical y manteniendo la zona de transformación sobre el exocervix por muchos años en las mujeres con muchos embarazos, facilitando la exposición directa al VPH. Así mismo el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a los agentes infecciosos. Los estudios más recientes sugieren que los efectos inmunosupresores de los anticonceptivos hormonales, las infecciones crónicas o el embarazo, aumentan el riesgo de infección por el virus del papiloma humano y de evolución de las lesiones precursoras del cáncer cervico uterino. Se propone que existen diferencias en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en mujeres embarazadas y no embarazadas y que la inmunosupresión producida por el embarazo, induce la persistencia de la infección por serotipos oncogénicos que originan lesiones clínicas

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES. (ACO)

El papel que juegan las hormonas exógenas ha sido sugerido en diferentes estudios, y se ha concluido que el uso prolongado de anticonceptivos orales sería un factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino. 61 El uso de anticonceptivos orales se ha asociado con cáncer de cérvix en muchos estudios epidemiológico pero no en todos. De seis estudios realizados en los últimos años, en tres encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

En un metanálisis realizado por la IARC de diez estudios realizados en Filipinas, España, Tailandia, Marruecos, Brasil, Colombia, Perú y Paraguay se encontró evidencia que el uso de anticonceptivos orales por cinco a nueve años el riesgo fue 2.8 veces mayor (95%; IC: 1.5-5.4). El riesgo fue mayor en mujeres que lo habían usado por 10 años o más con un OR: 4, 95%; IC: 2.1-7.8). La edad de inicio de los anticonceptivos orales no tuvo significancia estadística. El uso de acetato de Medroxiprogesterona por más de cinco años en mujeres con infección persistente por VPH, puede aumentar el riesgo de carcinoma e invasor.

La última monografía de la Agencia Internacional sobre la Investigación contra el cáncer (IARC) clasificó los anticonceptivos orales combinados como oncogénicos para el cuello uterino. Un metaanálisis sobre cáncer de cérvix y anticonceptivos hormonales, que incluyó en su mayor parte los mismos estudios que la ICESCC, encontró que el riesgo de cáncer de cérvix invasivo aumentaba con la duración del uso de anticonceptivos orales, de modo que el uso durante 10 años o más se asoció

a un aumento de aproximadamente el doble de riesgo comparado con las mujeres que nunca habían usado anticonceptivos orales. Los datos disponibles sugieren que este riesgo disminuye después de interrumpir el uso de anticonceptivos orales, pero sigue existiendo una elevación significativa del riesgo incluso después de 8 años o menos de suspender los anticonceptivos orales.

El estudio realizado en Costa Rica, encontró un aumento de riesgo tres veces más para mujeres que han utilizado más de cinco años anticonceptivos orales. (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Papillomavirus, 2007) (CLARKE M, 2013) Recientemente la IARC presentó los resultados de un estudio multicéntrico que incluyó 1768 casos y 262 controles positivos a VPH, concluyendo que el uso de ACO es un cofactor que incrementa cuatro veces el riesgo de cáncer de cérvix (IC 95% 2,24-9,36) con su uso por más de diez años. (IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Papillomavirus, 2007). En un estudio publicado por Lancet en el 2007 encontraron un incremento en el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres que usaron anticonceptivos orales con una duración de más de 5 años en relación a las mujeres que no utilizaron, 1,90(95% IC). El riesgo declino después de cesar su uso retornando al riesgo de las que nunca usaron.

Estudios realizados en España, Colombia y Brasil han encontrado diferencias significativas con respecto a las neoplasias de alto grado solo cuando los casos y los controles son positivos al virus del papiloma. Todo parece indicar que el efecto de los AO es promover la transición de la infección crónica por VPH a la neoplasia de cérvix. Los anticonceptivos orales parecen aumentar la actividad transformadora de los oncogenes del VPH e interferir en la resolución eficiente de las lesiones causadas por el virus del VPH en el cérvix de las mujeres jóvenes

El empleo de anticonceptivos desde hace años se ha estado investigando como una posible relación con el cáncer de cérvix. Ocho estudios conducidos por la IARC, revelaron un incremento del riesgo, pero solamente en aquellas mujeres que cumplen las siguientes dos condiciones: a) positividad para el VPH y b) más de 5 años de consumo de anticonceptivos orales. No obstante, la OMS no recomienda cambios en el empleo de la píldora.

La Organización Mundial de la Salud, (OMS) en respuesta a los hallazgos relacionados con el riesgo de los anticonceptivos orales para el desarrollo de cáncer de cérvix refirió lo siguiente: “Muchos casos de cáncer de cérvix cervico uterino pueden prevenirse mediante prácticas de tamizaje apropiadas. Quienes utilizan anticonceptivos orales en lugares en los que se cuenta con servicios de detección deberían recurrir a ellos, tal como se aconseja a otras mujeres. Sin embargo en muchos entornos se carece de estos servicios; a menudo, los riesgos de morbilidad y mortalidad del embarazo son altos en estos entornos y los anticonceptivos orales combinados son uno de los métodos ampliamente disponibles. Dado que la paridad también se considera un factor de riesgo de cáncer de cérvix, los usos de los anticonceptivos orales pueden reducir el riesgo de cáncer atribuible a la paridad. No debe negarse a la mujer el uso de anticonceptivos orales simplemente porque la mujer no puede obtener acceso a los servicios de detección. Probablemente el riesgo de materna por la falta de uso de anticonceptivos sobrepasaría ampliamente cualquier riesgo adicional de cáncer de cérvix para la mayoría de las mujeres”

LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO (LIEBG)

Corresponde a la displasia leve o neoplasia intraepitelial leve, tienen bajo riesgo de progresar a carcinoma. Las células pueden mostrar cambios claros asociados con infección por HPV, el llamado efecto citopático del HPV.

Los cambios se producen principalmente en las células superficiales que tengan citoplasma maduro. El elemento patognomónico diagnóstico es el coilocito que afecta células superficiales o intermedias. Estas células tienen núcleos agrandados tres o más veces con respecto a la célula intermedia normal, usualmente hiper cromáticos y un halo con borde denso y desigual alrededor del núcleo, otorgándole el clásico aspecto vacío lo que le da el nombre.

La Neoplasia leve se caracteriza por presencia de coilocitosis proliferación de células basales (hasta un 30% de espesor del epitelio), actividad mitótica restringida a la capa basal, la atipia es mínima y predomina en las capas medias y superficiales del epitelio, poca o nula atipia de células basales, el epitelio es semejante a la metaplasia escamosa inmadura. (UNFPA, 2011) (ASSCP, 2014)

LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (LIEAG)

Corresponde a la neoplasia intraepitelial moderada y severa (NIC2 y NIC3) carcinoma epidermoide in situ, tienen alto riesgo de desarrollar cáncer cervical invasor si no es tratada. Las alteraciones histológicas se expresan en las células intermedias y parabasales. Sus características son: Proliferación de células inmaduras atípicas en el 30 a 100% del espesor del epitelio, atipia moderada a intensa incluida capa basal, actividad mitótica extensa y atípica, puede haber coilocitosis y pleomorfismo nuclear, y aumento de la relación. ASSCP, 2014)

CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO

El cáncer cervical es una entidad que se presenta en mujeres en edad reproductiva, y es la causa de hasta un 50 % de todas las defunciones por neoplasia en la mujer. La incidencia más elevada del cáncer de cuello uterino está entre los 40 a 60 años, con un promedio de 45 a 55 años; desciende notablemente después de los 60 años ⁽⁵⁾. La máxima incidencia del carcinoma cervical in situ está entre los 30 y 40 años y el invasivo entre los 40 a 50 años. La prevalencia del virus del papiloma humano en países con gran incidencia de cáncer cervico uterino es de 10 a 20%, mientras que la prevalencia en países con baja incidencia es de 5 a 10%. (FECASOG, 2016)

El cáncer de cuello uterino se inicia como una lesión displásica o intraepitelial cervical, afectando principalmente la unión de los epitelios escamoso y columnar correspondientes al epitelio del exocérvix y endocérvix, respectivamente. En un porcentaje de casos esta lesión intraepitelial evoluciona en forma paulatina a carcinoma in situ, con la posibilidad posterior de romper la membrana basal y así invadir el estroma adyacente y convertirse en un carcinoma microinvasor (nivel de invasión menor de 5 mm) con menor probabilidad de comprometer vasos linfáticos. En esta evolución este tipo de tumor pue de continuar su infiltración, denominándose carcinoma francamente invasivo. El cáncer de cérvix de células escamosas es el más común (90% a 95%), mientras que el 10% de los casos son adenocarcinomas. (VALPARAÍSO, 2006)

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Estudio analítico, retrospectivo, observacional de casos y controles que se realizó en el área de la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense.

Enfoque del estudio: La presente investigación tiene un enfoque cuantitativo ya que pretende analizar los factores de riesgo que presentan las mujeres con reportes de ASCUS, ASC-H y ASGUS en la citología para desarrollar lesiones intraepiteliales de alto grado o cáncer de cérvix, confirmados por biopsia basados en una hipótesis que se planteó posterior a la revisión de bibliografías actualizadas y con evidencia científica.

Unidad de análisis: Serán los expedientes clínicos y reportes cito histológicos de cérvix de mujeres con diagnóstico de ASCUS, ASC.H y ASGUS en el período de Enero 2014 a Junio 2017

Universo y muestra: El Universo fueron 4000 mujeres que acudieron a la clínica de lesiones tempranas para realización de citología cervical en el período de enero 2014 a Junio 2017. La muestra fue conformada por 112 mujeres con diagnóstico de cualquiera de las atipias mencionadas y reportadas en la citología realizada en el período mencionado. La muestra se dividió en dos grupos para su posterior análisis.

Se realizaron dos análisis el primero consistió en analizar de forma comparativa los factores asociados a la presencia de ASCUS, ASC-H en los reportes de citologías realizadas de las mujeres del estudio y un segundo análisis para determinar los factores de riesgo asociados a la presencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres con citología positiva a ASCUS y ASC.H dividiendo la muestra en dos grupos.

El grupo de los casos fue constituido por mujeres con reportes de biopsia por colposcopia de neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC2, NIC3, cáncer in situ o invasor) y el grupo control por mujeres con diagnóstico de ASCUS sin reporte de lesión intraepitelial de cérvix de alto grado..

Para los fines del presente estudio tanto en el grupo de los casos como en el grupo control se incluyeron solamente mujeres con diagnóstico de atipias por citología según la clasificación de Bethesda con la finalidad que ambos grupos tuvieran la misma probabilidad de presentar lesiones de cérvix de alto grado, de esta manera los controles son representativos de la población que dio origen a los casos.

Tipo de muestreo: La selección de la muestra tanto los casos como los controles se realizó a través de la revisión del libro de registro de lesiones tempranas donde se buscaron mujeres que acudieron a la clínica en el período Enero 2014 a Junio 2017 cuyo reporte de Papanicolaou fuera ASCUS, ASC-H o ASGUS. Posterior a la búsqueda, se seleccionaron las mujeres que conformaron el grupo de casos y el grupo control. Dado que el grupo de casos se obtuvo a partir de los registros de las mujeres que acudieron a la clínica esta suele ser representativa de la población que habita en el área.

Los criterios de inclusión:

- Mujeres mayores de 15 años que se realizaron la prueba de Papanicolaou en el período de estudio.
- Mujeres con reporte de Papanicolaou positivo a ASCUS, ASC-H y ASGUS.
- Para los casos se incluyeron mujeres con reporte de citología positiva a ASCUS, ASC..H o ASGUS y con biopsia dirigida por colposcopia realizada en el período de estudio positiva a neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC2, NIC3, Cancer in situ) y cáncer
- Para el grupo de control mujeres con reporte de biopsia negativo de lesiones de cérvix de alto grado.

Criterios de exclusión:

- Mujeres con reporte de Papanicolaou de lesiones intraepiteliales de cérvix pero sin reporte de biopsia por colposcopia.
- Mujeres con historia de histerectomía

Cálculo de la muestra: Para el calcular el tamaño de la muestra primeramente se calculó la frecuencia o prevalencia del grupo de los casos, partiendo de la probabilidad de exposición de los controles, dado que la prevalencia de ASCUS varía en las diferentes poblaciones y laboratorios en base a la literatura consultada se estimó un prevalencia de 30%. Por tanto la frecuencia de la exposición de los casos se calculó con la siguiente fórmula:

- $P_1 = \frac{w p_2}{(1-p_2) + w p_2}$
- $P_1 = \frac{3 \times 0.20}{(1 - 0.20) + 3 \times 0.20} = 0.45$
- $P_1: 0.13$
 - Donde p_1 es la frecuencia de exposición o prevalencia entre los casos
 - p_2 es la frecuencia de exposición o prevalencia de los controles, que se estimó un 20%
 - W : es el valor estimado del OR que se asignó el valor de 3
 - $Z_{1-\alpha} = 1,96$. Es la distribución estándar normal seleccionada para el estudio, se le asignó un nivel de seguridad o riesgo de cometer un error estadístico tipo I del 90%, $\alpha = 0.05$.
 - $Z_{1-\beta} = 0,80$. Es la potencia estadística del estudio que se trabajó con 80%.

- Calculando la frecuencia de expuestos utilizando la formula anterior el resultado es 0,13%
- Para el cálculo del total de los casos a estudiar se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

- El resultado fue un total de 40 casos de los dos tipos de atipia.
- La muestra se conformó por 68 mujeres con diagnóstico de ASCUS, 44 mujeres con diagnóstico de ASC.H. A partir de ambos grupos se seleccionó el grupo de mujeres con diagnóstico de neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado o cáncer de cérvix.

Técnica de recolección de la información.

- Se diseñó un instrumento de recolección de la información donde se plasmaron las variables del estudio. La variable dependiente lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) y las diferentes atipias.
- Las variables independientes: Edad, paridad, inicio de vida, sexual, número de compañeros sexuales, edad del primer parto, uso de anticonceptivos hormonales, intervalo del último Papanicolaou, infecciones de transmisión sexual (ITS), tabaquismo, reportes de citología.
- Se solicitó la autorización del personal responsable, explicando los objetivos del estudio. Se solicitaron los expedientes clínicos de las mujeres seleccionadas al servicio de estadística para llenar la ficha de recolección, se introdujo la información en el programa SPSS versión 22 para la distribución de las variables de forma medible en nominal u ordinal.

Análisis estadístico.

Se seleccionaron la mujeres para conformar el grupo de los casos y en el grupo control. Se realizó un primer análisis considerando las variables demográficas, sexuales, reproductivas y hábitos para determinar los factores relacionados con el reporte de ASCUS, ASC-H, ASGUS y un segundo análisis para analizar la magnitud de la asociación entre esta variable dependiente y los factores de riesgo ya demostrados en la literatura para el desarrollo de neoplasias de alto grado o cáncer.

Dado que es un estudio de casos y controles para calcular la magnitud del riesgo se utilizó el OR o razón de productos cruzados para valorar la fuerza de asociación entre el factor de riesgo y el evento con intervalos de confianza al 95% y pruebas de chi cuadrado. Así también se requerirá de la tabla 2 x 2 de la siguiente manera:

	Casos	Controles	Total
Expuestos	A	B	N1 (a + b)
No expuestos	C	D	N0 (c + d)
Total	M1 (a+ c)	M0 (b + d)	T

$$OR= a/c/bd = ad/cb$$

OR es igual a 1 la exposición estudiada no se asocia con la enfermedad o sea es independiente

OR es mayor de uno significa que la exposición aumenta la posibilidad de desarrollar la enfermedad

OR es menor de uno se considera un factor protector.

Posterior al análisis los resultados se plasmarán en tablas y gráficas.

Sesgos: Para reducir el sesgo de selección se considerará en ambos grupos mujeres con reportes de ASCUS, ASC.H o ASGUS para tener una

población más representativa y el mismo riesgo de desarrollar lesiones intraepiteliales premalignas y malignas.

Para reducir el sesgo de confusión se considerarán primeramente los factores de riesgo ya demostrados en los estudios de casos y controles realizados en otros países similares. Para reducir el sesgo por edad se seleccionarán en ambos grupos mujeres con edades similares.

OBJETIVO 1: Características epidemiológicas

VARIABLE	TIPO	DEFINICION	ESCALA	INDICADORES
Edad	Cuantitativa continua	Años de vida cumplidos al momento del estudio	16 a 25 años 26 a 35 años 36 a 45 años 46 a 65 años	Porcentaje de mujeres según grupo
Estado civil	Cualitativa Nominal	Forma de estar ante la sociedad y de unión con su pareja.	Soltera Casada Unión libre	Porcentaje de mujeres según estado civil.
Escolaridad	Cualitativa Ordinal	Nivel de estudio cursado al momento del estudio	Ninguno Primaria Secundaria Universitaria Profesional	Total de mujeres según nivel de escolaridad
Tipo de atipia en el reporte de Pap	Cualitativa nominal	Tipo de atipia reportada en la citología	ASCUS ASC-H ASGUS	Porcentaje de mujeres según atipia reportada
Reporte de biopsia	Cualitativa ordinal	Hallazgo histológico reportado en la biopsia de mujeres con atipia	Cervicitis VPH NIC1 NIC2 NIC3 CA IS o invasor	Porcentaje de mujeres según reporte de biopsia

Factores sexuales y reproductivos

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
inicio de vida sexual	Cuantitativa discreta	Edad cumplida al inicio de las relaciones sexuales	Antes de 15 años 15 a 17 años 18 a 19 años 20 años o más	Porcentaje de mujeres según edad de inicio de relaciones sexuales
Número de parejas sexuales	Cuantitativa discreta	Total de parejas con las que tuvo relación sexual coital	Una 2 a 3 4 ó más	Porcentaje de mujeres según el número de parejas sexuales
edad del primer parto	Cuantitativa discreta	Años cumplidos al nacimiento de su primer hijo	Antes de 15 años 16 a 19 años 20 o más	Porcentaje de mujeres por edad de su primer parto
Número de gestas	Cuantitativa discreta	Número de embarazos referidos previos al estudio	Ninguno Uno a dos Tres a cuatro Cinco a más	Porcentaje de mujeres según el número de embarazos
Paridad	Cualitativa ordinal	Número de partos que ha tenido la mujer previo al estudio	Ninguno o nulípara 1 a 2 partos 3 a 4 (multípara) 5 a más (multípara)	Porcentaje de mujeres según paridad
Abortos	cualitativa	Historia de abortos previos	Si No	Porcentaje de mujeres con historia de abortos
Cesáreas	cualitativa	Numero de cesáreas	Si No	Porcentaje de mujeres con historia de cesareas

MAC utilizados	Cualitativa nominal	Tipo de MAC utilizados por la mujer al momento del estudio	Ninguno Preservativos ACO Horm Inyectables DIU Esterilización Qx	Porcentaje de mujeres según MAC utilizado
Menopausia	Cualitativa nominal	Si se encuentra en menopausia al momento del estudio	Si No	Porcentaje de mujeres en la menopausia
Edad de la menopausia	Cuantitativa Continua	Edad de inicio de la menopausia	Antes de los 40 40 a 45 46 a 50 Después de los 50	Porcentaje de mujeres según edad de inicio de la menopausia

OBJETIVO 2: Factores asociados a los diferentes tipos de atipia

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Antecedentes de ITS	Cualitativa nominal	Si ha sido diagnosticada o manejada por ITS	SI NO	Porcentaje de mujeres con Dx o Tx de ITS
Reporte de citologías previas	Cualitativa nominal	Hallazgos patológicos reportados en las citologías previas	Negativo Atipia Infecciones VPH LIEBG LIEAG Atrofia	Porcentaje de mujeres según hallazgos en la citología previa
ITS reportadas	Cualitativa Nominal	Diagnóstico actual de ITS	Si No	Porcentaje de mujeres con

en la citología actual				diagnóstico de ITS
Tipos de ITS	Cualitativa Nominal	Tipo de ITS diagnosticada	Gardnerella Tricomonas Herpes genital VPH	Porcentaje de mujeres y el tipo de ITS diagnosticada
Hallazgos no patológicos en reporte de Papanicolaou	Cualitativa nominal	Hallazgos relacionados con la calidad de la citología	Mala fijación Frotis sanguinolento Escasa o ausencia células endocervix Atrofia Otras	Porcentaje de mujeres con problemas en la calidad de la muestra

OBJETIVO 3: Factores de riesgo asociados a LIEAG o cáncer de cérvix

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Edad	Cuantitativa Continua	Edad de la mujer al momento del diagnóstico de LIEAG o CaCu	Menor de 20 años 20 a 25 años 26 a 35 años 36 a más	Porcentaje de mujeres menores o mayores de 25 años
Inicio de vida sexual en la adolescencia	Cualitativa nominal	Inicio de vida sexual antes de cumplir 20 años	Si No	Porcentaje de mujeres con IVSA en la adolescencia
Diagnóstico previo o actual de VPH	Cualitativa nominal	Diagnóstico de infección por VPH en el reporte de Pap previo o actual	Si No	Porcentaje de mujeres con VPH

Primer parto en la adolescencia	Cualitativa Nominal	Mujeres que tuvieron su primer parto antes de cumplir los 20 años	Si No	Porcentaje de mujeres que tuvieron su primer parto antes de los 20 años
Multiparidad	Cualitativa nominal	Mujeres q refirieron haber tenido más de tres partos	Si No	Porcentaje de mujeres con 3 a más Partos vaginales
Nuliparidad	Cualitativa Nominal	Mujeres sin partos previos	Si No	Porcentaje de mujeres nulíparas
Bajo nivel de escolaridad	Cualitativa nominal	Mujeres que solo llegaron a la primaria o sin escolaridad	Si No	Porcentaje de mujeres con baja escolaridad
uso de ACO por cinco a más años	Cualitativa Nominal	Mujeres que utilizaron ACO por cinco a más años	Si No	Porcentaje de mujeres que refirieron uso de ACO por 5 a más años
Uso de MAC hormonales inyectables por 5 a más años	Cualitativa nominal	Mujeres que refirieron haber utilizado MAC inyectables por 5 a más años	Si No	Porcentaje de mujeres que refirieron uso de hormonales inyectables por 5 a más años
Intervalo del PAP previo mayor de cinco años o nunca	Cualitativa nominal	Mujeres que refirieron haberse realizado su PAP previo cinco a más años atrás o nunca	Si No	Porcentaje que refirieron PAP previo cinco a más años antes o nunca
ITS	cualitativa	Antecedente de ITS	SI NO	Porcentaje de con diagnostico de ITS
PAP previo alterado	Cualitativa nominal	Reporte previo de PAP alterado según Sistema	SI NO	Porcentaje de mujeres con PAP alterado

		Bethesda		
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Mujeres que han fumado o fuman al momento del estudio	Si No	Porcentaje de mujeres que fumaron o fuman.

OBJETIVO 4: Describir evolución en base a los diferentes tipos de conducta

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Seguimiento posterior	Cualitativa nominal	Diferentes tipos de seguimiento ya estipulados	Colposcopia Colposcopia y Bx PAP cada 6 meses Ambas Ninguno	Porcentaje de mujeres según seguimiento
Evolución de la citología durante el seguimiento	Cualitativa ordinal	Evolución de la mujer al año del diagnóstico de atipia	Negativo De nuevo atipia VPH LIEBG LIEAG Ca insitu Ca invasor	Porcentaje de mujeres según evolución de la citología
Tiempo del ASCUS y la aparición de LIEAG o cáncer	Cuantitativa Continua	Periodo e meses o años para el desarrollo de lesión de alto grado posterior a ASCUS	Menor de 6 meses 6 a 12 meses Uno a dos años Más de 2 años	Porcentaje de mujeres según tiempo de desarrollar lesión de cérvix de alto grado

RESULTADOS Y ANÁLISIS

En el período de enero 2014 a junio 2017 se estudió un total de 112 mujeres, de ellas 68 mujeres (60%) tenían citología positiva de atipia de células escamosas de origen indeterminado (ASCUS) y 44 (40%) con diagnóstico citológico de atipia de células escamosas sin descartar de alto grado (ASC-H). La edad promedio del total de mujeres fue 40 años, siendo 37 años la edad más frecuente, con una edad mínima de 18 años y una máxima de 70 años.

Al analizar por separado los dos grupos se observó que la edad promedio de las mujeres con reporte de ASCUS fue de 38 años y el de las mujeres con ASC-H fue de 42 años, existiendo una diferencia de en edad de ambos grupos aunque no estadísticamente significativa, pero dejando claro que las lesiones de alto grado que se relaciona con los casos de citología ASC-H son patologías que se presentan con mayor frecuencia en mujeres mayores o en edades mayores de 35 a 40 años la que también está en dependencia del grado de neoplasia. ⁽¹⁾ Se observó que la edad de mayor frecuencia en el grupo de ASCUS fue de 26 años a diferencia de las del grupo ASC-H que fue 37 años lo que le dio una diferencia estadísticamente significativa en relación a la edad de aparición.

En relación a la edad menor o mayor reportada en cada grupo, no se encontró diferencia ya que se presentaron las mismas edades (18 a 19 años como edad mínima y 70 años como máxima en ambos grupos). Esto se explica debido a que la presencia de estos resultados de atipia indeterminada en la citología depende de varios factores y no solo en la presencia de lesiones de bajo o alto grado entre los encontrados en la literatura están la atrofia, infecciones, problemas en la fijación de la muestra, entre otras. (Cancerología, 2007) (GONZALEZ Mario, 2003) (LACRUZ Cesar) El rango de edad que más predominó fue el de mujeres entre los 30 a 45 años, (40% en los de ASCUS y 48% en los de ASC-H, y su distribución por rango de edad se mantuvo de forma similar en ambos grupos aunque en las mujeres más jóvenes (20 años a 29años) predominaron los casos de ASCUS (28% vs 18%) y en las mayores de 35 años predominaron los casos de ASC-H, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa. (OR: 1.95; p: 0.2; IC: 0.70 – 3.16)

La edad promedio de inicio de la vida sexual en el total de mujeres fue 17,7 años así también en los grupos por separados que fue de 17 años, la edad promedio del primer parto en las mujeres con atipia ASCUS fue 17 años y las de ASC –H fue de 18 años. Dado que muchas mujeres con citología positiva a ASCUS y ASC-H se asocian con infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) cuyo factor de riesgo para adquirir dicha infección es el inicio temprano de las relaciones sexuales, en mujeres con estas alteraciones citológicas principalmente en los casos de ASCUS, se debe pensar en la presencia del VPH principalmente en mujeres jóvenes. (ASSCP, 2014) (FECASOG, 2016) (FECASOG, 2016) (HUERTAS Sandra, ACOSTA Jinneth, CABARCAS Martha, & SÁNCHEZ Jobani, 2008) .Este mismo fenómeno se observa en relación a la edad del primer parto ya que la mayoría (63%) refirieron que fue en la etapa de la adolescencia con un 40% entre los 18 a 19 años, condición que deja como factor asociado a los reportes citológicos de ASCUS Y ASC-H, las infecciones por el VPH principalmente en mujeres con historia de inicio de vida sexual activa e inicio de paridad en edades temprana. (GONZALEZ Mario, 2003) (K, 2005)

En relación a la historia reproductiva de las mujeres con citologías alteradas con ASCUS y ASC-H se observó en el estudio que la mayoría tenían historia de uno a dos partos (42%), pero al comparar la baja paridad (0 a 2 partos) con las que habían tenido tres o más, se observó que el 62% de mujeres del estudio tenían historia de tres a más partos, solo el 6% eran nulíparas.

Al comparar por separado los dos grupos del estudio se observó que las mujeres con diagnóstico de ASC-H presentaron mayor paridad (3 o más) que las que se les diagnosticó ASCUS. (48% de 27% respectivamente), a diferencia de las mujeres que no tenían partos ya que la mayoría de ellas diagnóstico de ASCUS (17% y 7% respectivamente). La literatura menciona a la multiparidad un factor asociado a las lesiones intraepiteliales de cérvix las que pueden estar presentes en casos de ASCUS y aún más de ASC-H. (HUERTAS Sandra, ACOSTA Jinneth, CABARCAS Martha, & SÁNCHEZ Jobani, 2008)

Entre los factores que se asocian a una mayor o menor prevalencia de estas alteraciones citológicas en las que el diagnóstico es inconcluso, son los casos de atrofia, inflamaciones severas o infecciones cuya celularidad o cambios encontrados

no permiten concluir si se trata de una alteración benigna o una premaligna de bajo o alto grado e inclusive un cáncer invasor. (ALEGRÍA Fanny, 2012) (HUERTAS Sandra, ACOSTA Jinneth, CABARCAS Martha, & SÁNCHEZ Jobani, 2008). Entre los hallazgos citológicos descritos por la literatura que son causa de ASCUS o ASC-H y encontrados en el estudio fueron principalmente las infecciones en el 18% de casos de ASC-H y el 10% de los casos de ASCUS le siguió en frecuencia hallazgos de inflamación severa en el 12% de casos de ASCUS y en el 5% de ASC-H. la atrofia en la citología fue reportada en el 5% tanto de ASCUS como de ASC.H, problemas de fijación y celularidad tambien fueron reportados.

Entre los casos de ASCUS y ASC.H que presentaron reportes de biopsias positivas a neoplasias intraepiteliales de alto grado y cáncer de cuello, se observó que tanto el primer grupo como el segundo presentaron estas lesiones, a pesar que en la clasificación de Bethesda la división se hace para separar las que tienen riesgo de lesiones de alto grado (ASC-H) de las que no tienen (ASCUS). En este estudio el 27% de mujeres incluidas en los dos tipos de atipia, presentaron lesiones de alto grado siendo la mayoría casos de neoplasia intraepitelial grado 2 (46%), el 36% fueron casos de NIC 2, el 18% restantes fueron casos de cáncer in situ, tambien se incluyó en el grupo un caso de cáncer invasor, éste último se encontró en el grupo de mujeres con diagnóstico citológico de ASCUS. La literatura consultada describe que se pueden presentar casos de cáncer invasor con una relación de 1 en 1000 casos de atipia. El orden de frecuencia tambien es la reportada en los estudios consultados resentándose más casos de NIC 2, Así tambien todos los casos se asociaron a infección por VPH. (César, 2003) (HUERTAS Sandra, ACOSTA Jinneth, CABARCAS Martha, & SÁNCHEZ Jobani, 2008) (LACRUZ Cesar) (MONROY Jorge, 2012)

Al asociar los reportes de las lesiones premalignas y malignas de alto grado con los grupos de ASCUS y ASC-H se observó que los reportes de NIC 2 en ambos grupos fue casi similar (54% en el grupo de ASCUS y 46% en el grupo de ASC-H- En los casos de de NIC 3, la mayoría tenían diagnóstico previo de ASC-H (70%), es de esperarse que en este grupo se encuentren este tipo de neoplasia, al igual en los ccasos de cáncer in situ e invasor, aunque este último se diagnosticó en el grupo

de ASCUS. Los hallazgos de NIC 2 en las biopsias de mujeres que presentan ASCUS coincide con lo encontrado en literatura ya que es en el grupo donde con mayor frecuencia se presentan los casos de NIC 2 persistentes. (GONZALEZ Mario, 2003) (K, 2005)

En relación a los factores de riesgo asociados a las lesiones de alto grado en mujeres con citologías positivas a ASCUS y ASC-H se observó que mujeres mayores de 35 años tienen dos veces el riesgo de presentar lesiones de alto grado de cérvix al compararlas con mujeres menores de 35 años Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. (OR: 2.09; p: 0.08; IC: 0.96 a 1.72). En todos los estudios relacionadas con neoplasias y cancer de cérvix , asocian a la edad como un factor de riesgo para desarrollar lesiones de alto grado. (K, 2005) (MD, Juan, María, & MD, 2013) (GONZALEZ Mario, 2003)

Al analizar la paridad (más de tres partos), como factor de riesgo en mujeres con ASCUS y ASC. Se observó que la mayoría de mujeres con reportes de biopsias positivas a lesiones de alto grado y ASCUS i ASC.H previos, (57%) tenían historia de más de tres partos, a diferencia de las que no presentaron neoplasias en los reportes de la biopsia ya que el 56% tenían historia de menos de tres hijos. Con un OR de 2.17, p: 0.05; IC: 0.95 a 7.15)

En el estudio se investigó sobre el uso de anticonceptivos orales en las mujeres con diagnóstico citológico de ASCUS y ASC-H ya que se ha asociado a las lesiones precursoras de alto grado y al cáncer de cérvix (FECASOG, 2016) (MONROY Jorge, 2012) pero solo un pequeño número de mujeres refirieron su uso (8%), lo más utilizado en las mujeres del estudio fue a esterilización quirúrgica,

Al analizar las infecciones de transmisión sexual en las mujeres del estudio se observó que el 14% refirieron algún tipo de infección, o fue reportada en la citología realizada entre las que se encontraron fueron principalmente Gardnerella vaginalis, y Cándida , cuando se asoció con las lesiones de cérvix de alto grado se observó asociación moderadamente significativa OR: 2.72; p: 0.05; IC: 0.95- 5.94) Algunos estudios relacionan las infecciones de transmisión sexual con las lesiones premalignas y al cáncer de cérvix, pero en este estudio puede estar relacionado con el diagnóstico de ASCUS ya que es una de las causas por las que se presentan estas alteraciones en la citología. (LACRUZ Cesar) (Nicolás, 2006)

La prevalencia de ASCUS y ASC.H en el período de estudio fue del 1.55 a 2%, valores que se encuentran más bajos que en otros países. En relación a la evolución en base al manejo de las mujeres con alteraciones citológicas de ASCUS y ASC.H se observó que a la mayoría de ellas (79% en los casos de ASCUS y 85% en ASC.H) se les realizó biopsia por colposcopia independiente del tipo de atipia reportada recibieron lesiones de cervix de alto grado, el 7% de las mujeres con ASC.H se les realizó control cada 3 a 6 meses y al 4% se les realizó LEC como parte de estudios diagnósticos. Al 18% de mujeres con ASCUS y 25% con ASC.H solo se les realizó colposcopia. Para el seguimiento de las mujeres con atipia debe tomarse en cuenta la edad y los factores de riesgo ya según la literatura tiene más riesgo de desarrollar lesiones malignas al compararla con la población en general. En el estudio las lesiones persistentes se presentaron en el 16% en los casos de ASC.H y del 10% en los de ASCUS. La persistencia de las lesiones varía hasta un 10% , este porcentaje alto se debió a que la tercera parte las mujeres con estos diagnósticos abandonan el seguimiento antes de cumplir los 6 meses lo que redujo la población estudiada..

CONCLUSIONES

1. La atipia de células escamosa de origen indeterminado (ASCUS) y la atipia que no se excluye lesiones de alto grado (ASC.H) se presentan con una prevalencia del 2% hallazgo que depende de factores como la edad, paridad, infección por el virus de bajo o de alto riesgo u otros hallazgos relacionados con la citología cervical.
2. Para el manejo y una detección oportuna de lesiones intraepiteliales de alto grado o cáncer de cérvix que no se lograron identificar con la citología, se deben tomar en cuenta los factores de riesgo ya estudiados para esta patología como son la edad mayor de 35 años, la multiparidad, el incumplimiento al tamizaje y la persistencia de la infección por el virus del papiloma y la presencia de atipia factores que fueron demostrado en este estudio con una significancia estadística.
3. Existen otros factores además de la infección por el virus del papiloma que pueden influir en los casos de atipia como son las infecciones , los grados de atrofia vaginal o inflamación al igual que procesos relacionados con la toma y fijación de la muestra,
4. La lesiones persistentes por infección con el virus del papiloma, la inasistencia y biopsias cervicales en mujeres jóvenes fueron hallazgos importantes en el seguimiento de las mujeres con los diferentes tipos de atipia de células escamosas.

RECOMENDACIONES

1. Para el manejo y conducta a tomar en mujeres con diagnóstico de ASCCUS, ASC-H y ASGUS se deben considerar los factores de riesgo asociados al cáncer cervico uterino como son la edad mayor de 35 años, multiparidad, la presencia de infecciones persistentes y de esta manera considerar la conducta más apropiada.
2. Fortalecer el programa de prevención del cáncer de cérvix incrementando las actividades que permitan una mejor adherencia a los programas de tamizaje y seguimiento de mujeres al menos por dos años en los casos de neoplasias de alto grado.
3. Implementar actividades de monitoreo y evaluación durante el proceso la toma de la muestra de Papanicolaou, así también considerar el manejo de mujeres con procesos infecciosos, atróficos o inflamatorios y de esta manera reducir los casos de ASCUS y ASC-H.
4. Realizar actividades a nivel hospitalario y comunitario como ferias, programas radiales, realización de murales, charlas educativas que ayuden a captar mujeres mayores de 35 años, múltiparas con falta de tamizaje ya que son las mujeres de mayor riesgo para presentar atipias que deben ser tratadas y manejadas ya que el riesgo de presentar cáncer de cérvix es alto.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LESIONES PREMALIGNAS DE ALTO GRADO Y
CANCER DE CERVIX

EXPEDIENTE _____ INICIALES _____

Edad _____ Escolaridad _____
teléfono _____

Edo civil _____ Ocupación _____

Referida _____ centro de referencia _____

Procedencia: Rural _____ Urbana _____ Origen _____

GESTAS _____ PARAS _____ ABORTOS _____ CESAREAS _____

IVSA _____ EPP _____ EUP _____ Num parejas sexuales _____

MENOPAUSIA: Si _____ No _____ edad de inicio _____ -

Fuma _____ Licor _____ Drogas _____

TIPO DE MAC UTILIZADOS y TIEMPO DE USO: _____ --

ESTERILIZADA: Si _____ No _____ tiempo _____

ACO: Si _____ No _____ tiempo de uso _____

Inyectables: Si _____ No _____ cual _____ tiempo de uso _____

Tiempo del PAP previo _____ biopsia previa _____

Reporte de PAP previo _____ Reporte biopsia previa _____

Antecedentes de infección en el PAP previo _____

Reporte de VPH en el PAP previo _____

Otro hallazgo importante en el PAP previo _____

Reporte de PAP actual: ASCUS _____ ASC-H _____ ASGUS _____

ANTECEDENTES DE ITS: Si _____ No _____ No sabe _____

Manejo de ITS: Si_____ NO_____

Crioterapias previas_____ Cono biopsia previa_____

REPORTE DE ÚLTIMO PAP ADEMÁS DEL ASCUS:

Mala fijación_____ Ausencia de células endocervicales_____

Muestra insuficiente o escasa celularidad_____

Frotis sanguinolento:_____ atrófico_____

Poca muestra pero suficiente para Dx_____ FLORA COCOIDE_____

Flora mixta_____ bacterias_____

Gardnerella o vaginosis_____ Candida_____ tricomonas_____

VPH _____ Herpes_____ otras_____

CONDUCTA DESPUÉS DE REPORTE DE ASCUS:

Colposcopia_____ colposcopia y biopsia_____

PAP de control en 3 meses_____ 6 meses_____ año_____ Ninguno_____

Recomendaciones de citopatólogo en el reporte de PAP con ASCUS:

REPORTE DE PAP DE SEGUIMIENTO: Negativo_____ ATÍPIA Y CUAL_____

LIEBG_____ VPH_____ LIEAG_____ CA IS_____ CA INV_____

TIEMPO DE DESARROLLAR LA LESIÓN PREMALIGNA: POSTERIOR AL ASCUS:

Menos de 3 meses_____ 3 a 6 meses_____ 6 meses a 1 año_____ 1 a 2 años_____

Más de 2 años_____

BIBLIOGRAFÍA

1. ALEGRÍA Fanny, A. E. (2012). Algoritmos de derivación y confirmación diagnóstica de la citología cervical atípica; desafíos para la actualización. *Rev Chilena de Obstetricia y Ginecología*, Vol: 77; Nº: 4; pAG: 322-28.

2. ASSCP. (2014). Nueva Guía de Manejo sobre lesiones premalignas y malignas de cérvix uterino. *Revista de Obstetricia y Ginecología. SCIELO*, Vol:74; Nº: 2.
3. Cancerología, I. N. (2007). *Recomendaciones para la tamización de neoplasias de cuello uterino sin antecedentes de patología cervical*. Bogotá, Colombia: INC.
4. César, L. C. (2003). Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolaou a Bethesda 2001). *Revista Española de Patología*, Vol 36; Nº:1.
5. FECASOG. (2016). *Guráctica Clínica para el Manejo de lesiones Premalignas de cáncer de cuello*. IHCAI.
6. GONZALEZ Mario, M. (2003). Patología cervical y el reporte de ASCUS en la citología. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, Vol: 54; Nº: 3.
7. HUERTAS Sandra, M., ACOSTA Jinneth, M., CABARCAS Martha, M., & SÁNCHEZ Jobani, M. (2008). Prevalencia de lesión escamosa intraepitelial y malignidad para las atipias escamosas de significado indeterminado. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, Vol 59; Nº: 2; (124-130).
8. K, M. S. (2005). Diagnóstico citológico de ASCUS, Identificación del riesgo para displasia cervical mediante test del virus del papiloma humano. *RLSEVIER*, Vol: 32; Nº: 2.
9. KELLY Agudello, G. D. (2016). Seguimiento de pacientes con atipia de células escamosas de origen indeterminado en un servicio citológico de Medellín. *medicina y laboratorio*, Vol: 22; Nº: 9 (447-458).
10. LACRUZ Cesar, F. J. (s.f.). *Citología Ginecológica. De Papanicolaou a Bethesda*. Madrid, España: Complutense.
11. MD, L. D., Juan, R., María, P., & MD, E. F. (2013). Hallazgos histopatológicos en biopsias de cervix con diagnóstico citológico de ASCUS. *Medicina y Laboratorio*, Vol:19; Nº: 3 y 4; (173-182).
12. MONROY Jorge. (2012). Factores asociados a displasias en mujeres con atipia escamosa de origen indeterminado. *IMBIOMED*, VOL49-42.
13. Nicolás, V. (2006). Sistema Bethesda. *Net- Lab*, Boletín Nº; 1.
14. Omar, D. N., Macarena, R., & Alvaro, A. (2003). Patología preinvasora de cervix. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, Vol:68; N;3; (189-196).

15. Schiffman M, S. D. (2014). Clinical Practice. Cervical Cancer Screening with Human Papillomavirus and cytologist contesting. *Engl Med*, Vol: 369; Pag: 2324-31.
16. SOLARES MC, A. L. (2005). Diagnóstico citológico de ASCUS, identificación del riesgo para displasia cervical mediante test del virus del papiloma humano. *ELSEVIER*, Vo 32; N°:2.
17. Tatti, S. (2008). *Colposcopia y Patología del tracto genital inferior*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
18. TREJOS Augusto, R. E. (2010). Estudio para evaluar la calidad de la muestra obtenida con la brocha de polietileno vs espátula de Ayre más el Cytobrush. *Fac Med UNAM* , Vol: 53; N°:1; Pag: 7-10.
19. UNFPA. (2011). Prevención y control integral del cáncer cervico uterino.
20. VALPARAISO s. (2006). Prevalencia de Displasia de cuello uterino, en mujeres portadoras de VPH.; 11(2). GALVÁN M, B. M. (2013)
21. Factores de riesgo asociados a lesiones intraepiteliales escamosas de de alto grado. 6(24). Fernando, D. L. (2008).
22. Lesión premaligna del cuello uterin, un enfoque actualizado. 46(4; 332-42).

