

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: DETECCIÓN TEMPRANA Y DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS

Inés Benedetti Padrón
Lía Barrios García

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: DETECCIÓN TEMPRANA Y DIAGNÓSTICO DE LESIONES PREMALIGNAS

Inés Benedetti Padrón
Lía Barrios García

Libro original de investigación
Universidad de Cartagena, 2020

Prevención del cáncer de cuello uterino: Detección temprana y diagnóstico de lesiones premalignas

Autor(es): Inés Benedetti Padrón, Lía Barrios García ©

Primera Edición

ISBN: 978-958-5439-35-1

Rector:

Édgar Parra Chacón

Vicerrector de Docencia:

Federico Gallego Vásquez

Vicerrector de Investigaciones:

Leonardo Puerta Llerena

Vicerrector Administrativo:

Gaspar Palacio Mendoza

Secretaria General:

Katia Joly Villarreal

618. 10756 / B462

Benedetti Padrón, Inés

Prevención del cáncer de cuello uterino: detección temprana y diagnóstico de lesiones premalignas / Inés Benedetti Padrón, Lía Barrios García; Freddy Badrán Padauí, Editor -- Cartagena de Indias: Editorial Universitaria, c2021.

270 páginas; 18 x 23 centímetros.

Incluye referencias (p.265 – 267)

ISBN 978-958-5439-35-1

1. Cuello uterino - Cáncer -Diagnóstico 2. Cuello uterino - Cáncer -Prevención 3. Cuello uterino - Heridas, lesiones, etc. I. Barrios García, Lía II. Badrán Padauí, Freddy, Editor.

CEP: Universidad de Cartagena. Centro de Recursos para el Aprendizaje y la Investigación. Biblioteca José Fernández de Madrid.

Editor:

Freddy Badrán Padauí, Jefe de Sección de Publicaciones

Universidad de Cartagena

Diseño de portada: Jorge Barrios Alcalá

Diagramación: Alpha Editores

Derechos

©Editorial Universitaria, Centro, Calle de la Universidad, Cra. 6, N° 36-100,

Claustro de San Agustín, primer piso

Cartagena de Indias, 2021

Realizado el depósito legal

Todos los derechos reservados

Las opiniones expresadas solo comprometen a los autores del libro y al Grupo de Investigación Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

A todas las mujeres

Autoras del libro



Inés Benedetti Padrón, MD, PhD

*Grupo de investigación Histopatología, Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena, Cartagena-Colombia
Email: ebenedettip1@unicartagena.edu.co*

Patóloga, investigadora del grupo Histopatología. Profesora Titular del Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Doctora en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Cartagena. Sus intereses de investigación se enfocan en el estudio citológico e histológico de las neoplasias, de sus marcadores celulares y tisulares de detección temprana, diagnóstico y evolución, y la determinación de su expresión proteica a nivel tisular, de los tipos más frecuentes de cáncer.



Lía Barrios García, MD

*Grupo de investigación Histopatología, Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena, Cartagena-Colombia
Email: liabarriosg@gmail.com*

Patóloga, investigadora del grupo Histopatología. Profesora Titular del Departamento de Ciencias Básicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Patóloga de la Universidad de Cartagena y Citotecnóloga del Instituto Nacional de Cancerología, con más de treinta años de dedicación a la citología cervical. Su interés ha estado dirigido principalmente al estudio e investigación de las lesiones del cuello uterino con orientación a la detección temprana.



El grupo de investigación Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, reconocido por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias en la categoría A, fue creado para el desarrollo investigativo en el área de la salud. Los resultados de sus investigaciones han sido presentados en eventos internacionales y se han publicado artículos científicos en revistas indexadas nacionales e internacionales. Una de las líneas de investigación más fuertes que desarrolla es la línea de investigación en cáncer, que se ha enfocado sobre todo en el estudio de métodos de detección temprana y diagnóstico oportuno de las lesiones premalignas de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio. Específicamente en el tema del cáncer de cuello uterino se ha demostrado, entre otros resultados, la importancia del estudio del canal endocervical en el diagnóstico de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino no visibles a la colposcopia, la utilidad del marcador p16 en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino; se ha estudiado la aplicación de técnicas de inmunquímica en el diagnóstico de las lesiones premalignas del cuello uterino, a nivel de tejido y de extendidos citológicos, además de otros tópicos como los que se presentan en este libro.

Queremos resaltar la labor de formación en investigación que se desarrolla en el grupo Histopatología con estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina, miembros del Semillero NEO. Las investigaciones que se presentan en este libro en las que participaron algunos de ellos, son el reflejo del fruto de dichas enseñanzas.

Panel de investigadores

Este libro es el resultado del trabajo realizado por un grupo de investigadores compuesto por:

Docentes investigadores de las facultades de Medicina y Enfermería de la Universidad de Cartagena.

Estudiantes, en su momento, de pregrado de la facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, miembros del Semillero NEO del grupo de investigación Histopatología.

Se contó además con la participación de algunos profesionales del área de la salud que laboran en instituciones prestadoras de servicios de salud en Convenio Docencia-Servicio con la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

A continuación, se presentan todos los investigadores que junto con las investigadoras principales han hecho posible el desarrollo de los estudios descritos en este libro:

Docentes investigadores

Bárbara Arroyo, MSc., PhD. Bacterióloga. Magíster en Virología. Doctora en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Cartagena. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

César Redondo Bermúdez, MD. Patólogo. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Patólogo del Centro de Diagnóstico Citopatológico del Caribe (CENDIPAT). Cartagena-Colombia

Katherine Redondo De Oro, MD. Patóloga. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Patóloga del Centro de Diagnóstico Citopatológico del Caribe (CENDIPAT). Cartagena-Colombia.

Luis Alvis Estrada, MSc. Economista. Magíster en Salud Pública de la Universidad Nacional de Colombia. Docente de las facultades de Medicina y Enfermería, Universidad de Cartagena.

Miembros del Semillero NEO del grupo de investigación Histopatología

Carolina Negrete Spath, MD. Egresada de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

Daniel Becerra Mejía, MD. Egresado de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

Mirlelly Salamanca Manjarrez, MD. Egresada de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

Paola Andrea Lecompte Osorio, MD. Egresada de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

Rodolfo Alberto Leones Castillo, MD. Egresado de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

Stephanie Montenegro, MD. Egresada de la Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

Profesionales de instituciones prestadoras de servicios de salud en Convenio Docencia-Servicio con la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena

Eliana Retamoso, MD. Gineco-obstetra, colposcopista, Clínica de Maternidad Rafael Calvo, Cartagena-Colombia.

Jannik Ramírez A. Bacterióloga. Docente Facultad de Bacteriología, Universidad de San Buenaventura Cartagena. Coordinadora del área de citología del Centro de Diagnóstico Citopatológico del Caribe (CENDIPAT). Cartagena-Colombia.

Contenido

Presentación **21**

Capítulo 1. **23**

Aspectos generales del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras

Autores: Daniel Becerra, Inés Benedetti Padrón, Lía Barrios García.

Capítulo 2. **63**

Análisis de factores de riesgo para lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino en pacientes de una institución de salud de referencia en la región Caribe colombiana.

Autores: Lía Barrios García, Paola Andrea Lecompte Osorio, Rodolfo Leones Castillo, Inés Benedetti Padrón.

Capítulo 3. **85**

Análisis de los conocimientos, las actitudes y las prácticas con relación a la citología cérvico-uterina en mujeres de tres poblaciones del medio urbano y rural de la región Caribe colombiana.

Autores: Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Bárbara Arroyo Salgado, Mirelly Salamanca, Inés Benedetti Padrón.

Capítulo 4. 113

Adherencia al manejo expectante y evolución de la lesión en mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I.

Autores: Lía Barrios García, Eliana Retamoso, Luis Alvis Estrada.

Capítulo 5. 131

Prevalencia del componente de la zona de transformación del cérvix en citologías cérvico-uterinas anormales.

Autores: Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón.

Capítulo 6 157

Concordancia diagnóstica entre la citología cérvico-uterina y el estudio histopatológico confirmatorio en una institución de salud de referencia en la región Caribe colombiana.

Autores: Lía Barrios García, Carolina Negrete Spath, Stephany Montenegro Castañeda.

Capítulo 7 175

Desempeño diagnóstico de la citología en base líquida del cuello uterino, en pacientes con citología convencional anormal con “Atipias en Células Escamosas”.

Autores: Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón.

Capítulo 8 195

Valor predictivo del marcador p16 en Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I.

Autores: Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón.

Capítulo 9**219**

Evaluación del desempeño diagnóstico de p16/Ki-67 en la detección de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado del cuello uterino, en pacientes con resultado de citología: Atipias en Células Escamosas, (ASC).

Autores: Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón.

Capítulo 10**249**

Detección temprana del cáncer de cuello uterino: experiencia del manejo de un programa en un centro de referencia en la región Caribe colombiana.

Autores: Katherine Redondo D., Jannik Ramírez A., César Redondo B.

Lista de Tablas

Tabla 1. Antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas	67
Tabla 2. Categorías de resultado citológico y diagnóstico histopatológico	68
Tabla 3. Asociación entre edad de las pacientes y el grado de Lesión Intraepitelial Escamosa	70
Tabla 4. Aspectos asociados al estilo de vida de las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas	71
Tabla 5. Distribución de las mujeres encuestadas en la zona urbana, clasificadas por estrato socioeconómico	90
Tabla 6. Conocimiento de enfermedades causadas por el Virus del Papiloma Humano	94
Tabla 7. Actitudes hacia la citología cérvico-uterina en mujeres del medio urbano	96
Tabla 8. Razones que motivan y razones que impiden realizarse la citología cérvico-uterina a las mujeres del medio urbano	97
Tabla 9. Creencias en relación con la frecuencia de toma de la citología	98
Tabla 10. Razones para no tomarse la citología, en mujeres del medio rural	100
Tabla 11. Diferencias demográficas y reproductivas entre pacientes que tuvieron seguimiento comparadas con las pacientes que lo incumplieron	121
Tabla 12. Estado de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I a los doce meses de seguimiento	122

Tabla 13. Presencia de células endocervicales en extendidos anormales	144
Tabla 14. Resultado citológico en relación con presencia de células endocervicales	145
Tabla 15. Coexistencia de células de la zona de transformación y células anormales en el mismo campo, a diferentes poderes de aumento microscópico, por grado de anormalidad citológica	146
Tabla 16. Promedio de edad según diagnóstico citológico en casos con citología anormal	162
Tabla 17. Promedio de edad según diagnóstico histológico en biopsias de pacientes con resultado de citología anormal	163
Tabla 18. Correlación entre los diagnósticos citológicos e histopatológicos en 160 casos de citología anormal con estudio histopatológico	163
Tabla 19. Resultados de la prueba de oro (colposcopia o biopsia), de pacientes con citología convencional anormal ASC	182
Tabla 20. Resultados de citología en base líquida en pacientes con citología convencional anormal ASC	183
Tabla 21. Correlación entre el resultado de citología en base líquida y el diagnóstico colposcópico o histológico	184
Tabla 22. Estado de las pacientes con diagnóstico inicial de NIC1 a los doce meses de seguimiento	206
Tabla 23. Resultado de tinción dual con p16/Ki-67 y resultado del diagnóstico final (colposcopia y/o biopsia) en mujeres de todas las edades con resultado de citología ASC-US	235
Tabla 24. Porcentaje de resultados positivos para p16/Ki-67 en cada categoría de diagnóstico final	236

Tabla 25. Resultados de tinción dual p16/Ki-67 contrastados con diagnóstico final en mujeres mayores y menores de 30 años de edad	237
Tabla 26. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la inmunotinción dual p16/Ki-67 para detectar LIE-AG en todas las mujeres y en mujeres mayores y menores de 30 años	237
Tabla 27. Distribución de casos de citologías revisadas entre 2016 y 2019 en CENDIPAT	258
Tabla 28. Cuantía de la población objeto y cobertura de las citologías revisadas entre 2016 y 2019 en CENDIPAT	259
Tabla 29. Relación de los reportes emitidos en citologías en los años 2016 a 2019 en CENDIPAT	260
Tabla 30. Relación de los reportes emitidos en citologías en los años 2016 a 2019 en CENDIPAT con relación a la edad promedio en años	261

Lista de Figuras

Figura 1. Representación esquemática de las fases de la infección por Virus del Papiloma Humano en el epitelio cervical	31
Figura 2. Espectro de la Neoplasia Intraepitelial Cervical. NIC I (Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado), NIC II – NIC III (Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado)	38
Figura 3. Esquema de los efectos de la proteína E7 en la expresión de los niveles de p16 y la regulación del ciclo celular	45
Figura 4. Biopsia cervical que muestra una Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado con maduración parcial, sospechosa de NIC2	46
Figura 5. Diagnóstico diferencial entre LIE de bajo grado y LIE de alto grado mediante p16	47
Figura 6. Expresión de p16 en Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado	48
Figura 7. Distribución de las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino por grupos etarios	66
Figura 8. Edad de inicio de relaciones sexuales, por grupos etarios	72
Figura 9. Creencias acerca de la utilidad de la citología cérvico-uterina por estrato socioeconómico	92
Figura 10. Frecuencia de realización de la citología cérvico uterina	98
Figura 11. Características del diseño y de la población de estudio de la cohorte de pacientes con manejo conservador de NIC I	118

Figura 12. Diagrama de flujo de la adherencia y la evolución de la Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I	124
Figura 13. Células atípicas correspondientes a Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado con células endocervicales en íntima cercana	142
Figura 14. Extendidos citológicos anormales estudiados, clasificados según categorías diagnósticas	144
Figura 15. Distribución de los casos de citologías anormales por grupos etarios	164
Figura 16. Proporción de resultados citológicos anormales con estudio histológico	165
Figura 17. Proporción de diagnósticos histopatológicos, después de resultado de citología anormal	166
Figura 18. Diagrama de flujo de la adherencia y evolución de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I	208
Figura 19. Tejido de biopsia cervical con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y positividad del marcador p16	209
Figura 20. Extendidos citológicos con células positivas para la tinción dual p16/Ki-67	232

Presentación

En este libro se presentan los resultados originales de investigación obtenidos dentro de la línea de investigación Cáncer, desarrollada por el grupo Histopatología, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, dirigidos por las autoras, en relación con el estudio de la prevención, detección temprana y diagnóstico del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras.

Inicialmente se hace una contextualización teórica sobre aspectos generales del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, que incluye la patogenia de la enfermedad, su relación con el Virus del Papiloma Humano y los marcadores postulados para mejorar la precisión y reproducibilidad del estudio citológico e histológico de las lesiones.

Los capítulos siguientes presentan varios estudios que analizan los factores de riesgo para las lesiones preneoplásicas del cérvix, el conocimiento, la actitud y las prácticas en relación a la tamización para su detección temprana, y la adherencia al manejo de las mismas, en el contexto de las mujeres de la región Caribe colombiana.

También se analizan los métodos de diagnóstico citológico e histopatológico, junto con marcadores recientemente desarrollados, en relación a su desempeño para el diagnóstico oportuno de las lesiones premalignas del cuello uterino y el reconocimiento preciso de las lesiones potencialmente generadoras de una lesión tumoral invasiva.

Por último, para poner en contexto la relevancia del diagnóstico oportuno de estas lesiones en la prevención del cáncer de cuello uterino, se presenta la experiencia acumulada de una entidad de referencia de la región Caribe colombiana en el manejo de un programa de detección temprana de esta neoplasia.

Siendo el cáncer de cuello uterino un problema de salud pública que afecta en forma predominante las poblaciones de bajo desarrollo socioeconómico como la nuestra, esta investigación busca aportar evidencias que contribuyan al mejoramiento en la oportunidad de un diagnóstico oportuno y preciso de sus lesiones precursoras que redunde en lograr en forma efectiva la disminución de las cifras de esta enfermedad en nuestras mujeres.

Capítulo 1.

Aspectos generales del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras

Daniel Becerra, Inés Benedetti Padrón, Lía Barrios García

Anatomía e histología del cuello del útero

El cuello uterino es una estructura cilíndrica que forma parte de la porción más baja del útero, derivada embriológicamente del conducto paramesonérfico (Kurman, Norris, and Wilkinson 2010). Contiene una cavidad interior llamada canal cervical que se comunica por medio del orificio interno con la cavidad del cuerpo del útero, y con la cavidad de la vagina por medio del orificio externo (Jain and AlEssa 2020; Ross and Pawlina 2016). Histológicamente, el cuello uterino se divide en: endocérnix, zona de transformación cervical y exocérnix. El canal endocervical está tapizado por un epitelio cilíndrico productor de mucina y en él desembocan los conductos de las glándulas endocervicales que son glándulas ramificadas cuyo epitelio puede modificar las características del moco secretado. El exocérnix está revestido por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que rodea el orificio cervical y se extiende a la porción externa del canal. El área del canal cervical donde el epitelio cilíndrico se transforma a epitelio escamoso se conoce como “zona de transformación”, en esta zona se encuentran con frecuencia células epiteliales que sufren metaplasia escamosa, muy susceptibles a la infección por el Virus del Papiloma Humano, y como resultado, es aquí donde se desarrollan el cáncer de cuello uterino y sus

lesiones precursoras (Lo y Jordan, 1995; Robbins y Cotran, 2015) (Jain y AlEssa, 2020; Ross y Pawlina, 2016).

Epidemiología del cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias de mayor incidencia en el sexo femenino, según las cifras reportadas por Globocan, en el año 2018 se presentaron alrededor de 570.000 nuevos casos, colocándolo en el cuarto puesto en incidencia entre los tumores malignos en mujeres a nivel mundial. En este mismo periodo ocurrieron, también a nivel mundial, aproximadamente 311.000 muertes por esta neoplasia, ubicándolo como la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres (Bray et al., 2018; Ferlay et al., 2019).

La mayor parte de la carga mundial que genera esta enfermedad se produce en las regiones de bajo y mediano ingreso, lo que se refleja en las cifras de cáncer de cuello uterino en los países con índices de desarrollo humano más bajos, donde ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad, exceptuando algunos países ubicados principalmente en las regiones de África Subsahariana o de Asia Sudoriental, en los cuales es el cáncer más diagnosticado, o es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. En contraste, se observan tasas siete a diez veces más bajas en regiones como América del Norte, Australia/Nueva Zelanda y Asia Occidental (Arabia Saudita e Irak) (Bray et al., 2018; Ferlay et al., 2019).

A diferencia de la incidencia, en donde no se presenta un patrón geográfico del riesgo bien definido, para la mortalidad las zonas con mayor riesgo corresponden a regiones con baja densidad poblacional, zonas periféricas a los centros urbanos, regiones aledañas a las riberas de los grandes ríos y puertos internacionales con alto movimiento comercial. Esta distribución muestra un riesgo aumentado en regiones con dinámica social que favorece el desarrollo de la infección pero que

además tienen un bajo acceso a los servicios de salud incluyendo la tamización y la atención de lesiones precancerosas y cáncer (De Vries et al., 2015).

En Latinoamérica se presentan algunas de las tasas más altas de esta patología, siendo el segundo cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer entre las mujeres, con cifras variables entre los diferentes países que la conforman (Sichero et al., 2020).

En Colombia, para el año 2018 se presentaron 3853 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, y se registraron 1775 muertes por esta causa, lo que lo coloca en el tercer lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas en mujeres, y en el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer, también en mujeres (Bruni et al. 2018). Se ha reportado que existen algunas regiones del territorio nacional con mayor riesgo de mortalidad por esta enfermedad; particularmente las zonas adyacentes a los ríos navegables, zonas fronterizas, el golfo de Urabá y la serranía del Baudó; comparadas con otras regiones como el centro de Antioquia, y los departamentos de Boyacá y Santander que presentan menor riesgo de mortalidad por cáncer de cuello uterino (Bruni et al. 2018; Pardo et al. 2017). En este mismo sentido, se identificó que los departamentos de Meta, Caquetá y Arauca presentan las razones estandarizadas de mortalidad más altas del país (razón estandarizada de mortalidad entre 163 y 291, con una tasa ajustada para la edad entre 12,2 y 15,6 por cada 100.000 personas), mientras que otras regiones como San Andrés y Providencia, Bogotá y La Guajira presentan las razones estandarizadas de mortalidad más bajas (razón estandarizada de mortalidad entre 64 y 78, con una tasa ajustada para la edad entre 4,4 y 5,9 por cada 100.000 personas) (Pardo et al., 2017).

Aunque se ha notado una tendencia al descenso en la mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia, la tasa de mortalidad

ajustada para la edad es de 7,6 por cada 100.000 habitantes según los registros más recientes (Pardo et al. 2017). Al hacer un análisis de los datos estadísticos obtenidos desde 1994 hasta 2013, se observa una tendencia al descenso de la mortalidad por esta enfermedad en la mayoría de las regiones del país (Pardo et al., 2017). Este descenso se asocia tanto con el mejoramiento de condiciones socioeconómicas (particularmente el descenso de las tasas de fecundidad), como con el avance de las actividades de detección temprana y la mejora en el acceso a los servicios de salud (Bruni et al., 2018; Organization 2011; Pardo et al., 2017).

Infección por Virus del Papiloma Humano y cáncer de cuello uterino

El rol del Virus del Papiloma Humano como agente causal del cáncer del cuello uterino ha sido firmemente establecido biológica y epidemiológicamente (Bruni et al. 2018; Muñoz et al. 2006). Se trata de un virus pequeño, sin envoltura, con cápside icosaédrica formada por dos proteínas estructurales y un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular bicatenario, el cual codifica proteínas que estimulan la proliferación celular, lo que facilita la replicación vírica lítica en las células permisivas, aunque puede provocar una transformación oncogénica en las células no permisivas (Murray, Rosenthal 2013; Olusola et al. 2019). El genoma del Virus del Papiloma Humano consta aproximadamente de 8000 pares de bases, contiene siete u ocho genes de expresión temprana (E1 a E8), dependiendo del virus, y dos genes de expresión tardía o estructurales (L1 y L2), además de una región reguladora con las secuencias de control de la transcripción, la secuencia N-terminal compartida para las proteínas de expresión temprana, y el origen de la replicación. La proteína L1 es la proteína de unión vírica e inicia la replicación al unirse a integrinas de la superficie celular, dicha replicación es controlada por la maquinaria de transcripción de la célula, y depende

del estado de diferenciación de las células epiteliales de la mucosa (Muñoz et al. 2006; Murray, Rosenthal 2013).

La clasificación de los Virus del Papiloma Humano se basa en la homología de la secuencia de ADN. Se han identificado al menos 216 tipos, que se han clasificado en 16 grupos (A - P), también se catalogan en cutáneos o mucosos dependiendo del tejido susceptible (Murray, Rosenthal, 2013; Olusola et al., 2019).

Los diferentes tipos de Virus del Papiloma Humano se caracterizan por su notable especificidad háctica y producen distintos cuadros patológicos (Doorbar et al. 2012; Murray, Rosenthal 2013). Dentro de los tipos descritos, se han identificado alrededor de cincuenta tipos que causan infecciones en el epitelio genital, de estos, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73 y 82 han mostrado capacidad de inducir el desarrollo de una neoplasia maligna por lo que se denominan de alto riesgo y están particularmente asociados con el cáncer de cuello uterino (Ferlay et al. 2010; zur Hausen 2002; Olusola et al., 2019; De Villiers et al., 1987; Walboomers et al., 1999).

Patogenia de la infección por Virus del Papiloma Humano y el desarrollo del cáncer de cuello uterino

Se ha evidenciado que los tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo pueden iniciar el desarrollo de un carcinoma de cuello uterino. Estos genotipos de alto riesgo se encuentran presentes en el 99,7% de los carcinomas de cérvix, que contienen ADN integrado del virus, el 70% corresponde a los tipos 16 o 18, siendo el tipo 16 el más frecuentemente encontrado en el cáncer de cuello uterino (50 a 70% de los tumores), seguido por el tipo 18 (7 a 20% de los tumores) (zur Hausen, 2002; Olusola et al., 2019; Parkin y Bray, 2006).

Inicialmente, el Virus del Papiloma Humano accede a la capa de células basales a través de daños estructurales del epitelio, en donde los genes víricos de expresión temprana estimulan la proliferación celular, facilitando la replicación del genoma vírico por medio de la polimerasa de ADN de la célula hospedadora cuando las células se dividen. El posterior incremento del número de células inducido por el virus provoca el engrosamiento del estrato espinoso y de la capa basal, y a medida que las células basales se diferencian, los factores nucleares específicos expresados en las distintas capas y tipos de mucosa promueven la transcripción de los distintos genes víricos, lo cual se relaciona con la expresión de queratinas específicas (Murray, Rosenthal 2013; Olusola et al. 2019). Luego, el virus aprovecha la maduración de las células de la mucosa cervical para atravesar sus diferentes capas y desprenderse con las células muertas de la capa superior (zur Hausen, 2002; Murray, Rosenthal, 2013; Olusola et al., 2019).

A nivel molecular, a menudo ocurre la ruptura del genoma circular en los genes E1 o E2, con el propósito de favorecer la integración, impidiendo así la replicación vírica, pero no evitando la expresión de otros genes víricos, como E5, E6 y E7, que expresan las proteínas E5, E6 y E7. Estas proteínas del Virus del Papiloma Humano, específicamente de los tipos 16 y 18, se han identificado como oncogenes. La proteína E5 favorece el crecimiento celular al estabilizar el receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo que hace que la célula sea más sensible a señales de crecimiento, mientras que las proteínas E6 y E7 se unen e inactivan las proteínas supresoras del crecimiento celular p53, y el producto p105 del gen Retinoblastoma (RB), respectivamente. La proteína E6 se une a la proteína p53 y la marca para su degradación, mientras que E7 se une e inactiva p105RB. En consecuencia, el crecimiento celular y la inactivación de p53 tornan a la célula más vulnerable a mutaciones, aberraciones cromosómicas o la acción de un cofactor y, por tanto, darían lugar a una

transformación neoplásica (zur Hausen, 2009; Murray, Rosenthal, 2013; Olusola et al., 2019).

Se pueden distinguir dos fases diferentes en la evolución de las infecciones por Virus del Papiloma Humano con patrones de expresión génica vírica específicos: una fase productiva o transitoria y una fase de transformación (Figura 1) (Doorbar et al. 2012; von Knebel Doeberitz and Vinokurova 2009; Muñoz et al. 2006; Olusola et al., 2019; Stoler, 2000). La fase transitoria, permisiva o productiva se caracteriza por un bajo nivel de expresión de los genes E6 y E7 en las células basales y parabasales del epitelio escamoso. Si estas células basales comienzan a diferenciarse y progresan durante la ruta de diferenciación normal hacia arriba a la capa celular intermedia, las células escamosas pierden su capacidad de proliferar y salir irreversiblemente del ciclo celular, convirtiéndose en células epiteliales escamosas maduras senescentes, en las que los genes del Virus del Papiloma Humano se expresan a tasas más altas, y desencadenan la replicación de los genomas virales episomales dentro de los núcleos de las células infectadas. Si estas células alcanzan la capa de células superficiales, el virus cambia su patrón de expresión a los genes E4, L1 y L2, cuyos productos se han encontrado en las capas inferiores del epitelio escamoso, y permiten el empaquetamiento de los genomas virales replicados, favoreciendo que las partículas víricas recién producidas se liberen de las células en desintegración sobre la superficie del epitelio escamoso infectado (Bergeron et al., 2015; zur Hausen, 2002; Muñoz et al., 2006; Olusola et al., 2019).

La fase de transformación se caracteriza por una marcada sobreexpresión de los genes E6 y E7 en las células escamosas basales y parabasales que han escapado al control regulatorio de la proteína E2 (Doorbar et al. 2012; zur Hausen 2002; von Knebel Doeberitz and Vinokurova 2009;

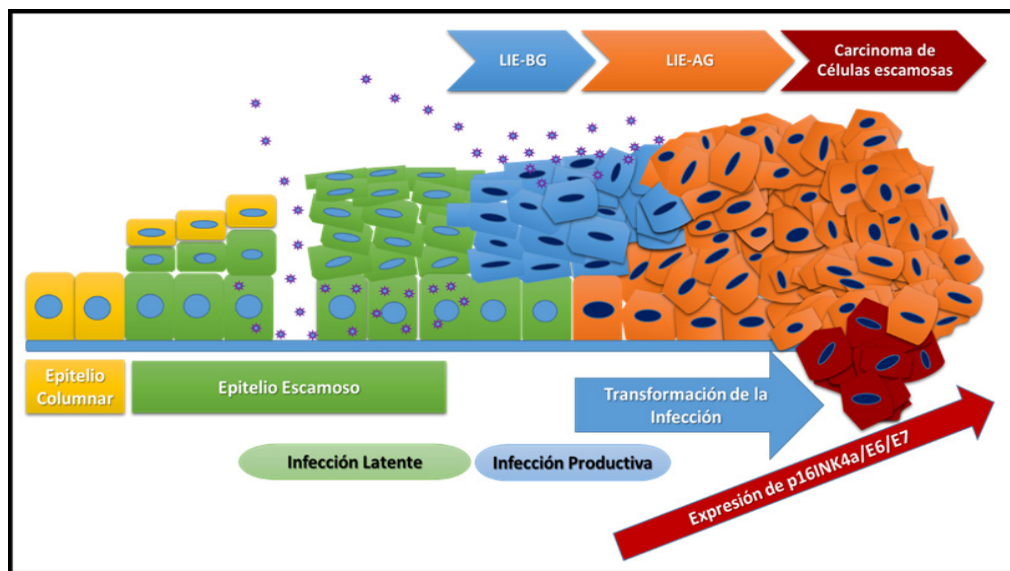


Figura 1. Representación esquemática de las fases de la infección por Virus del Papiloma Humano en el epitelio cervical. LIE-BG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado. LIE-AG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.

Muñoz et al. 2006; Olusola et al. 2019; Stoler 2000). Esto desencadena una inestabilidad cromosómica y puede permitir la selección de clones de células preneoplásicas que eventualmente progresan a carcinomas invasivos. Sin embargo, aunque las células que presentan el modo de transformación de la expresión génica viral pueden surgir inicialmente entre la mayoría de las células que muestran el modo productivo de dicha expresión génica, estas células en fase de transformación temprana todavía retienen la capacidad de experimentar diferenciación epitelial escamosa favoreciendo la replicación viral (Bergeron et al., 2015; Zur Hausen, 2002; Yoshida et al., 2008).

Si bien se ha establecido que la fase de transformación es el paso clave en la patogénesis de los cánceres vinculados al Virus del Papiloma Humano por la activación de los oncogenes virales E6 y E7 en las células basales y parabasales del epitelio infectado (von Knebel Doeberitz and

Vinokurova 2009), la expresión de estos genes virales en las células basales o parabasales que lleva a la inestabilidad cromosómica y a las alteraciones numéricas y estructurales importantes de los cromosomas de la célula huésped (Duensing and Muenger 2004; Thomas et al. 2014), conduce a una distribución desigual del contenido total de ADN, lo cual se refleja en cambios en el patrón de tinción nuclear, en la intensidad de la tinción y, finalmente, en la morfología general de los núcleos de las células epiteliales escamosas transformadas (Zur Hausen, 2002; Michalas, 2000; Muñoz et al., 2006).

Por todo lo anterior, la infección por el Virus del Papiloma Humano puede producir alteraciones en el tejido comprometido que van desde la normalidad citológica, pasando por las diferentes etapas de las lesiones precancerosas hasta el cáncer de cuello uterino invasivo propiamente dicho (Bruni et al. 2018; Zur Hausen 2002; Muñoz et al. 2006).

Factores adicionales asociados a la patogenia del cáncer de cuello uterino

Si bien está comprobado que la infección por el Virus del Papiloma Humano es una causa necesaria en el desarrollo del cáncer de cuello uterino, se requiere de la presencia de factores adicionales para que dicha infección progrese a cáncer. Se han identificado varios de estos cofactores, entre los que se destacan: el tabaquismo, la multiparidad, el uso de anticonceptivos hormonales por tiempo prolongado y la coinfección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (Bruni et al. 2018; Muñoz et al. 2006). Adicionalmente, se cree que otros cofactores también podrían jugar un rol en dicha progresión, como son: la coinfección por *Chlamydia trachomatis* y el *Virus de Herpes Simple tipo 2*, estados de inmunosupresión y algunas deficiencias dietéticas. También se ha postulado que probablemente se relacione con distintas interacciones

a nivel genético e inmunológico del huésped con el ambiente, y las variables relacionadas con el Virus del Papiloma Humano: tipo carga viral y la integración del virus (Muñoz et al. 2006).

Como se mencionó anteriormente, las infecciones por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y en particular las infecciones por los tipos 16 y 18 se han identificado como el principal factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino (zur Hausen 2002). Sin embargo, solo pocas de las mujeres infectadas inicialmente desarrollan lesiones neoplásicas (Rodríguez et al. 2010; Rodríguez et al. 2008) y la gran mayoría de estas se localizan en la unión escamocilíndrica (Schiffman et al. 2007). Esto implica que las distintas células ubicadas dentro de esta zona son particularmente propensas al desarrollo de cánceres relacionados con el Virus del Papiloma Humano (von Knebel Doeberitz and Vinokurova 2009).

Evolución de la terminología de las lesiones precancerosas de cérvix e implicaciones en su manejo

La biología del Virus del Papiloma Humano y su papel crítico en los cánceres del tracto anogenital inferior se han descrito durante las últimas décadas. El epitelio escamoso infectado desarrolla una lesión morfológica de bajo grado en algún momento del ciclo de vida completo del Virus del Papiloma Humano, que puede no ser detectada clínicamente. Otra forma de interacción del Virus del Papiloma Humano con el epitelio se caracteriza por lesiones que, en general, se clasifican como precancerosas. Estas son lesiones en las que se rompe el control coordinado entre la expresión génica viral y la diferenciación epitelial (Darragh et al. 2013). La sobreexpresión de los oncogenes virales impulsa la proliferación celular para producir una expansión clonal de células relativamente indiferenciadas que se manifiestan clínicamente por detección viral persistente, anomalías colposcópicas persistentes y crecientes, y, con el tiempo, un riesgo sustancial de transformación maligna (Doorbar 2005, 2007; Stoler 2000).

La terminología usada para describir estas lesiones ha cambiado notablemente con el paso del tiempo. La primera descripción de “pre-cáncer intraepitelial” fue realizada por Sir John Williams en 1887 (Williams 1887). Aparecieron descripciones posteriores de los primeros cambios histológicos del cáncer de cuello uterino, como “carcinoma de superficie” o “carcinoma intraepitelial” y posteriormente “carcinoma in situ”, los cuales reflejaron descripciones histológicas de células que morfológicamente parecían cáncer pero que no habían sobrepasado la membrana basal (Broders 1932). La identificación del carcinoma in situ creó un enfoque clínico de dos alternativas que fomentó la histerectomía en mujeres con esta lesión y la ausencia de tratamiento para mujeres sin ella (Darragh et al. 2013).

A principios de la década de 1950 era cada vez más claro que existían lesiones superficiales en el cuello uterino que tenían características histológicas anormales que no cumplían los criterios para carcinoma in situ. Estas lesiones parecían tener un menor riesgo de progresar al cáncer que el carcinoma in situ. Entonces se desarrolló una variedad de términos confusos para estas lesiones superficiales, que incluyen anaplasia e hiperplasia de células basales (Darragh et al. 2013).

En 1952, Reagan y Hicks acuñaron el término hiperplasia atípica para las anomalías cervicales con “mayores grados de diferenciación que carcinoma in situ y menos riesgo de desarrollo posterior de cáncer”. En el año siguiente, lo reemplazaron por “displasia”, la cual calificaron como leve, moderada o severa (Reagan, Seidemann, and Saracusa 1953).

La palabra “displasia” se deriva de la palabra griega dys: “malo” y plasia: “moldeado”, y se ha utilizado en muchas áreas de la medicina, generalmente para describir procesos no malignos. Todavía en la década de 1950, algunos patólogos y médicos argumentaban que el carcinoma in situ no era el precursor del cáncer de cuello uterino,

pero su hallazgo conjunto con el cáncer de cuello uterino, además de la incidencia casi idéntica de ambas lesiones finalmente corroboraron este vínculo. Aunque muchos reconocieron la dificultad de diferenciar la displasia severa del carcinoma in situ, las mujeres con este último continuaron siendo tratadas con histerectomía, mientras que las mujeres con displasia severa fueron tratadas con mayor frecuencia con conización (Darragh et al. 2013).

En 1956, Koss y Durfee describieron las células con un halo perinuclear claro, etiquetándolas como coilocitos de la palabra griega koilos que significa “espacio vacío”, y notaron su relación con las descripciones de la displasia leve de Reagan (Koss and Durfee 1956). En 1976, Meisels y Fortin relacionaron esta atipia coilocítica con el Virus del Papiloma Humano (Meisels and Fortin 1976).

El cambio más profundo en la terminología histológica cervical se produjo en 1969 cuando Richart propuso que la carcinogénesis cervical era un proceso continuo que iba desde la displasia leve hasta el cáncer de cuello uterino. Debido a este espectro morfológico, se acuñó el término Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) para enfatizar su asociación como precursor del cáncer. La displasia leve pasó a denominarse Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I; la displasia moderada, Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II; y la displasia severa, Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III. Se encontró “falta de evidencia objetiva” para apoyar la división arbitraria de la Neoplasia Intraepitelial Cervical en dos enfermedades: displasia y carcinoma in situ, por lo tanto, basar la terapia en tal distinción (Richart et al., 1969).

Debido a que se creía que todos los grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical precedían a un cáncer, el tratamiento de todos, según el tamaño y la ubicación de la lesión, se convirtió en una práctica común. El tratamiento de lesiones menores inducidas por el Virus del Papiloma

Humano amenazaba rápidamente con sobrecargar la capacidad del tratamiento quirúrgico hospitalario del precáncer cervical; en respuesta, se desarrollaron métodos de tratamiento ablativo como crioterapia y la ablación con láser de CO₂. Sin embargo, la tradición y la incomprensión persistente de la naturaleza precancerosa del carcinoma in situ dieron como resultado una desaparición lenta del término y continuó utilizándose la histerectomía como tratamiento principal para las mujeres con este diagnóstico (Darragh et al. 2013).

A finales de la década de 1980, con mayor entendimiento de la biología del Virus del Papiloma Humano y la oncogénesis, y añadida además la subjetividad de la diferenciación histológica entre Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III, se llegó a un sistema de clasificación de dos tipos de lesiones cervicales: intraepiteliales de bajo y alto grado, biológicamente más relevantes e histológicamente más reproducibles que la clasificación de tres niveles propuesta anteriormente (Richart,1990).

Las conferencias de Bethesda de 1988, 1991, 2001 y 2014 formularon una nueva terminología, más consistente con el conocimiento de la enfermedad asociada al Virus del Papiloma Humano, para informar anomalías citológicas en la citología ginecológica. Esta terminología, ahora comúnmente conocida como Sistema Bethesda, creó términos y criterios estandarizados para cada categoría interpretativa, llevando a una mejor y más confiable comunicación entre patólogos, médicos generales y entre las demás especialidades médicas (Solomon et al. 2002). El Sistema Bethesda también permitió el desarrollo de directrices de manejo clínico vinculadas a dicha terminología (Darragh et al. 2013).

La creación de la terminología de citología del Sistema Bethesda de 1988 apoyó la clasificación de lesiones de bajo y alto grado (Solomon, 1989). En las pautas para el manejo clínico de anomalías histológicas

cervicales del consenso de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) de 2001 y 2006, se utilizó una clasificación de dos niveles para las lesiones del cuello uterino, excepto en adolescentes y mujeres jóvenes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III (Wright et al., 2003, 2007). Esta excepción en las pautas de consenso de la ASCCP perpetuó la dependencia clínica de una clasificación de tres niveles para el diagnóstico histológico de lesiones cervicales en el manejo de adolescentes y mujeres jóvenes.

En la década de 1990, el tratamiento de la neoplasia intraepitelial promulgó el manejo expectante de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y la extirpación de las lesiones precancerosas o de alto grado: Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III, mediante el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP; Loop electrosurgical excision procedure). A inicios del presente milenio se impulsó la adopción de una clasificación de dos niveles para todas las lesiones intraepiteliales del tracto anogenital asociadas con el Virus del Papiloma Humano: Lesiones de bajo grado y de alto grado (Crum 2003; Heatley et al. 2002; Schneider 2003), y en el 2012, a través del documento final del LAST Project (The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated lesions: Background and Consensus and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology), se decidió adoptar finalmente el modelo de dos niveles, denominándolos Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIE-BG o LSIL; Low-grade squamous intraepithelial lesion) y Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIE-AG o HSIL; High-grade squamous intraepithelial lesion), con un manejo expectante para la primera y de intervención para la segunda (Darragh et al. 2013).

Morfología microscópica de las lesiones premalignas del cuello uterino

La característica principal de una Lesión Intraepitelial Escamosa es una proliferación celular anormal con atipia nuclear que incluye agrandamiento, pleomorfismo, cambio en la textura de la cromatina y bordes nucleares irregulares. Con el aumento de la gravedad de la lesión, las relaciones núcleo-citoplasma aumentan, la actividad mitótica aumenta y, en la mayoría de los casos, las células aparecen más inmaduras. Es importante señalar que los cambios nucleares suelen estar presentes en todo el espesor del epitelio, independientemente de la gravedad de la lesión. Por esa razón, el muestreo citológico de las capas superficiales puede detectar lesiones de bajo y alto grado (Darragh et al. 2013; Kumar, V. Abbas, A. Aster 2015).

En general, es la maduración relativa o la falta de maduración del citoplasma en las capas superficiales, junto con la actividad mitótica persistente, lo que define la gravedad del proceso y su clasificación desde el punto de vista histológico (Darragh et al. 2013). La Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado se define como la proliferación de células escamosas con características nucleares anormales que incluyen aumento en el tamaño nuclear, membranas nucleares irregulares y aumento de la relación núcleo-citoplasma. Hay poca maduración citoplásmica en el tercio inferior del epitelio, pero esta comienza en el tercio medio y es relativamente normal en el tercio superior. Es característico que las figuras mitóticas estén limitadas al tercio inferior del epitelio, además de la presencia del efecto citopático característico de la infección productiva del Virus del Papiloma Humano (coilocitosis) que incluye multinucleación, aumento de tamaño nuclear y pleomorfismo acompañado de halos perinucleares (Darragh et al. 2013; Kumar, V. Abbas, A. Aster 2015).

La Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado se caracteriza por la proliferación de células escamosas con características nucleares anormales que incluyen aumento en el tamaño nuclear, membranas nucleares irregulares y aumento de la relación núcleo-citoplasma, acompañadas de figuras mitóticas. Las figuras mitóticas no están confinadas al tercio inferior del epitelio y pueden encontrarse en los tercios medios y/o superiores del epitelio (Darragh et al. 2013). Dentro de esta clasificación se encuentran las lesiones denominadas como Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III. Según Kumar, (2015), la primera se caracteriza por la presencia de atipia progresiva y expansión de las células basales inmaduras por encima del tercio inferior del espesor del epitelio sin afectar todo el epitelio, mientras que la segunda, se presenta con atipia difusa, pérdida de la maduración, y expansión de las células basales inmaduras comprometiendo todo el espesor del epitelio (Figura 2).

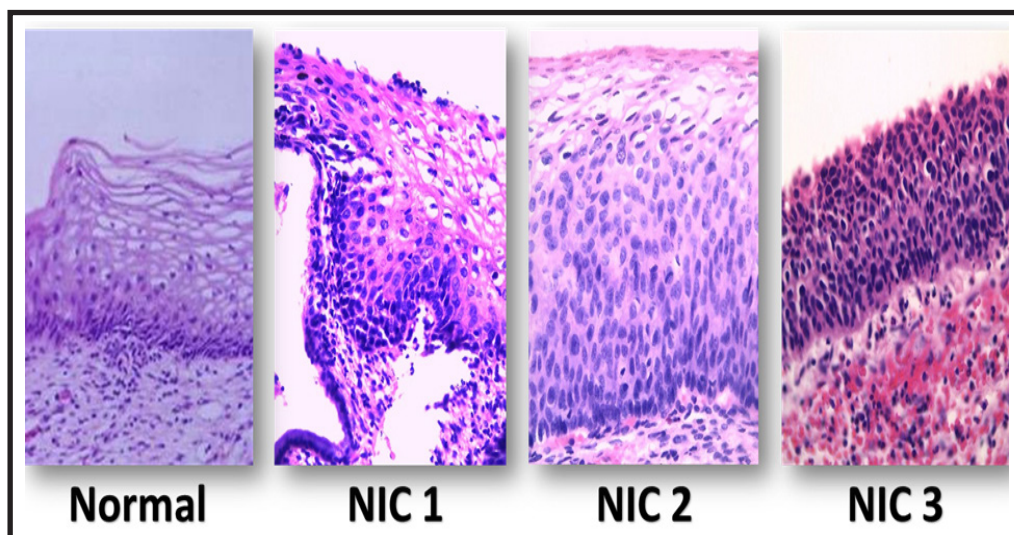


Figura 2. Espectro de la Neoplasia Intraepitelial Cervical. NIC I (Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado), NIC II – NIC III (Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado). Fotografías microscópicas propias de los autores, tomadas en el Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. H&E, 40X.

La ASCCP define la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II como un nivel intermedio entre una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III, aclarando que en la grado I hay un compromiso del tercio inferior del epitelio por células atípicas con marcado aumento del tamaño nuclear, hipercromasia y aumento de la relación núcleo-citoplasma, mientras que en la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado III existe compromiso total del espesor del epitelio con este tipo de atipia celular (Darragh et al. 2013). Así mismo, utiliza esta división por tercios del epitelio, para referirse al grado de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC I, NIC II o NIC III) (Kurman et al. 2010). El potencial maligno de las Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II y grado III es bastante alto, aunque pueden regresar en alrededor del 35% de los casos (Melnikow et al. 1998), sobre todo la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II lo hará en al menos el 63 % de los casos durante los dos años siguientes, especialmente si se trata de adolescentes o mujeres jóvenes (Moscicki et al. 2010; Parkin and Bray 2006), por lo cual se ha sugerido que en pacientes menores de 25 años esta última puede manejarse de manera expectante (Kinney et al. 2014).

Colposcopia y biopsia cervical en la detección de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino

Los programas de detección temprana del cáncer de cuello uterino tienen como objetivo identificar a las mujeres con lesiones premalignas (Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado), que tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma invasivo. Las mujeres con resultados anormales en las pruebas de detección son referidas a un estudio de colposcopia. Si la Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado se confirma mediante biopsias tomadas durante la colposcopia, esta se elimina para prevenir la progresión a cáncer invasivo de cuello uterino. En muchos países occidentales se ha utilizado el cribado poblacional

con la prueba de Papanicolaou y ha llevado a una reducción sustancial de la incidencia y la mortalidad del cáncer cérvico-uterino. Sin embargo, la prueba de Papanicolaou tiene una sensibilidad limitada (Arbyn et al. 2012; Koss 1989; Ronco et al. 2014), por lo cual, en la tamización del cáncer de cuello uterino recomiendan pruebas repetidas frecuentes para compensar las limitaciones establecidas en la sensibilidad diagnóstica y salvaguardar los efectos protectores de dichos programas (Bergeron et al. 2015).

Desde la identificación de la infección por el Virus del Papiloma Humano como el factor de riesgo predominante para el cáncer de cuello uterino (zur Hausen 2002), se han desarrollado muchas pruebas sensibles para detectar dichas infecciones en el tracto genital femenino (Arbyn et al. 2012; Snijders, Heideman, and Meijer 2010). Sin embargo, las pruebas moleculares para detección del Virus del Papiloma Humano no tienen un alto valor predictivo positivo para la presencia de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, por lo que las mujeres con resultados positivos para el virus requieren pruebas adicionales como, la citología cérvico-uterina, o pruebas más recientemente desarrolladas basadas en biomarcadores sobre la base de la comprensión de la patogénesis de la transformación neoplásica de las células epiteliales escamosas del cérvix (Carozzi et al. 2008, 2013; Schiffman et al. 2011; Wentzensen 2013).

Las mujeres con resultados positivos en cribado cervical por citología se refieren generalmente a colposcopia y el tratamiento se basa en los resultados de la biopsia con coloración de rutina (H&E), que se considera el estándar de oro en el que se basan las conductas clínicas actuales (Ministerio de Salud y Protección Social; 2014). Las mujeres con lesiones \geq NIC II se tratan, por lo que un diagnóstico histológico falso positivo muy probablemente conduce a un tratamiento innecesario que puede tener un impacto negativo en la vida reproductiva de las

mujeres, sobre todo en la población joven. Los patólogos interpretan los hallazgos morfológicos en las biopsias cervicales de una forma segura, rápida y costo-efectiva, empleando una serie de técnicas heurísticas para apoyar su evaluación y simplificar resultados complejos, lo que lleva, en algunas ocasiones, a un sesgo y error asociado, que puede tener un impacto significativo en el diagnóstico (Brereton et al. 2015; Hamilton et al. 2009).

Las habilidades de identificación y clasificación de las lesiones intraepiteliales escamosas están bien apoyadas por los recursos existentes (Kurman et al. 2010), pero es poco conocida la contribución, la importancia y los beneficios de otros recursos de apoyo diagnóstico, que permiten mejorar los resultados, mediante apoyo a las decisiones de las estrategias científicas, identificando y evitando sesgos asociados. Los errores en los hallazgos histológicos han sido bien documentados (Joste, Crum, and Cibas, 1995; Tritz et al., 1995), el estudio histológico de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino presenta una notable variabilidad inter e intraobservador, y ha sido demostrado que los diagnósticos de NIC no son totalmente reproducibles (Grenko et al., 2000; Ismail et al., 1989; Kalof and Cooper, 2007; Malpica et al., 2005; Park et al., 1999; Parker et al., 2002; Robertson et al., 1989; Stoler, Schiffman, and ALTS Group, 2001; de Vet et al., 1990), especialmente los de las NIC II (Stoler et al., 2015).

Ni aún con la implementación de la clasificación de Richart y el Sistema Bethesda, que da criterios precisos para categorías de diagnóstico, ha sido posible mejorar la clasificación de las lesiones cervicales basados solamente en la morfología. Siendo esta, una de las principales limitaciones del diagnóstico histológico, poniendo en evidencia la necesidad de pruebas y patrones de oro más confiables y precisos. Por ejemplo, estudios de evaluación de casos de biopsia con NIC II en mujeres jóvenes, han mostrado que eran más propensas a tener

una lesión tipo NIC I o un resultado negativo, en lugar de una Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, en el estudio de espécimen de resección (cono), con una tasa de regresión espontánea histológica (definida como NIC \leq I en el cono) de 26,9 % (Zhang et al. 2015).

Así mismo, estudios de revisión de casos diagnosticados como \geq NIC II, con seguimiento estricto de la lesión, mostraron que el 15% fueron rebajados a NIC I o negativo (Palma et al. 2008), sobre todo porque la biopsia es orientada por resultados de una prueba con baja especificidad como la colposcopia (Underwood et al. 2012), resultando en una alta proporción de falsos positivos. De igual manera, en algunos estudios, el porcentaje de casos de NIC II que son rebajados a NIC I en una segunda revisión supera el 24% (Stoler et al. 2015, 2001). Estas observaciones tienen importantes implicaciones clínicas, debido a que los diagnósticos histológicos determinan la decisión de tratar o realizar un manejo de manera expectante, y de acuerdo a esto es probable que algunas veces sea innecesario el tratamiento para NIC II, cuyo procedimiento diagnóstico/terapéutico por escisión (cono) no es inocuo, ya que conlleva riesgos en la paciente, como la hemorragia perioperatoria e infecciones, y complicaciones en los embarazos, como el parto prematuro, la ruptura prematura de membranas y el bajo peso al nacer (Albrechtsen, Rasmussen, and Thoresen 2008; Jin et al. 2014; Kietpeerakool et al. 2006).

El tratamiento innecesario también incrementa los costos de salud, y a esto se añade, que las pruebas de detección en estas mujeres se realizarán anualmente durante varios años (Massad et al., 2013). Como es conocido, la concordancia diagnóstica es mayor en los extremos del espectro de las lesiones cervicales (biopsias negativas, NIC III y cáncer cervical), mientras que la discordancia es más elevada en las lesiones intermedias, especialmente NIC II. Por lo cual, múltiples estudios (Bergeron et al., 2010; Dijkstra et al., 2010; Galgano et al. 2010; Horn et al., 2008; Klaes et al., 2002; McCluggage, 2007; Ordi et al., 2014), han

demostrado que la adición de inmunohistoquímica con p16 a la tinción rutinaria de H&E aumenta notablemente la concordancia interobservador en cuanto a la presencia o ausencia de lesión y el grado de consenso en la gradación de dichas lesiones. Además, facilita el diagnóstico diferencial, entre las lesiones simuladoras como la metaplasia escamosa inmadura (Regauer and Reich 2007), los cambios celulares asociados a atrofia (Qiao, Bhuiya, and Spitzer 2005) e inflamación, y las verdaderas Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, ya que p16 presenta elevada sensibilidad para \geq NIC II, una alta especificidad y su evaluación es fácil y reproducible.

Por lo anterior, se ha propuesto la hipótesis de que los diagnósticos en las biopsias de cuello uterino y muestras de conización cervical e histerectomía, basados en p16, podrían reducir la frecuencia de diagnósticos de lesiones de alto grado, sobre todo en pacientes menores de 30 años, debido a la alta prevalencia de infecciones transitorias por genotipos de Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo y la baja incidencia de cáncer de cuello uterino en este grupo etario. Esto reduciría los tratamientos innecesarios, y evitaría las complicaciones en la vida reproductiva de estas mujeres, enfocando el problema hacia determinar si la enfermedad precancerosa está verdaderamente presente y, por consiguiente, deba ser tratada con un procedimiento de ablación o escisión, o, por el contrario, la lesión pueda ser manejada con seguridad bajo un enfoque conservador.

Uso de biomarcadores en la detección de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino

La identificación de p16 como marcador de “transformación” de las infecciones por Virus del Papiloma Humano, promete agregar una mejor precisión en la detección temprana del cáncer y en los programas de diagnóstico del cáncer de cuello uterino (Bergeron et al. 2015).

Se ha demostrado que la expresión de E7 desencadena señales de estrés oncogénico e induce una remodelación epigenética particularmente del locus CDKN2A, lo cual da como resultado una sobreexpresión marcada de la proteína p16 (McLaughlin-Drubin, Crum, and Münger 2011). Esta proteína, p16, es una inhibidora de cinasa dependiente de ciclinas que bloquea la fosforilación de varias ciclinas y contrarresta la fosforilación e inactivación de pRB (Proteína del gen Retinoblastoma), y cuya sobreexpresión generalmente ocurre en células de organismos envejecidos. En células somáticas normales, la sobreexpresión de p16 da como resultado la detención inmediata del ciclo celular y la condensación irreversible de la cromatina (Campisi and D'Adda Di Fagagna 2007). Por lo tanto, p16 protege las células que sufren daños genómicos de un aumento de la proliferación. Las funciones inhibitoras del crecimiento de p16 están mediadas predominantemente por su actividad de quinasa dependiente de ciclina, la cual inhibe la quinasa 4 dependiente de ciclina (CDK4), que, a su vez, previene esencialmente la hiperfosforilación y, en consecuencia, la inactivación de la proteína pRB. Sin embargo, en muchas neoplasias incluyendo cáncer de mama, de páncreas y de colon, así como en melanomas malignos, la función del gen p16 se pierde por deleciones, mutaciones o silenciamiento epigenético (Lowe and Sherr 2003). En otros tumores, su función de detención del crecimiento puede ser abolida cuando se inactivan las señales inhibitoras posteriores, por ejemplo, al inactivar las funciones de pRB, todas las células transformadas por el virus del papiloma oncogénico ya no pueden controlar su ciclo celular a través de dicha vía (Figura 3) (Bergeron et al. 2015).

Cuando las células proliferan y sobreexpresan sustancialmente p16, este puede detectarse mediante inmunohistoquímica como una fuerte sobreexpresión difusa que ahora se reconoce como el sello distintivo de la transformación celular inducida por el Virus del

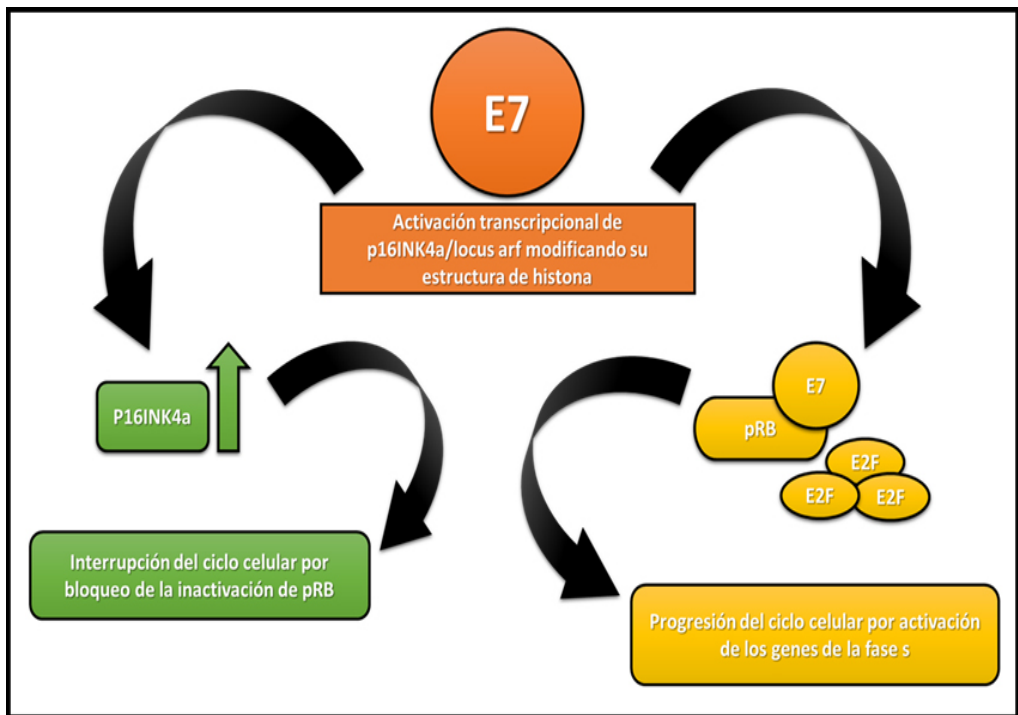


Figura 3. Esquema de los efectos de la proteína E7 en la expresión de los niveles de p16 y la regulación del ciclo celular.

Papiloma Humano. Para evaluar la tinción inmunohistoquímica de p16 se utilizan los criterios de Klaes et al., (2002), en los cuales una tinción fuerte o intensa y difusa para p16 se identifica como positiva. En el epitelio escamoso esto se define como tinción nuclear continua fuerte o nuclear y citoplasmática de la capa de células basales con extensión hacia arriba que implica al menos un tercio del espesor epitelial. La última restricción de altura es algo arbitraria, pero agrega especificidad. Hay que tener en cuenta que la tinción de espesor total o la extensión en el tercio superior o en la mitad superior no se requiere específicamente para llamar a un espécimen positivo (Figura 4) (Darragh et al. 2013; Klaes et al. 2002; Kurman et al. 2010).

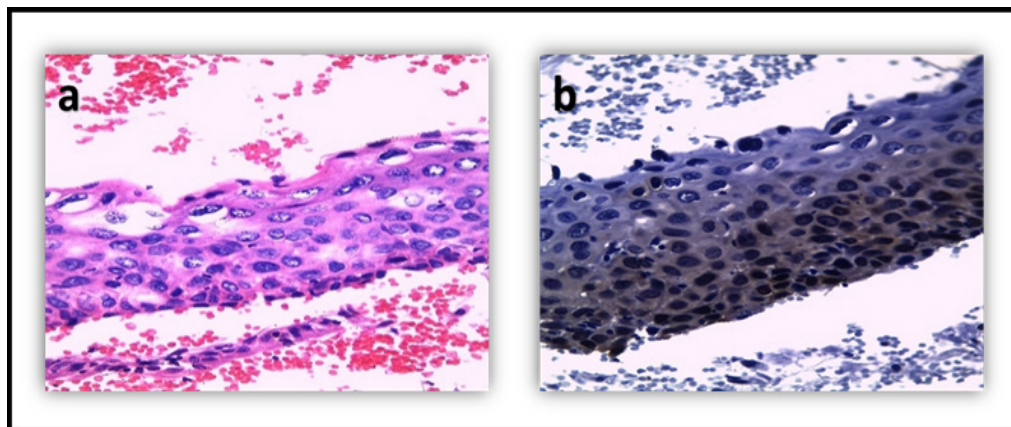


Figura 4. Biopsia cervical que muestra una Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado con maduración parcial, sospechosa de NIC2. a. Tinción con H&E. b. Inmunotinción con p16 que aclara el diagnóstico de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado. Fotografías microscópicas propias de los autores, tomadas en el Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. H&E, 40X.

La tinción nuclear focal, dispersa o tenue, es inespecífica y se considera como negativa. Esta se puede observar en la Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (NIC I), así como en procesos que no están relacionados con el riesgo neoplásico como la metaplasia escamosa inmadura, la atrofia, cambios epiteliales reparadores o un corte tangencial. La metaplasia escamosa inmadura se caracteriza por la presencia de células indiferenciadas, estratificadas, que proliferan inmediatamente debajo del epitelio columnar; estas células tienen forma cúbica o columnar baja, con núcleos redondos u ovalados y escaso citoplasma. La atrofia cervical se caracteriza por células parabasales pequeñas, redondas y frágiles. En los cambios reparadores se pueden observar infiltrados inflamatorios, fibrosis, entre otros. Así mismo, los patrones de tinción descritos como: citoplasmáticos, de tipo gota, encharcados, dispersos, células individuales y otros, se definen como negativos (Figura 5), (Kurman et al. 2010).

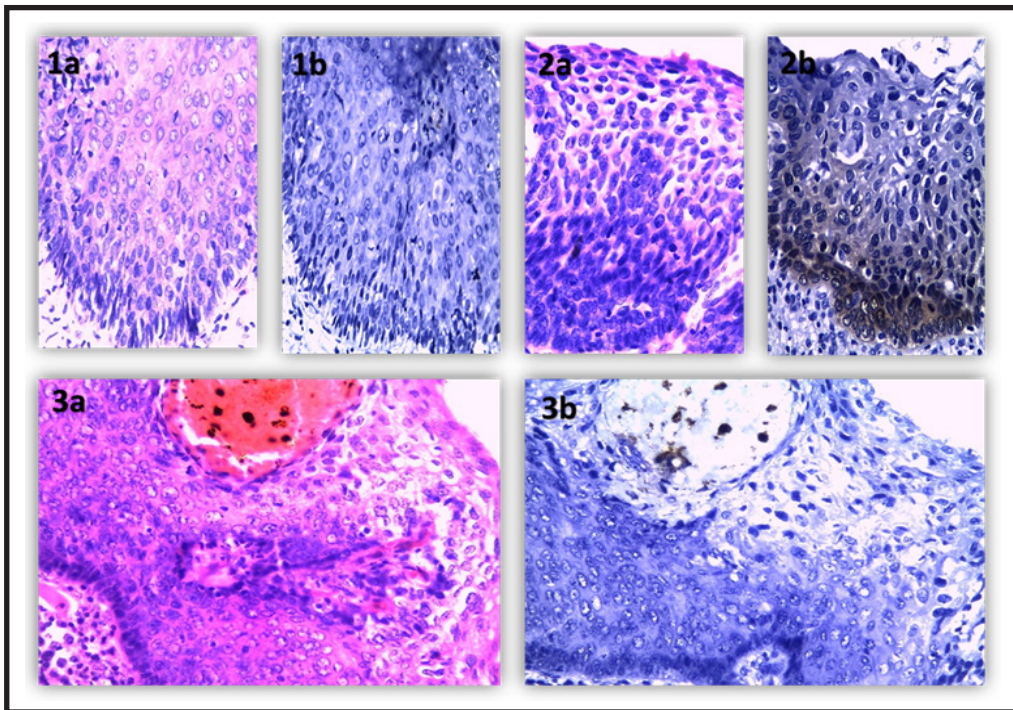


Figura 5. Diagnóstico diferencial entre LIE de bajo grado y LIE de alto grado mediante p16. 1a, 2a, 3a, biopsias cervicales (tinción H&E) con LIE y diagnóstico diferencial entre LIE de bajo grado y LIE de alto grado. 1b, 2b y 3b, Las mismas biopsias cervicales con inmunotinción para p16, compatible con LIE de bajo grado. Fotografías microscópicas propias de los autores, tomadas en el Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. H&E, p16, 40X.

Diversos estudios muestran que más del 99% de las NIC III son p16-positivas. Por el contrario, solo entre el 5 y el 30% de las biopsias Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado /NIC I son positivas para p16 (Van Baars et al. 2015; Darragh et al. 2013), generalmente mostrando un patrón de tinción de “tercio inferior” (Figura 6), y muchos de estos casos, en retrospectiva, contienen pequeñas áreas con Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado que no se habían detectado en las biopsias (Galgano et al. 2010; Santos et al. 2006).

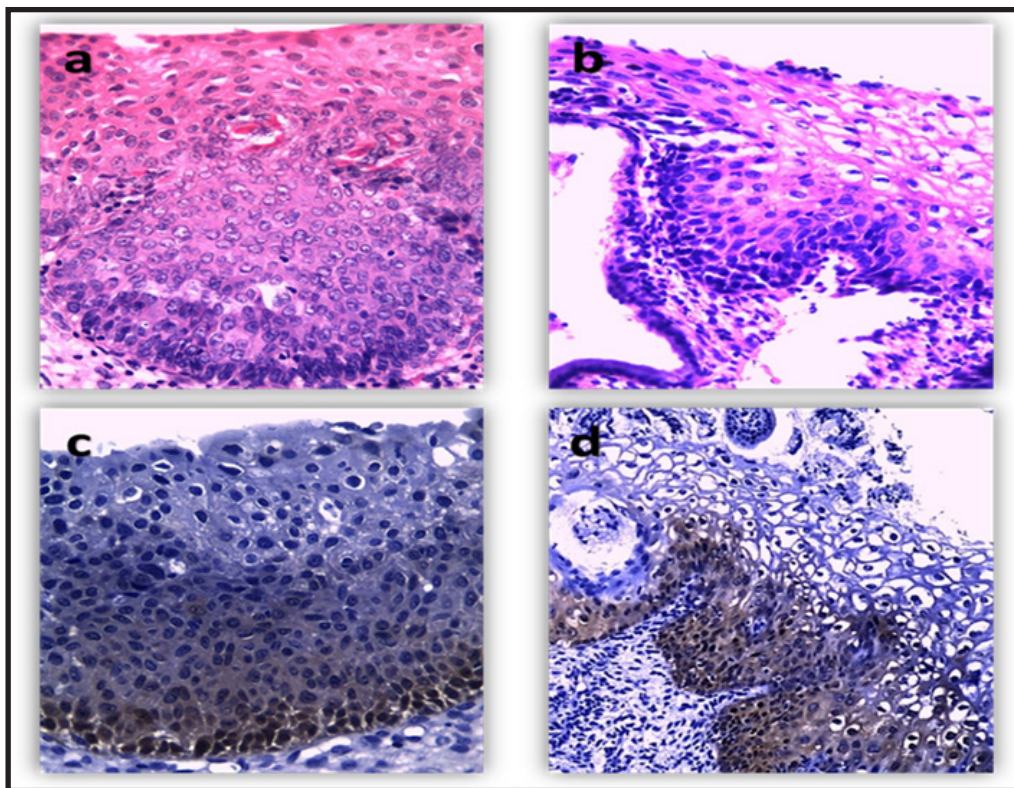


Figura 6. Expresión de p16 en Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado. Biopsia con Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, NIC I por histología con H&E (a y b), e inmunexpresión de p16ink4a (c y d) en el tercio inferior del epitelio. Fotografías microscópicas propias de los autores, tomadas en el Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. H&E, 40X.

Existen otros estudios que proporcionan datos adicionales y contrastantes con respecto a la asociación de positividad de p16 y lesiones intraepiteliales de bajo grado del cuello uterino. En estos estudios, la inmunotinción p16 fuerte y difusa (positiva) en NIC I se asoció con “progresión” o resultados de lesión premaligna (LIE de alto grado) en el seguimiento. Por el contrario, los casos de NIC I que fueron negativos para p16 tenían muchas más probabilidades de “retroceder”. Bajo estos resultados se podría recomendar el uso de p16 en este

tipo de lesiones (Negri et al. 2004; Ozaki, Zen, and Inoue 2011), sobre todo en la población de mujeres menores de 30 años, debido a la alta prevalencia de infecciones transitorias y la baja incidencia de cáncer de cuello uterino en este grupo etario. Por lo cual, se aconseja también, el uso de tamización con pruebas para detección de ADN del Virus del Papiloma Humano en esta población (Ministerio de Salud y Protección Social; 2014).

Los estudios también muestran que la tinción fuerte y difusa de p16 está altamente asociada con un resultado positivo para Virus del Papiloma Humano 16 (u otros tipos de alto riesgo) (Benevolo et al. 2010; Riethdorf et al. 2004).

Actualmente, el uso de p16 por inmunohistoquímica se recomienda en algunos casos como: cuando el diagnóstico diferencial morfológico con H&E se encuentra entre una lesión precancerosa (NIC II o NIC III) y una lesión que simula precáncer, procesos que no están relacionados con el riesgo neoplásico como la metaplasia escamosa inmadura, la atrofia, cambios epiteliales reparadores, un corte tangencial, o cuando hay una interpretación morfológica con H&E de NIC II, que es una lesión que comparte los cambios morfológicos de infección por Virus del Papiloma Humano (lesión de bajo grado) y precáncer (NIC III), donde se recomienda la utilización de p16 por inmunohistoquímica para ayudar a aclarar el diagnóstico. También, esta inmunotinción reduce sustancialmente la variabilidad interobservador en el diagnóstico de la enfermedad premaligna (Ministerio de Salud y Protección Social; 2014).

Por lo tanto, p16 es útil como una herramienta de apoyo para los casos en los que existe un desacuerdo profesional en la interpretación de la muestra histológica, con la advertencia de que el diagnóstico diferencial debe incluir una lesión premaligna (NIC II o NIC III). La detección de p16 por inmunohistoquímica puede ser usada como un complemento

de la evaluación morfológica de las biopsias interpretadas como \leq NIC I, en pacientes con alto riesgo de evolucionar a lesión de alto grado. Este riesgo se define cuando hubo un resultado citológico previo de LIE de alto grado, ASC-H (Atipia en células escamosas que no permite descartar una lesión de alto grado), ASC-US (Atipia de células escamosas de significado indeterminado o que no es posible descartar una lesión de bajo grado) una prueba molecular positiva para Virus del Papiloma Humano 16 o 18, o AGC (Atipia de células glandulares) (Darragh et al. 2013; Katki et al. 2009). Cabe resaltar, que en el LAST Project (The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project) (Darragh et al. 2013), se dejó claro que p16 no debe usarse si el diagnóstico diferencial morfológico de H&E está entre una lesión de bajo grado (NIC I) y negativo, porque, según los autores, las lesiones de bajo grado cuando son infecciones por virus de bajo riesgo suelen ser p16-negativas y la positividad de p16, hasta este momento, no define la presencia de una Neoplasia Intraepitelial Cervical de ningún grado.

Referencias

Albrechtsen, Susanne, Svein Rasmussen, and Steinar Thoresen. 2008. "Pregnancy Outcome in Women before and after Cervical Conisation: Population Based Cohort Study." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 337:a1343.

Arbyn, Marc, Guglielmo Ronco, Ahti Anttila, Chris J. L. M. Meijer, Mario Poljak, Gina Ogilvie, George Koliopoulos, Pontus Naucler, Rengaswamy Sankaranarayanan, and Julian Peto. 2012. "Evidence Regarding Human Papillomavirus Testing in Secondary Prevention of Cervical Cancer." *Vaccine* 30 Suppl 5:F88-99.

Van Baars, Romy, Heather Griffin #2, Zhonglin Wu, Yasmina Jay Soneji, Miek Van De Sandt, Rupali Arora, Jacolien Van Der Marel, Bram Ter Harmsel, Robert Jach, Krzysztof Okon, Hubert Huras, David Jenkins, Wim Quint, and John Doorbar. 2015. "Investigating Diagnostic Problems of CIN 1 and 2 Associated

with High-Risk HPV by Combining the Novel Molecular Biomarker PanHPV E4 with P16 Ink4a Europe PMC Funders Group.” *Am J Surg Pathol* 39(11):1518–28.

Benevolo, Maria, Irene Terrenato, Marcella Mottolese, Ferdinando Marandino, Paola Muti, Mariantonia Carosi, Francesca Rollo, Livia Ronchetti, Luciano Mariani, Giuseppe Vocaturo, and Amina Vocaturo. 2010. “Comparative Evaluation of Nm23 and P16 Expression as Biomarkers of High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia 2+ Lesions of the Uterine Cervix.” *Histopathology* 57(4):580–86.

Bergeron, C., J. Ordi, D. Schmidt, M. J. Trunk, T. Keller, R. Ridder, and CINtec Histology Study Group European. 2010. “Conjunctive P16INK4a Testing Significantly Increases Accuracy in Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia.” *Am J Clin Pathol* 133(3):395–406.

Bergeron, Christine, Guglielmo Ronco, Miriam Reuschenbach, Nicolas Wentzensen, Marc Arbyn, Mark Stoler, and Magnus Von Knebel Doeberitz. 2015. “The Clinical Impact of Using P16INK4a Immunocytochemistry in Cervical Histopathology and Cytology: An Update of Recent Developments.” *International Journal of Cancer* 136(12):2741–51.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. “Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.” *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68(6):394–424.

Brereton, Michelle, Barbara De La Salle, John Ardern, Keith Hyde, and John Burthem. 2015. “Do We Know Why We Make Errors in Morphological Diagnosis? An Analysis of Approach and Decision-Making in Haematological Morphology.” *EBioMedicine* 2(9):1224–34.

Broders, Albert C. 1932. “Carcinoma in Situ Contrasted with Benign Penetrating Epithelium.” *Journal of the American Medical Association* 99(20):1670–74.

Bruni, L., G. Albero, B. Serrano, D. Gómez, J. Muñoz, FX Bosch, and S. de Sanjosé. 2018. ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV

Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases Report-COLOMBIA.

Campisi, Judith and Fabrizio D'Adda Di Fagagna. 2007. "Cellular Senescence: When Bad Things Happen to Good Cells." *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 8(9):729–40.

Carozzi, Francesca, Massimo Confortini, Paolo Dalla Palma, Annarosa Del Mistro, Anna Gillio-Tos, Laura De Marco, Paolo Giorgi-Rossi, Giovanni Pontenani, Stefano Rosso, Cristina Sani, Catia Sintoni, Nereo Segnan, Manuel Zorzi, Jack Cuzick, Raffaella Rizzolo, and Guglielmo Ronco. 2008. "Use of P16-INK4A Overexpression to Increase the Specificity of Human Papillomavirus Testing: A Nested Substudy of the NTCC Randomised Controlled Trial." *The Lancet Oncology* 9(10):937–45.

Carozzi, Francesca, Anna Gillio-Tos, Massimo Confortini, Annarosa Del Mistro, Cristina Sani, Laura De Marco, Salvatore Girlando, Stefano Rosso, Carlo Naldoni, Paolo Dalla Palma, Manuel Zorzi, Paolo Giorgi-Rossi, Nereo Segnan, Jack Cuzick, and Guglielmo Ronco. 2013. "Risk of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia during Follow-up in HPV-Positive Women According to Baseline P16-INK4A Results: A Prospective Analysis of a Nested Substudy of the NTCC Randomised Controlled Trial." *The Lancet Oncology* 14(2):168–76.

Crum, Christopher P. 2003. "Symposium Part 1: Should the Bethesda System Terminology Be Used in Diagnostic Surgical Pathology?: Point." Pp. 5–12 in *International Journal of Gynecological Pathology*. Vol. 22.

Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al.. 2013. "The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology." *International Journal of Gynecological Pathology* 32(1):76–115.

Dijkstra, Maaïke G., Daniëlle A. M. Heideman, Sabine C. De Roy, Lawrence Rozendaal, Johannes Berkhof, Kees Van Krimpen, Krijn Van Groningen, Peter J. F. Snijders, Chris J. L. M. Meijer, and Folkert J. Van Kemenade. 2010.

“P16INK4 immunostaining as an Alternative to Histology Review for Reliable Grading of Cervical Intraepithelial Lesions.” *Journal of Clinical Pathology* 63(11):972–77.

Doorbar, John. 2005. “The Papillomavirus Life Cycle.” *Journal of Clinical Virology* 32(SUPPL.).

Doorbar, John. 2007. “Papillomavirus Life Cycle Organization and Biomarker Selection.” *Disease Markers* 23(4):297–313.

Doorbar, John, Wim Quint, Lawrence Banks, Ignacio G. Bravo, Mark Stoler, Tom R. Broker, and Margaret A. Stanley. 2012. “The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses.” *Vaccine* 30(SUPPL.5).

Duensing, Stefan and Karl M??nger. 2004. “Mechanisms of Genomic Instability in Human Cancer: Insights from Studies with Human Papillomavirus Oncoproteins.” *International Journal of Cancer* 109(2):157–62.

Ferlay, J., M. Colombet, I. Soerjomataram, C. Mathers, D. M. Parkin, M. Piñeros, A. Znaor, and F. Bray. 2019. “Estimating the Global Cancer Incidence and Mortality in 2018: GLOBOCAN Sources and Methods.” *International Journal of Cancer* 144(8):1941–53.

Ferlay, J., HR Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and DM Parkin. 2010. “GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase.” No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: [Http://Globocan.Iarc.Fr](http://Globocan.Iarc.Fr), Accessed on Day/Month/Year.

Galgano, Mary T., Philip E. Castle, Kristen A. Atkins, William K. Brix, Sarah R. Nassau, and Mark H. Stoler. 2010. “Using Biomarkers as Objective Standards in the Diagnosis of Cervical Biopsies.” *American Journal of Surgical Pathology* 34(8):1077–87.

Grenko, R. T., C. S. Abendroth, E. E. Fraumeni, F. M. Ruggiero, and R. J. Zaino. 2000. “Variance in the Interpretation of Cervical Biopsy Specimens Obtained for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance.” *American Journal of Clinical Pathology* 114(5):735–40.

Hamilton, Peter W., Paul J. Van Diest, Richard Williams, and Anthony G. Gallagher. 2009. "Do We See What We Think We See? The Complexities of Morphological Assessment." *Journal of Pathology* 218(3):285–91.

zur Hausen, Harald. 2002. "Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application." *Nat Rev Cancer* 2(5):342–50.

zur Hausen, Harald. 2009. "Papillomaviruses in the Causation of Human Cancers - a Brief Historical Account." *Virology* 384(2):260–65.

Heatley, M. K., G. E. Wilson, S. M. Ismail, and A. N. Fiander. 2002. "How Should We Grade CIN?" *Histopathology* 40(4):377–90.

Horn, Lars-Christian, Anja Reichert, Anne Oster, Sanne Frost Arndal, Marcus J. Trunk, Ruediger Ridder, Ole Feldballe Rassmussen, Kaj Bjelkenkrantz, Pernille Christiansen, Matthias Eck, Thomas Lorey, Vibeke Ravn Skovlund, Thomas Ruediger, Volker Schneider, and Dietmar Schmidt. 2008. "Immunostaining for P16INK4a Used as a Conjunctive Tool Improves Interobserver Agreement of the Histologic Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia." *Am J Surg Pathol* 32(4):502–12.

Ismail, S. M., A. B. Colclough, J. S. Dinnen, D. Eakins, D. M. Evans, E. Gradwell, J. P. O'Sullivan, J. M. Summerell, and R. G. Newcombe. 1989. "Observer Variation in Histopathological Diagnosis and Grading of Cervical Intraepithelial Neoplasia." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 298(6675):707–10.

Jain, Manisha A. and Ahmed M. AlEssa. 2020. *Cancer, Cervical Intraepithelial Squamous Cell Lesion*. StatPearls Publishing LLC.

Jin, Gong, Zhang Lanlan, Chen Li, and Zhang Dan. 2014. "Pregnancy Outcome Following Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) a Systematic Review and Meta-Analysis." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 289(1):85–99.

Joste, N. E., C. P. Crum, and E. S. Cibas. 1995. "Cytologic/Histologic Correlation for Quality Control in Cervicovaginal Cytology: Experience with 1,582 Paired Cases." *American Journal of Clinical Pathology* 103(1):32–34.

Kalof, Alexandra N. and Kumarasen Cooper. 2007. "Our Approach to Squamous Intraepithelial Lesions of the Uterine Cervix." *Journal of Clinical Pathology* 60(5):449–55.

Katki, Hormuzd A., Sholom Wacholder, Diane Solomon, Philip E. Castle, and Mark Schiffman. 2009. "Risk Estimation for the next Generation of Prevention Programmes for Cervical Cancer." *The Lancet Oncology* 10(11):1022–23.

Kietpeerakool, Chumnan, Jatupol Srisomboon, Apichart Khobjai, Aunchalee Chandacham, and Umpawan Tucksinsook. 2006. "Complications of Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Neoplasia: A Prospective Study." *Journal of the Medical Association of Thailand* 89(5):583–87.

Kinney, Walter, William C. Hunt, Helen Dinkelspiel, Michael Robertson, Jack Cuzick, and Cosette M. Wheeler. 2014. "Cervical Excisional Treatment of Young Women: A Population-Based Study." *Gynecologic Oncology* 132(3):628–35.

Klaes, Rüdiger, Axel Benner, Tibor Friedrich, Rüdiger Ridder, Simon Herrington, David Jenkins, Robert J. Kurman, Dietmar Schmidt, Mark Stoler, and Magnus Von Knebel Doeberitz. 2002. "P16INK4a Immunohistochemistry Improves Interobserver Agreement in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia." *American Journal of Surgical Pathology* 26(11):1389–99.

Von Knebel Doeberitz, Magnus and Svetlana Vinokurova. 2009. "Host Factors in HPV-Related Carcinogenesis: Cellular Mechanisms Controlling HPV Infections." *Archives of Medical Research* 40(6):435–42.

Koss, Leopold G. 1989. "The Papanicolaou Test for Cervical Cancer Detection: A Triumph and a Tragedy." *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 261(5):737–43.

Koss, Leopold G. and Grace R. Durfee. 1956. "Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia." *Annals of the New York Academy of Sciences* 63(6):1245–61.

Kumar, V. Abbas, A. Aster, J. ;. 2015. *Robbins y Cotran: Patología Estructural y Funcional*. 9 edition.

Kurman, RJ, HJ Norris, and EJ Wilkinson. 2010. Tumors of the Cervix, Vagina, and Vulva.

Lowe, Scott W. and Charles J. Sherr. 2003. "Tumor Suppression by Ink4a-Arf: Progress and Puzzles." *Current Opinion in Genetics and Development* 13(1):77–83.

Malpica A, Maticic JP, Niekirk DV, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol.* 2005;99(3 Suppl 1):S38-S52. doi:10.1016/j.ygyno.2005.07.040

Massad, L. Stewart, Mark H. Einstein, Warner K. Huh, Hormuzd A. Katki, Walter K. Kinney, Mark Schiffman, Diane Solomon, Nicolas Wentzensen, and Herschel W. Lawson. 2013. "2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors." *Obstetrics and Gynecology* 121(4):829–46.

McCluggage, W. Glenn. 2007. "Immunohistochemistry as a Diagnostic Aid in Cervical Pathology." *Pathology* 39(1):97–111.

McLaughlin-Drubin, Margaret E., Christopher P. Crum, and Karl Münger. 2011. "Human Papillomavirus E7 Oncoprotein Induces KDM6A and KDM6B Histone Demethylase Expression and Causes Epigenetic Reprogramming." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108(5):2130–35.

Meisels, A. and R. Fortin. 1976. "Condylomatous Lesions of the Cervix and Vagina. I. Cytologic Patterns." *Acta Cytologica* 20(6):505–9.

Melnikow, J., J. Nuovo, a R. Willan, B. K. Chan, and L. P. Howell. 1998. "Natural History of Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: A Meta-Analysis." *Obstetrics and Gynecology* 92(4 Pt 2):727–35.

Michalas, Stylianos P. 2000. "The Pap Test: George N. Papanicolaou (1883-1962.)A Screening Test for the Prevention of Cancer of Uterine Cervix." *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 90(2):135–38.

Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de las lesiones precancerosas de cuello uterino.

Moscicki, Anna Barbara, Yifei Ma, Charles Wibbelsman, Teresa M. Darragh, Adaleen Powers, Sepideh Farhat, and Stephen Shiboski. 2010. "Rate of and Risks for Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 in Adolescents and Young Women." *Obstetrics and Gynecology* 116(6):1373–80.

Muñoz, Nubia, Xavier Castellsagué, Amy Berrington de González, and Lutz Gissmann. 2006. "Chapter 1: HPV in the Etiology of Human Cancer." *Vaccine* 24(SUPPL. 3):1–10.

Murray, Rosenthal, Pfaller. 2013. *Microbiología médica*.

Negri, Giovanni, Fabio Vittadello, Fabio Romano, Armin Kasal, Francesco Rivasi, Salvatore Girlando, Christine Mian, and Eduard Egarter-Vigl. 2004. "P16INK4aexpression and Progression Risk of Low-Grade Intraepithelial Neoplasia of the Cervix Uteri." *Virchows Archiv* 445(6):616–20.

Olusola, Patti, Hirendra Nath Banerjee, Julie V. Philley, and Santanu Dasgupta. 2019. "Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities." *Cells* 8(6):622.

Ordi, Jaume, Amaia Sagasta, Meritxell Munmany, Leonardo Rodríguez-Carunchio, Aureli Torné, and Marta Del Pino. 2014. "Usefulness of P16/Ki67 Immunostaining in the Triage of Women Referred to Colposcopy." Pp. 227–35 in *Cancer Cytopathology*. Vol. 122.

Organization, World Health. 2011. "Mortality Database." *Medicina* (617):175–78. Retrieved (http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html (accessed on 17/11/2014)).

Ozaki, Satoru, Yoh Zen, and Masaki Inoue. 2011. "Biomarker Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia: Potential Progression Predictive Factors for Low-Grade Lesions." *Human Pathology* 42(7):1007–12.

Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G, et al. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a

blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol.* 2008;129(1):75-80. doi:10.1309/EWYGWFRM8798U5P

Pardo, Constanza, Esther de Vries, Lina Buitrago, and Oscar Gamboa. 2017. *Atlas de Mortalidad Por Cáncer En Colombia*. Cuarta edi. Bogotá D. C.: Instituto Nacional de Cancerología.

Park, Jeong Ja, David R. Genest, Deqin Sun, and Christopher P. Crum. 1999. "Atypical Immature Metaplastic-like Proliferations of the Cervix: Diagnostic Reproducibility and Viral (HPV) Correlates." *Human Pathology* 30(10):1161–65.

Parker, Mary F., Christopher M. Zahn, Kristina M. Vogel, Cara H. Olsen, Kunio Miyazawa, and Dennis M. O'Connor. 2002. "Discrepancy in the Interpretation of Cervical Histology by Gynecologic Pathologists." *Obstetrics and Gynecology* 100(2):277–80.

Parkin, D. Maxwell and Freddie Bray. 2006. "Chapter 2: The Burden of HPV-Related Cancers." *Vaccine* 24(SUPPL. 3).

Qiao, Xiaoying, Tawfiqul A. Bhuiya, and Mark Spitzer. 2005. "Differentiating High-Grade Cervical Intraepithelial Lesion from Atrophy in Postmenopausal Women Using Ki-67, Cyclin E, and P16 Immunohistochemical Analysis." *Journal of Lower Genital Tract Disease* 9(2):100–107.

Reagan, James W., Ilse L. Seidemann, and Yolanda Saracusa. 1953. "The Cellular Morphology of Carcinoma in Situ and Dysplasia or Atypical Hyperplasia of the Uterine Cervix." *Cancer* 6(2):224–35.

Regauer, S. and O. Reich. 2007. "CK17 and P16 Expression Patterns Distinguish (Atypical) Immature Squamous Metaplasia from High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN III)." *Histopathology* 50(5):629–35.

Richart, R. M. 1990. "A Modified Terminology for Cervical Intraepithelial Neoplasia." *Obstetrics and Gynecology* 75(1):131–33.

Riethdorf S, Neffen EF, Cviko A, Löning T, Crum CP, Riethdorf L. p16INK4A expression as biomarker for HPV 16-related vulvar neoplasias. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1477-1483. doi:10.1016/j.humpath.2004.09.004

Robbins and Cotran. 2015. Patología estructural y funcional; Capítulo 22: Aparato genital femenino.

Robertson, AJ, JM Anderson, JS Beck, RA Burnett, SR Howatson, and FD Lee. 1989. "Observer Variability in Histopathological Reporting of Cervical Biopsy Specimens." *Journal of Clinical Pathology* 42(3):231–38.

Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(5):315-324. doi:10.1093/jnci/djq001

Rodríguez, Ana Cecilia, Mark Schiffman, Rolando Herrero, Sholom Wacholder, Allan Hildesheim, Philip E. Castle, Diane Solomon, and Robert Burk. 2008. "Rapid Clearance of Human Papillomavirus and Implications for Clinical Focus on Persistent Infections." *Journal of the National Cancer Institute* 100(7):513–17.

Ronco G, Dillner J, Elfström KM, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2015 Oct 10;386(10002):1446]. *Lancet.* 2014;383(9916):524-532. doi:10.1016/S0140-6736(13)62218-7

Ross, MichaelH. and Wojciech Pawlina. 2016. "Capítulo 23: Sistema Genital Femenino/Utero. Histología Texto Y Atlas Correlación Con Biología Molecular y Celular." Pp. 913–21 in Ross *Histología texto y atlas*.

Santos, Mónica, Stefania Landolfi, Anna Olivella, Belen Lloveras, Joellen Klaustermeier, Helena Suárez, Llúcia Alòs, Lluís M. Puig-Tintoré, Elias Campo, and Jaume Ordi. 2006. "P16 Overexpression Identifies HPV-Positive Vulvar Squamous Cell Carcinomas." *American Journal of Surgical Pathology* 30(11):1347–56.

Sichero et al. The contribution of Latin American Research to HPV Epidemiology and Natural History Knowledge. *Braz J Med Biol Res* vol.53 no.2 Ribeirão Preto 2020 Epub 31-Jan-2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20199560>.

Schiffman, M., P. E. Castle, J. Jeronimo, A. C. Rodriguez, and S. Wacholder. 2007. "Human Papillomavirus and Cervical Cancer." *Lancet* 370(9590):890–907.

Schiffman, Mark, Nicolas Wentzensen, Sholom Wacholder, Walter Kinney, Julia C. Gage, and Philip E. Castle. 2011. "Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer." *Journal of the National Cancer Institute* 103(5):368–83.

Schneider, Volker. 2003. "Symposium Part 2: Should the Bethesda System Terminology Be Used in Diagnostic Surgical Pathology?: Counterpoint." Pp. 13–17 in *International Journal of Gynecological Pathology*. Vol. 22.

Snijders, Peter J. F., Daniëlle A. M. Heideman, and Chris J. L. M. Meijer. 2010. "Methods for HPV Detection in Exfoliated Cell and Tissue Specimens." *APMIS* 118(6–7):520–28.

Soloman, Diane. 1989. "The 1988 Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: Developed and Approved at the National Cancer Institute Workshop in Bethesda, MD, December 12–13, 1988." *Diagnostic Cytopathology* 5(3):331–34.

Solomon, Diane, Diane Davey, Robert Kurman, Ann Moriarty, Dennis O'Connor, Marianne Prey, Stephen Raab, Mark Sherman, David Wilbur, Thomas Wright, and Nancy Young. 2002. "The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology." *Jama* 287(16):2114–19.

Stoler, M. H. 2000. "Human Papillomaviruses and Cervical Neoplasia: A Model for Carcinogenesis." *International Journal of Gynecological Pathology : Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists* 19(1):16–28.

Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, et al. The Interpretive Variability of Cervical Biopsies and Its Relationship to HPV Status. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(6):729-736. doi:10.1097/PAS.0000000000000381

Stoler MH, Schiffman M; Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic

interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA*. 2001;285(11):1500-1505. doi:10.1001/jama.285.11.1500

Thomas LK, Bermejo JL, Vinokurova S, et al. Chromosomal gains and losses in human papillomavirus-associated neoplasia of the lower genital tract - a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):85-98. doi:10.1016/j.ejca.2013.08.022

Tritz, D. M., J. A. Weeks, S. E. Spires, M. Sattich, H. Banks, M. L. Cibull, and D. D. Davey. 1995. "Etiologies for Non-Correlating Cervical Cytologies and Biopsies." *American Journal of Clinical Pathology* 103(5):594–97.

Underwood, M., M. Arbyn, W. Parry-Smith, S. De Bellis-Ayres, R. Todd, C. W. E. Redman, and E. L. Moss. 2012. "Accuracy of Colposcopy-Directed Punch Biopsies: A Systematic Review and Meta-Analysis." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 119(11):1293–1301.

de Vet, HC, PG Knipschild, HJ Schouten, J. Koudstaal, WS Kwee, and D. Willebrand. 1990. "Interobserver Variation in Histopathological Grading of Cervical Dysplasia." *Journal of Clinical Epidemiology* 43(12):1395–98.

De Villiers, E. M., A. Schneider, H. Miklaw, U. Papendick, D. Wagner, H. Wesch, J. Wahrendorf, And H. Zur Hausen. 1987. "Human Papillomavirus Infections In Women With And Without Abnormal Cervical Cytology." *The Lancet* 703–5.

De Vries, Esther, Ivan Arroyave, Constanza Pardo, Carolina Wiesner, Raúl Murillo, David Forman, Alex Burdorf, and Mauricio Avendaño. 2015. "Trends in Inequalities in Premature Cancer Mortality by Educational Level in Colombia, 1998-2007." *Journal of Epidemiology and Community Health* 69(5):408–15.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 Sep;189(1):12-9.

Wentzensen, Nicolas. 2013. "Triage of HPV-Positive Women in Cervical Cancer Screening." *The Lancet Oncology* 14(2):107–9.

Williams, John. 1887. "Harveian Lectures on Cancer of the Uterus." *British Medical Journal* 1(1359):100–101.

Wright, Thomas C., J. Thomas Cox, L. Stewart Massad, Jay Carlson, Leo B. Twiggs, and Edward J. Wilkinson. 2003. "2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia." *Journal of Lower Genital Tract Disease* 7(3):154–67.

Wright, Thomas C., L. Stewart Massad, Charles J. Dunton, Mark Spitzer, Edward J. Wilkinson, and Diane Solomon. 2007. "2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma in Situ." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 197(4):340–45.

Yoshida, Tomomi, Takaaki Sano, Tatsuya Kanuma, Nobuo Owada, Shinji Sakurai, Toshio Fukuda, and Takashi Nakajima. 2008. "Immunochemical Analysis of HPV L1 Capsid Protein and P16 Protein in Liquid-Based Cytology Samples from Uterine Cervical Lesions." *Cancer* 114(2):83–88.

Zhang, Lu, Qiang Li, Mingyu Zhao, Lin Jia, and Youzhong Zhang. 2015. "Discrepancies between Biopsy-Based and Excision-Based Grading of Cervical Intraepithelial Neoplasia: The Important Role of Time between Excision and Biopsy." *International Journal of Gynecological Pathology* 34(3):221–27.

Capítulo 2.

Análisis de factores de riesgo para lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino en pacientes de una institución de salud de referencia, en la región Caribe colombiana

*Lía Barrios García, Paola Lecompte Osorio,
Rodolfo Leones Castillo, Inés Benedetti Padrón*

Introducción

La infección crónica por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo es la causa de casi todos los casos de cáncer de cuello uterino, pues es el agente responsable de las alteraciones a nivel del epitelio cervical (Wardak, 2016). Esta es la infección de transmisión sexual más frecuente que existe, se calcula que hasta el 80% de las mujeres sexualmente activas tendrán contacto en algún momento de su vida con el virus (Rubin et al., 2006). Además de la infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo, hay otros factores demostrados y claramente descritos que contribuyen al desarrollo de las lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix y por consiguiente hacen a la mujer más propensa a desarrollar esta neoplasia, dichos factores están asociados con la adquisición del virus, la respuesta inmune contra este, o, con las dos cosas (Cohen et al., 2019).

Entre los factores de riesgo tenemos la edad, la condición sociocultural, la educación en salud, el rol que percibe la mujer de su feminidad, el número de embarazos, el número de partos vaginales, el número de compañeros sexuales, las características del compañero sexual, el alcoholismo, el tabaquismo, la sexarquía y el uso de anticonceptivos

hormonales, entre otros (Cohen et al., 2019; González, 2010; Johnson et al., 2019).

A pesar de que Colombia alcanzó una alta tasa de cobertura de los programas de tamización para cáncer de cuello uterino, no se ha logrado disminuir significativamente la mortalidad por esta causa (Arrivillaga et al., 2019; García et al., 2017; González et al., 2010, Mendoza et al., 2012, Muñoz et al., 2012). En Cartagena hay escasa información acerca de las cifras de incidencia de las lesiones de alto grado o el cáncer de cuello uterino, lo cual es indispensable para organizar campañas de prevención y promoción, así como de diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno para mejorar el pronóstico de esta patología (López et al., 2011; Dorado et al., 2013). La escasa información conduce a una deficiente planificación de programas y servicios, por subestimar los recursos necesarios y no identificar adecuadamente la población en riesgo de desarrollar esta neoplasia (González et al., 2010).

Este estudio buscó determinar los factores de riesgo de mayor prevalencia en las pacientes con diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix, que asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia, de la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena.

Métodos

Se realizó un estudio en el que se incluyeron las mujeres que asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia, de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, Colombia, durante un período de cinco años, entre los años 2007 y 2012, con diagnóstico histológico confirmatorio de Lesiones Intraepiteliales Escamosas del cérvix. Se excluyeron las pacientes con diagnóstico previo de cáncer de cérvix, antecedentes de histerectomía o conización. La entidad Clínica

Maternidad Rafael Calvo es un centro de referencia en patología cervical, en la ciudad de Cartagena y la región, que atiende pacientes de estratos socioeconómicos bajos que en su mayoría pertenecen al régimen subsidiado de salud.

Durante este periodo asistieron a colposcopia 2476 mujeres, con una prevalencia de lesiones intraepiteliales cervicales de 50%, un nivel de confianza del 95% y un error de 7,8%, se calculó un tamaño de muestra de 150 pacientes. La información se obtuvo a través de la aplicación de un instrumento de recolección de información estructurado, aplicado a las pacientes que consintieron pertenecer al estudio y para ello firmaron un consentimiento informado. Se documentaron los datos: edad, número de embarazos, edad del primer embarazo, número de partos vaginales, antecedentes familiares de cáncer, resultado de la citología según Bethesda 2001, resultado de biopsia (Richart asimilado al Bethesda), tabaquismo, consumo de alcohol, número de compañeros sexuales, edad de comienzo de las relaciones sexuales y uso de métodos hormonales de planificación familiar.

Resultados

Fueron incluidas 150 pacientes con una edad promedio de 35,5 años (DE \pm 12,87) de las cuales un escaso número eran menores de 20 años (n=8, 5%), y un alto porcentaje (n=93, 62%) estaban entre los 20 y los 39 años (Figura 7).

El 74% (n=111) de las pacientes refirieron haber tenido dos o más embarazos, y del mismo modo la mayoría (63,99%) refirieron haber tenido dos o más partos, con una cifra máxima de 14 para el número de partos. No fue posible obtener información sobre la edad del primer embarazo en 116 de las 150 pacientes. En la Tabla 1 se presentan los antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres incluidas en el estudio.

La mayoría de los casos correspondieron a Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado diagnosticadas por histopatología (78%), (Tabla 2). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad de las pacientes y el grado de Lesión Intraepitelial Escamosa ($p=0.011$, Chi cuadrado). Tabla 3.

Edad	n	%
<20	8	5,3
20 – 29	48	32,0
30 – 39	45	30,0
40 – 49	29	19,3
50 – 59	12	8,0
≥ igual a 60	8	5,3
Total	150	100

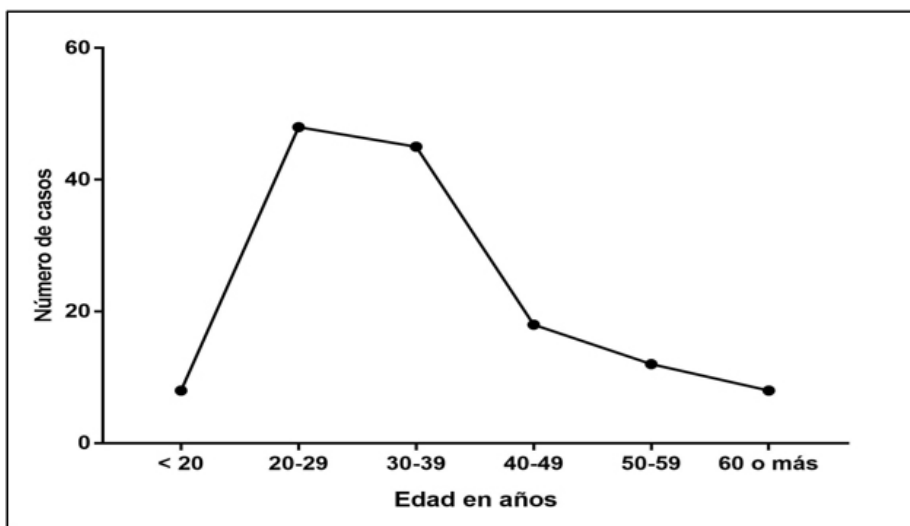


Figura 7. Distribución de las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino por grupos etarios

En cuanto a la información sobre antecedentes familiares de cáncer, un alto porcentaje de las pacientes no tenía conocimiento de esto (n=96, 64%). Del 36% de las pacientes que respondieron a este aspecto, solo 10% (n=15) reportaron un antecedente familiar positivo para neoplasias malignas.

En relación con el estilo de vida de las pacientes incluidas en el estudio, hubo un porcentaje bajo de pacientes que reportaron ser fumadoras habituales (n=8, 5,33%), y con respecto al consumo de alcohol, ocho de cada diez mujeres refirieron no ser consumidoras de bebidas alcohólicas.

Se encontró que el 20% de las mujeres de esta investigación tuvo su primera relación sexual antes de los 16 años. La edad más temprana del inicio de las relaciones sexuales reportada fue a los 12 años, y nueve de cada diez mujeres refirieron haber tenido la primera relación sexual a los 20 años o antes (Figura 8).

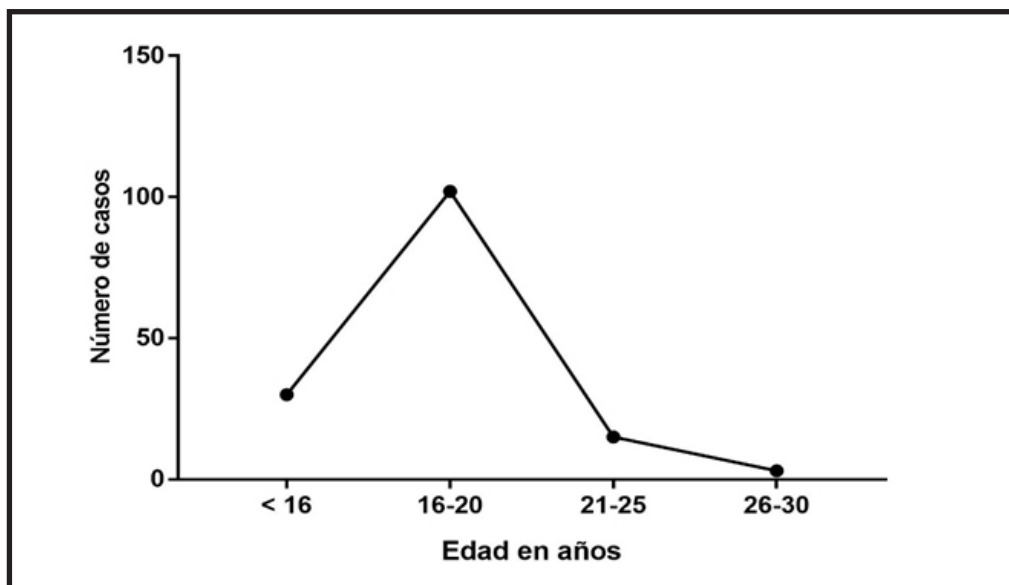


Figura 8. Edad de inicio de relaciones sexuales, por grupos etarios.

En relación con el número de parejas sexuales, una de cada dos mujeres afirmó haber tenido solo un compañero sexual, y el número máximo informado por las pacientes del estudio fue de cuatro compañeros sexuales (Tabla 4).

Tabla 1. Antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas

Número de embarazos	n	%
0	17	11,3
1	22	14,6
2 – 3	54	36,0
>3	57	38,0
Edad del primer embarazo*		
< 20	15	10
20 – 24	17	11,3
25 – 29	1	0,6
30 – 34	1	0,6
>35	0	0,0
Total	34	100
Número de partos vaginales		
0	21	14,0
1	33	22,0
2-3	47	31,3
>3	49	32,6
Total	150	100,0

*No se obtuvo información sobre la edad del primer embarazo en 116 de las 150 pacientes por lo que los porcentajes de la tabla no corresponden al total de la población de estudio sino a las 34 encuestas en las que se dispuso de esta variable.

Tabla 2. Categorías de resultado citológico y diagnóstico histopatológico

Resultado citológico	n	%
Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado	96	64,0
Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado	25	16,6
Sin datos	29	19,3
Diagnóstico histológico en biopsia		
Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (NIC I)	117	78,0
Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (\geq NIC II)	33	22,0
Total	150	100,0

Discusión

Varios factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de lesiones intraepiteliales del cuello uterino y su progresión a lesiones invasivas, por ejemplo: el consumo de cigarrillos, el inicio temprano de la vida sexual, la multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales (Cohen et al., 2019).

Como se describe en la literatura, el mayor porcentaje de casos de lesiones precursoras de cáncer de cérvix se presentó en mujeres en edad reproductiva, la mayoría estaban en el rango entre los 20 y 39 años, con un porcentaje alto (88%) de la población estudiada por debajo de los 49 años, similar a otros estudios como el de Torriente en el que 87% de las pacientes tenían 50 años o menos y el rango etario que más casos tuvo fue el de 31 a 40 años (Torriente, 2014); y el de Medina-Villaseñor (2014) que igualmente reporta el mayor porcentaje entre 25 y 45 años. Mientras que, de acuerdo con lo descrito en la historia natural del cáncer de cérvix, las lesiones infiltrantes en general

se presentan en mujeres de mayor edad, como lo reportan Nesrin y colaboradores, que estudiaron factores de riesgo en 209 pacientes con diagnóstico de cáncer, encontrando que 56% de ellas eran mayores de 49 años (Nesrin et al., 2014); Wang y colaboradores, en un estudio sobre factores de riesgo en 284 pacientes con diagnóstico de cáncer, encontraron que 265 eran mayores de 35 años (Wang et al., 2015), similar a lo reportado en las estadísticas nacionales según el Instituto de Nacional de Salud de Colombia ya que el 50% de los casos de cáncer de cérvix corresponden a pacientes entre los 32 y 52 años (INS, 2018).

Tabla 3. Asociación entre edad de las pacientes y el grado de Lesión Intraepitelial Escamosa

Edad (años)	Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado	Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado	Valor p*
Menor de 20	7	1	
20 a 29	41	7	
30 a 39	37	8	0.011
40 a 49	10	8	
Mayor de 50	11	9	
Total	117	33	

*Chi cuadrado

Siguiendo su curso natural, las etapas más avanzadas de la enfermedad se presentan en mujeres de mayor edad, como lo describe un gran estudio poblacional con cerca de 70.000 casos de cáncer de cérvix, donde las mujeres de 70 años o más tuvieron mayor riesgo de ser diagnosticadas con enfermedad en estado avanzado (Fedewa et al., 2012).

La mayoría de las infecciones transitorias por Virus del Papiloma Humano que se asocian con Lesión Intraepitelial de Bajo Grado se producen en mujeres menores de 30 años, grupo etario en el que usualmente la infección desaparece espontáneamente, en cambio, para el desarrollo de una Lesión Intraepitelial de Alto Grado, se requiere que dicha infección se torne persistente (Moscicki et al., 2012; Wright et al., 2015). En relación con esto, y de acuerdo a lo descrito en la literatura, en este estudio encontramos una asociación significativa entre la edad de las pacientes y el grado de lesión, siendo más frecuentes las lesiones de alto grado en las pacientes de mayor edad.

Tabla 4. Aspectos asociados al estilo de vida de las pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas

Tabaquismo	n	%
Si	8	5,33
No	142	94,6
Consumo de alcohol		
Abstinencia	118	78,6
Ocasional	26	17,3
Regular	6	4,0
Número de compañeros sexuales		
1	69	46,0
2-3	64	42,6
4 o mas	17	11,3
Edad de inicio de las relaciones sexuales		
<16	30	20,0
16-20	102	68,0
21-25	15	10,0
26-30	3	2,0

Método de planificación		
Quirúrgico	42	28,0
Hormonal	33	22,0
De barrera	12	8,0
Natural	6	4,0
No planifica	57	38,0
Total	150	100,0

Se ha establecido que las mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces. A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por Virus del Papiloma Humano (Pinho et al., 2002). En este estudio, 74% de las pacientes con lesiones premalignas del cuello uterino, habían tenido dos o más embarazos, similar a lo reportado en la literatura, como en el trabajo de Makuzza (2015), en Ruanda, donde el 92.4% de las pacientes expresaban haber tenido dos o más hijos, mientras que Kassa (2017), en Etiopía, informa que el 90.1% de sus casos referían tener menos de cuatro hijos.

Bosch y cols, demostraron que tener uno o más partos, antes de los 22 años, cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino. La edad del primer embarazo en el 44% de las pacientes estuvo por debajo de los 20 años (Bosch et al., 2002).

En relación con los antecedentes familiares de cáncer, alrededor de la mitad de las pacientes encuestadas respondieron que sí presentaban antecedentes familiares. Se ha postulado que los factores genéticos pueden influir en la susceptibilidad al Virus de Papiloma Humano y

en la respuesta inmunológica ante el mismo (Magnusson et al., 1999; Alsbeih et al., 2013), aunque esto no se ha establecido del todo. En un metanálisis que evaluó este tema, se concluyó que se necesitan más estudios que investiguen el papel potencial de los factores genéticos en el desarrollo de las lesiones premalignas del cérvix (Moore et al., 2012).

La multiparidad es un factor de riesgo para cáncer de cuello uterino debido a que el embarazo provoca un estado de inmunosupresión, agregado al traumatismo mismo producido durante el parto, lo que aumenta la susceptibilidad del huésped a la infección por Virus del Papiloma Humano (Rodríguez et al., 1999). Respecto al número de partos, se destaca que el 85% se consideró múltipara y de estas, el 43% tuvo tres o más hijos a diferencia de un estudio cubano, donde solo el 12,1% había tenido este número de hijos y 46,7% de las mujeres tuvieron un solo parto (Franco et al., 2011).

La prevalencia de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (NIC I) (78,6%), fue mayor que la de las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (NIC II y NIC III) (20,4%), tal como lo muestran otros estudios (Mendoza et al., 2012; Amaro et al., 2003; Milian et al., 1999; Valdivia et al., 2012).

El tabaquismo se considera un factor de riesgo importante en la aparición de estas lesiones y del cáncer invasor (Haverkos et al., 2003; Steckley et al., 2003; Roura et al., 2014; Núñez-Troconis et al., 2017). En un estudio prospectivo realizado con más de 300.000 mujeres europeas, el hábito de fumar, la mayor duración y la mayor cantidad de cigarrillos diarios, aumentaron al doble el riesgo de presentar lesiones de alto grado y cáncer, mientras que la suspensión de dicho consumo redujo este riesgo a la mitad (Roura et al., 2014). Se ha propuesto que esto puede deberse a un efecto tóxico sobre el cérvix y a la disminución local de las células de Langerhans, lo que se traduce en inmunosupresión

local (da Fonseca et al., 2006; Núñez-Troconis et al., 2017). Diversos estudios reportan porcentajes altos de mujeres con hábito de fumar entre las pacientes con lesiones premalignas del cérvix: Sarduy: 56,7% (2008) y Milián: 38,8% (1999), ambos realizados en Cuba; Collins en el Reino Unido: 65,25% (2010), Frega en Roma: 47,2% (2003). Mientras que en otro estudio realizado en Taiwán reportaron que solo el 8,9% de las pacientes referían consumo de tabaco (Chen et al., 2005), cifras similares al porcentaje de pacientes fumadoras encontrado en nuestro trabajo (5,33%), que fue bajo comparado con el de otros estudios.

Además de la confirmación del tabaquismo como factor de riesgo para cáncer de cérvix, también se ha documentado un riesgo aumentado para esta neoplasia entre las mujeres que son fumadoras pasivas, es así como en dos metanálisis se encontró evidencia de una asociación entre el tabaquismo pasivo con mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino (Zeng et al., 2012; Su et al., 2018).

La mayor parte de las encuestadas negaron el consumo de alcohol, y el 21,34% refería consumo ocasional o regular de este; Sriamporn (2004), en Tailandia reportó que un 63,64% de sus pacientes no consumían alcohol, contra un 36,36% que lo hacía; Frega (2004). informó que solo un 0,4% de sus encuestadas refería el consumo de alcohol.

La edad de inicio de la vida sexual y el número de compañeros sexuales son dos de los factores de riesgo más frecuentemente asociados con el cáncer de cuello uterino, ambos relacionados con mayor riesgo de adquirir una infección por el Virus del Papiloma Humano (Cohen et al., 2019).

Tener un alto número de compañeros sexuales ha sido fuertemente asociado a la aparición de las lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix. Esta exposición se ha relacionado básicamente con una mayor

probabilidad de exposición al Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (Serrano et al., 2004; Santana et al., 2011). Se han descrito porcentajes variables de mujeres que refirieron haber tenido dos o más compañeros sexuales, Sriamporn (2004) reportó un 8,93%; otros estudios han reportado porcentajes mayores como Sarduy (2008), 27,3%; mientras que La Vecchia (1996) encontró que casi un 36% tenía más de un compañero sexual. Nuestros hallazgos superan estas cifras, pues el 54% de las mujeres encuestadas refirieron haber tenido dos o más parejas sexuales, aunque este porcentaje podría incluso ser mayor debido a que probablemente algunas pacientes ocultaran el número de compañeros sexuales por incomodidad ante el personal de salud.

También se ha descrito una tendencia a mayor riesgo para las mujeres de desarrollar cáncer de cérvix y sus lesiones preneoplásicas a medida que aumenta el número de parejas sexuales extramaritales de sus esposos, e igualmente cuando las parejas extramaritales son trabajadoras sexuales (Chelimo et al., 2012).

El inicio temprano de las relaciones sexuales en la mayoría de los casos se acompaña de mayor probabilidad de tener múltiples parejas, con el consiguiente riesgo dado por esta situación (Serrano et al., 2004). Es de resaltar que la mayoría de las mujeres encuestadas iniciaron vida sexual antes de los 20 años, con una edad promedio de inicio de las relaciones sexuales muy similar a la que describe Frega: 17 años (2003). Mientras que el porcentaje de pacientes que inició su vida sexual antes de los 16 años, en nuestro estudio, fue del 20%, hallazgo parecido a lo descrito por Mendoza: 20,9% (Mendoza et al., 2012) y Medina-Villaseñor (2014); pero inferior al 47% reportado por Rostad (2003) y al 68% de mujeres que iniciaron vida sexual entre los 16 y los 20 años del estudio de Barbón (2009). En otro trabajo se reporta mayor riesgo de lesiones premalignas e invasivas del cérvix en las trabajadoras sexuales que iniciaron la vida sexual antes de los 20 años (Núñez et al., 2004).

Los métodos de planificación familiar han sido uno de los factores más discutidos en el riesgo de aparición de estas lesiones, el más fuertemente asociado es el uso prolongado de anticonceptivos de tipo hormonal (Mendoza et al., 2012; Serrano et al., 2004, Sriamporn et al., 2004; Smith et al., 2003; Chih et al., 2014). Un estudio realizado por la International Agency for Research on Cancer, encontró que el uso de anticonceptivos orales durante cinco a diez años o más incrementaba el riesgo de cáncer de cuello uterino (Moreno et al., 2002), otros estudios sugieren que el uso prolongado de anticonceptivos orales puede incrementar hasta dos veces el riesgo de padecer cáncer de cérvix (Cibula et al., 2010; La Vecchia et al., 2014). En nuestros hallazgos, solo el 22% de las pacientes utilizaba métodos hormonales, en el estudio realizado por Sriamporn la cifra de pacientes que los utilizaban duplica a la nuestra (Sriamporn et al., 2004), en cambio esta cifra es menor (14,2%) en el estudio de Mendoza (2012). Varios estudios reportan cifras mayores como el realizado por Xu (2018) donde el 95% de los casos reportaba haber utilizado métodos hormonales, de los cuales aproximadamente la mitad los había usado anteriormente y la otra mitad los estaba utilizando en el momento del estudio; y el reportado por Adhikari (2018) donde 821 de 883 pacientes manifestaban haber utilizado anticonceptivos orales.

Un 28% de nuestras pacientes reportó planificación definitiva mediante métodos quirúrgicos (salpingectomía, vasectomía, etc.), lo cual concuerda con la cifra (28,3%) de pacientes del estudio de Mendoza (2012), en ambos casos inferiores al dato reportado en un trabajo realizado en Camerún (51.6%), (Catarino et al., 2016).

El uso de condón, como método de barrera, se ha considerado un factor protector al evitar el contacto entre las superficies infectadas con el virus y así impedir la transmisión directa (Rubin, 2006). Un 8% utilizaba

métodos de barrera (condón, DIU, etc.), el cual es bajo al compararse con los datos de otros estudios (Mendoza et al., 2012; Sriamporn et al., 2004), por ejemplo, una investigación hecha en Roma en la que el 43,3% de las pacientes los prefería (Frega et al., 2003), un estudio en Taiwán donde el 51,1% los utilizaba (Chen et al., 2005), y como los resultados de Adhikari (2018), donde 423 de 883 pacientes referían haber utilizado dichos métodos de barrera.

Finalmente, un bajo porcentaje (4%) de nuestras pacientes utilizaba métodos anticonceptivos naturales, los cuales también fueron descritos por Frega, (2003) quien reporta el uso de estos en un 13,6% de las pacientes de su estudio.

Es llamativo que en nuestro estudio un porcentaje importante de las encuestadas (38%) no utilizaba ningún método de planificación, igual a lo reportado (49,6%) en un trabajo realizado en Tuluá, Colombia (Mendoza et al., 2012).

Conclusiones

Entre los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix, el inicio temprano de las relaciones sexuales, el múltiple número de parejas sexuales, la falta de planificación familiar y la multiparidad, fueron los encontrados con mayor frecuencia en la población de pacientes con estas lesiones que asiste a la entidad de referencia descrita. Todos estos factores están interrelacionados y se consideran asociados a falta de educación sexual, por lo que las políticas de prevención primaria en temas de salud sexual y reproductiva deben enfocarse en mejorar el nivel de conocimiento de las mujeres de la región en este aspecto.

Referencias

Adhikari I, Eriksson T, Luostarinen T, Lehtinen M, Apter D. The risk of cervical atypia in oral contraceptive users. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2018;23(1):12-17. doi:10.1080/13625187.2018.1431214.

Alsbeih G, Al-Harbi N, El-Sebaie M, Al-Badawi I. HPV prevalence and genetic predisposition to cervical cancer in Saudi Arabia. *Infectious agents and cancer*. 2013;8(1):15.

Amaro Hernández F, Polo Cardoso K, Mendoza del Pino M, Pi Pareta L, Cardoso Nuñez O. Comportamiento de algunos factores de riesgos asociados a la aparición del cáncer cervicouterino en un área de salud. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2003;7(6):690-7.

Arrivillaga, Marcela; Malfi-Ruiz, Dalis & Medina, Marisol (2019). Atención en salud de mujeres con lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino: evidencia cualitativa de la fragmentación del sistema de salud en Colombia. *Revista Gerencia y Políticas de Salud*, 18(37).

Aquino González D, Aquino Baños D, Lugones Botell M, Camacho Martínez E. Las relaciones sexuales y su correspondencia con el cáncer cervicouterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 1992:112-9.

Barbón A. Análisis de algunos factores de riesgo de lesiones premalignas de cuello uterino en un área de salud. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2009;8(4):0-.

Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjose S, Ghaffari AM, Gonzalez LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(15):1060e7. <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/88.15.1060>

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer C, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(4):244-65.

Catarino R, Vassilakos P, Tebeu PM, Schäfer S, Bongoe A, Petignat P. Risk factors associated with human papillomavirus prevalence and cervical neoplasia among Cameroonian women. *Cancer Epidemiol.* 2016;40:60-66. doi:10.1016/j.canep.2015.11.008

Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66(3):207-217. doi:10.1016/j.jinf.2012.10.024

Chen T-C, Lee J-Y, Wang S-Y, Chang C-L, Yang Y-C. Relevant factors for cervical cancer among young women in Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;44(2):143-7.

Chih HJ, Lee AH, Colville L, Xu D, Binns CW. Condom and oral contraceptive use and risk of cervical intraepithelial neoplasia in Australian women. *Journal of gynecologic oncology.* 2014;25(3):183-7.

Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):631-650. doi:10.1093/humupd/dmq022

Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet.* 2019;393(10167):169-182. doi:10.1016/S0140-6736(18)32470-X

Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CB. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *European Journal of Cancer.* 2010;46(2):405-11.

da Fonseca Nadais R, Campaner AB, Piato S, Galvão MAL, dos Santos RE, Aoki T. Langerhans' cells and smoking in intraepithelial neoplasia of the cervix. *Gynecologic oncology.* 2006;102(2):356-60.

Dorado Roncancio Elkin Fabián; Retamoso Eliana; Ramos Enrique. Características epidemiológicas de las pacientes con lesiones intraepiteliales de cervix en la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena durante los años 2007 a 2008. *Espiga Científica*, 2013, vol. 9, no 2.

Fedewa SA, Cokkinides V, Virgo KS, Bandi P, Saslow D, Ward EM. Association of insurance status and age with cervical cancer stage at diagnosis: national cancer database, 2000–2007. *Am J Public Health* 2012; 102: 1782–90.

Franco Argote O, Valladares Vallín J, Pérez Ramos G. Neoplasia intraepitelial cervical en un área de salud. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011;37(2):193-203.

Frega A, Stentella P, De Ioris A, Piazzè JJ, Fambrini M, Marchionni M, et al. Young women, cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus: risk factors for persistence and recurrence. *Cancer Letters*. 2003;196(2):127-34.

García T, León J, García H, et al. Evaluación de un programa de detección temprana de cáncer cervicouterino en Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2017;21(3):143---151.

González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa O, Ardila J y Grupo de investigación de tamización en cáncer de cuello uterino: Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2010; 14:22-8.

Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2003;57(2):67-77.

Informe de evento cancer de mama y cuello uterino en Colombia 2018, Instituto Nacional de Salud, https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informes-deevento/C%C3%81NCER%20DE%20MAMA%20Y%20CUELLO%20UTERINO_2018.pdf

Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35(2):166-174. doi:10.1016/j.soncn.2019.02.003.

Kassa RT. Risk factors associated with precancerous cervical lesion among women screened at Marie Stops Ethiopia, Adama town, Ethiopia 2017: a case control study. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):145. Published 2018 Feb 20. doi:10.1186/s13104-018-3244-6

La Vecchia C, Gentile A, Parazzini F, Franceschi S, Decarli A, Fasoli M, et al. Sexual factors, venereal diseases, and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Cancer*. 1986;58(4):935-41.

La Vecchia C, Boccia S. Oral contraceptives, human papillomavirus and cervical cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2014;23(2):110-112. doi:10.1097/CEJ.0000000000000000

López Gonzalez, O. A., Peña Benítez, J. A., Paternina, V. A., & Pinedo Ospino, L. A. (1). Prevalencia de anomalías citológicas del cuello uterino en pacientes atendidos en el Centro de Atención Primaria (CAP) de la Esperanza, Cartagena – Colombia, de Enero–diciembre de 2010. *Duazary*, 8(2), 143 - 149. <https://doi.org/10.21676/2389783X.214>

Magnusson PK, Sparén P, Gyllensten UB. Genetic link to cervical tumours. *Nature.* 1999;400(6739):29-30.

Makuza JD, Nsanzimana S, Muhimpundu MA, Pace LE, Ntaganira J, Riedel DJ. Prevalence and risk factors for cervical cancer and pre-cancerous lesions in Rwanda. *Pan Afr Med J.* 2015;22:26. Published 2015 Sep 11. doi:10.11604/pamj.2015.22.26.7116.

Medina-Villaseñor, Efraín., Oliver-Parra , Pedro, Neyra-Ortiz, Elvia, Pérez-Castro , Jorge, Sánchez-Orozco, José, Contreras-González, Noé, Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*, Vol. 13. Núm. 1.páginas 12-25 (Enero 2014)

Mendoza LA, Pedroza MJ, Micolta PH, Ramirez A, Cáceres CR, López DV, et al. Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología.* 2012;77(2):129-36.

Milián Vega F, Fernández Alfonso J, Rodríguez López R, Rodríguez Fernández T. Estudio de algunos factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 1999;25(3):181-9.

Moore EE, Wark JD, Hopper JL, Erbas B, Garland SM; CeCaGeEn Study Group. The roles of genetic and environmental factors on risk of cervical cancer: a review of classical twin studies. *Twin Res Hum Genet.* 2012;15(1):79-86. doi:10.1375/twin.15.1.79

Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*. 2002;359(9312):1085-92.

Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, et al. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5(05):F24-F33. doi:10.1016/j.vaccine.2012.05.089

Muñoz N, Bravo LE. Epidemiology of cervical cancer in Colombia. *Salud publica de Mexico*. 2014;56(5):431-9.

Núñez JT, Delgado M, Girón H, Pino G. Prostitution and other cofactors in preinvasive and invasive lesions of the cervix. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004;44(3):239-243. doi:10.1111/j.1479-828X.2004.00222.x

Núñez-Troconis J. Cigarrillo y cáncer de cuello uterino. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2017;82(2):232-40.

Pinho AdA, Mattos MCF. Validade da citologia cervicovaginal na detecção de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas de colo de útero. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2002:225-31.

Rodríguez Salvá A, Echavarría Aguilera AA, Murlá Alonso P, Vázquez González C. Factores de riesgo del cáncer de cérvix en el municipio Cerro. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 1999;37(1):40-6.

Rostad B, Schei B, Da Costa F. Risk factors for cervical cancer in Mozambican women. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. 2003;80(1):63-5.

Roura E, Castellsagué, X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014; 135: 453–66.

Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D. *Patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en medicina, neoplasia*. 2006;161.

Santana Serrano C, Chávez Roque M, Viñas Sifontes LN, Hernández López E, Cruz Pérez J. Diagnóstico precoz del cáncer cérvicouterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2011;37(2):213-22.

Sarduy Nápoles M. Características clínicas y sociodemográficas en un grupo de mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de alto grado. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2008;34(2):0-.

Serrano RO, Pérez CJU, Martínez LAD, Romero YRD. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2004;55(2):146-60.

Smith JS, Green J, de Gonzalez AB, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *The Lancet*. 2003;361(9364):1159-67.

Sriamporn S, Parkin DM, Pisani P, Suwanrungruang K, Pengsaa P. Behavioural risk factors for cervical cancer from a prospective study in Khon Kaen, Northeast Thailand. *Cancer Detection and Prevention*. 2004;28(5):334-9.

Steckley SL, Pickworth WB, Haverkos HW. Cigarette smoking and cervical cancer: Part II: a geographic variability study. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2003;57(2):78-83.

Su B, Qin W, Xue F, et al. The relation of passive smoking with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e13061. doi:10.1097/MD.00000000000013061

Valdivia MMC, Ceballos ABQ. Neoplasia intraepitelial cervical en mujeres menores de 25 años. *Revista Finlay*. 2012;2(1):45-9.

Wang J, Wang T, Yang YY, Chai YL, Shi F, Liu ZI. Patient age, tumor appearance and tumor size are risk factors for early recurrence of cervical cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(2):363-366. doi:10.3892/mco.2014.465.

Wardak S. Human Papillomavirus (HPV) and cervical cancer. *Med Dosw Mikrobiol*. 2016;68(1):73-84.

Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):189-197. doi:10.1016/j.ygyno.2014.11.076

Xu H, Egger S, Velentzis LS, et al. Hormonal contraceptive use and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: A case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2018;55:162-169. doi:10.1016/j.canep.2018.05.013

Zeng XT, Xiong PA, Wang F, Li CY, Yao J, Guo Y. Passive smoking and cervical cancer risk: a meta-analysis based on 3,230 cases and 2,982 controls. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(6):2687-2693. doi:10.7314/apjcp.2012.13.6.2687

Capítulo 3.

Análisis de los conocimientos, las actitudes y las prácticas con relación a la citología cérvico-uterina en mujeres de tres poblaciones del medio urbano y rural de la región Caribe colombiana

*Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Bárbara Arroyo Salgado,
Mirlelly Salamanca, Inés Benedetti Padrón*

Siendo la citología cérvico-uterina la prueba más usada para la detección temprana del cáncer de cuello uterino y sus lesiones preneoplásicas, y hasta hace poco la única utilizada en la tamización llevada a cabo por el Programa de Detección Temprana de Cáncer de Cérvix en Colombia, el presente capítulo presenta los resultados de investigaciones realizadas con el objeto de determinar el nivel de conocimiento de las mujeres que habitan en dos ciudades y en un municipio de la zona rural de la región Caribe colombiana sobre dicha prueba de tamización, su actitud frente a la misma y sus prácticas relacionadas.

Se realizaron dos estudios descriptivos en los que se aplicó una encuesta a 505 mujeres entre 13 y 60 años de edad, que habían tenido vida sexual, residentes en las ciudades de Cartagena y Sincelejo (Colombia), y a 260 mujeres con las mismas características, habitantes del municipio de Pinillos, Bolívar, Colombia.

Los resultados revelan que prácticamente todas las mujeres tenían conocimientos sobre la citología cérvico-uterina, el 85.4% de las mujeres encuestadas tanto en la zona urbana como en la zona rural sabían qué es la citología cérvico-uterina. En las zonas urbanas el

94.5% de las mujeres se la han realizado por lo menos una vez, este porcentaje es mayor en el rango de 40 a 60 años donde alcanza el 99%, y en las de menor edad este porcentaje disminuye. Sin embargo, al definir su utilidad solo el 73.8% de las encuestadas respondió de manera acertada. La mitad de ellas refiere aspectos desagradables en relación con la toma de la citología, como el miedo y el temor a un diagnóstico de cáncer, y se encontró que el olvido es el principal factor para no reclamar los resultados.

Estos datos demuestran que, tanto en la zona urbana como en la zona rural, el porcentaje de mujeres con vida sexual que desconocen la utilidad de la citología o nunca se la han practicado es mínimo, y que el desconocimiento, la falta de práctica y la mala actitud hacia la realización de la citología no son las principales causas de la poca disminución en las cifras de cáncer de cérvix en nuestro medio, por lo que deben ser evaluados otros factores.

Introducción

El cáncer de cuello uterino por su historia natural es una enfermedad prevenible y curable a bajo costo y con un bajo riesgo, cuando se cuenta con métodos para tamización como la citología cérvico-uterina en mujeres asintomáticas, junto con un diagnóstico, tratamiento y seguimiento apropiados. Los programas de prevención, fundamentados en la citología como prueba de tamización, han demostrado su eficacia en la reducción de la mortalidad en los países desarrollados, pero infortunadamente este efecto no se ha logrado en la mayoría de los países en vías de desarrollo, en Colombia se observa una tendencia a la disminución en la incidencia, pero aún continúa siendo la segunda neoplasia maligna en frecuencia en el sexo femenino (Wiesner, Cendales et al., 2010; IARC Handbooks of Cancer, 2005; Murillo, 2003; Quinn, et al., 1999; Lucumí, Gómez et al.,

2004 ; Peto, 2004;; Chocontá, Alvis et al., 2010; Lewis, 2004; Alvis et al., 2010). Estos programas de prevención en los países desarrollados han incluido nuevas tecnologías más sensibles, como las pruebas de diagnóstico molecular para determinación de VPH, y más específicas, como la citología en base líquida, las cuales apenas empiezan a ser implementadas en países en vías de desarrollo como el nuestro (Bingham, Bishop et al., 2003).

En Colombia el uso de la citología como método de tamización para la detección temprana de esta neoplasia se ha promovido desde los años sesenta por el sistema de salud y organizaciones no gubernamentales, lo que logró un aumento notable en la cobertura (Murillo, Ojeda et al., 2005; Pineros, Cendales et al., 2005; Murillo, Cendales et al., 2009; Uribe, 2009). Específicamente en el Departamento de Bolívar, se reportaron cifras de práctica de la citología de 67.8% en la población objeto (Piñeros et al., 2007).

Diversos estudios en países en desarrollo han descrito la falta de conocimientos de las mujeres sobre el cáncer de cuello uterino y su prevención como una barrera importante que les impide utilizar los servicios de tamización (Lazcano, Castro et al., 1999) (15). Probablemente condiciones relacionadas con: barreras de acceso a este servicio, falta de adecuación de los servicios de salud, la forma como se distribuye el riesgo en la población de mujeres, además, con la estructura y organización del actual Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), parecen explicar este hecho (Wiesner, Vejarano et al., 2006). Además, es probable que existan otros factores que influyan en el adecuado desarrollo de intervenciones poblacionales dirigidas a incrementar esta práctica preventiva, lo que ha planteado la necesidad de realizar estudios que permitan identificarlos (Lucumí, Gómez et al., 2004).

De acuerdo con lo anterior, se consideró necesario conocer la realidad que viven las mujeres de la región Caribe en este aspecto, por lo cual, se buscó determinar los conocimientos, actitudes y prácticas frente a la citología cérvico-uterina de una muestra poblacional de mujeres de esta región que han tenido vida sexual, residentes en dos ciudades capitales de departamentos (consideradas como zona urbana), y en un municipio del sur de Bolívar elegido al azar, (considerado como zona rural).

Los resultados obtenidos buscaron mejorar las estrategias de comunicación utilizadas en las campañas, establecer políticas públicas dirigidas a la educación de la población en riesgo, resolviendo las inquietudes sobre si existen diferencias entre los municipios y las ciudades capitales de la región Caribe colombiana, teniendo en cuenta que el cáncer de cérvix es un problema de salud pública en las mujeres con actividad sexual, lo cual puede originarse en el desconocimiento de la población sobre los métodos de tamización usados para su detección temprana o en deficiencias del sistema de salud en el manejo de los programas de control de esta neoplasia. Con base en estos resultados, los entes encargados del plan de salud departamental podrían tomar medidas en los programas de promoción, prevención y educación para la detección temprana de esta neoplasia y con ello reducir su incidencia en la población, además de buscar generar nueva información que sirva como base para proponer nuevas investigaciones en el área.

Métodos

Se realizaron dos estudios descriptivos, de corte transversal, ambos con el propósito de evaluar los conocimientos, las actitudes y las prácticas con relación a la citología cérvico-uterina en mujeres que han tenido vida sexual, el primero de ellos en una muestra poblacional

de mujeres habitantes de las ciudades de Cartagena y Sincelejo de los departamentos de Bolívar y Sucre, y el segundo en una muestra poblacional de mujeres del municipio de Pinillos, ubicado en el sur del Departamento de Bolívar, en la región Caribe colombiana. La información se obtuvo a través de un instrumento creado para la recolección de datos, mediante el cual se diligenció una encuesta estructurada, previo consentimiento verbal de las participantes.

La población urbana fue tomada de mujeres sexualmente activas residentes en las ciudades de Cartagena y Sincelejo, el universo de estudio estuvo conformado por cerca de 302.583 mujeres en la ciudad de Cartagena y 78.962 mujeres en la ciudad de Sincelejo (censo DANE 2005). Se definió una muestra para cada ciudad asumiendo que la probabilidad de que una mujer se hubiese practicado la citología era de 79,3% para Sincelejo y 79% para Cartagena. Se fijó un nivel de confianza del 95 % y un error máximo esperado de 5 % (el error relativo es del 6% para la muestra de todas las ciudades).

La población de la zona rural, fue tomada de mujeres sexualmente activas residentes en el municipio de Pinillos en el sur del Departamento de Bolívar, Colombia, con una población constituida por cerca de 6600 mujeres en edad reproductiva. Con una confianza del 95%, una prevalencia del 44% de mujeres que se hacen la citología una vez al año y un error del 6%, la muestra la constituyen 260 mujeres con historia de vida sexual.

El muestreo utilizado fue aleatorio estratificado teniendo en cuenta la variable estrato socioeconómico (como variable proxy de la escolaridad). La Tabla 5 muestra la fracción de muestreo y el número de mujeres encuestadas para cada uno de los estratos socioeconómicos en la zona urbana.

Tabla 5. Distribución de las mujeres encuestadas en la zona urbana, clasificadas por estrato socioeconómico

Estrato socioeconómico	SINCELEJO		CARTAGENA	
	Proporción de mujeres (%)	Mujeres encuestadas (n)	Proporción de mujeres (%)	Mujeres encuestadas (n)
Estrato 1	31	79	36	90
Estrato 2	31	78	29	74
Estrato 3	17	41	20	51
Estrato 4	17	41	7	17
Estrato 5	2	6	4	11
Estrato 6	2	6	4	11
Total	100	251	100	254

(Barrios et al., 2011).

Se diseñó un instrumento de captura encuesta (formulario y entrevista estructurada) que contiene variables e indicadores que permitieron obtener el conocimiento, las actitudes y las prácticas acerca de la citología cervical en las mujeres a encuestar. El instrumento de captura se aplicó en diferentes puntos estratégicos con el fin de obtener los datos distribuidos en las localidades de ambas ciudades y del municipio de Pinillos.

Resultados

Características de la población encuestada

Las mujeres encuestadas en las ciudades de Cartagena y Sincelejo tenían un promedio de edad de 36.6 años (I.C. 95% 35.7 – 37.6). El nivel de escolaridad fue similar en las dos ciudades, con una mayor

proporción de bachilleres (47.6 y 37.4%) y un porcentaje mínimo de mujeres sin ninguna escolaridad (2.7 y 3.1%). Tanto en Cartagena como en Sincelejo, el 96% de las encuestadas estaban afiliadas al sistema de salud, con una proporción similar entre régimen contributivo y régimen subsidiado.

En la población de Pinillos fueron encuestadas 260 mujeres con un promedio de edad de 39.8 años (I.C. 95% 38.2 - 41.5) En cuanto a su nivel de escolaridad, la mayoría de las mujeres tenían un nivel de enseñanza primaria (51.5%) y el menor porcentaje correspondió a mujeres sin escolaridad (4.8%). Toda la población encuestada perteneció al régimen subsidiado del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS).

Conocimientos sobre la citología cérvico-uterina en mujeres del medio urbano

Solo el 2% (n = 10) de las mujeres encuestadas manifiestan no tener conocimiento sobre qué es la citología cérvico-uterina. Asimismo, el 3% (n = 16) de las mujeres encuestadas no está al tanto de que el cáncer de cuello uterino se puede detectar a tiempo a través de ella. Al indagar por las creencias que tienen acerca de la utilidad de la citología cérvico-uterina, el 63.2 % (n = 319) respondió que para detectar cáncer del cuello uterino, al discriminar por estrato socioeconómico las de mejor conocimiento son aquellas del estrato 6. (Figura 9).

Al preguntarles respecto al lugar del cuerpo de donde se toma la muestra de la citología cérvico-uterina, el 51.9% (n = 262) tuvo un conocimiento acertado de este; el 16.4% (83) cree que se toma del flujo vaginal, el 10.1% (n = 51) de las paredes vaginales, mientras que el 21.6% (109) desconoce el sitio.

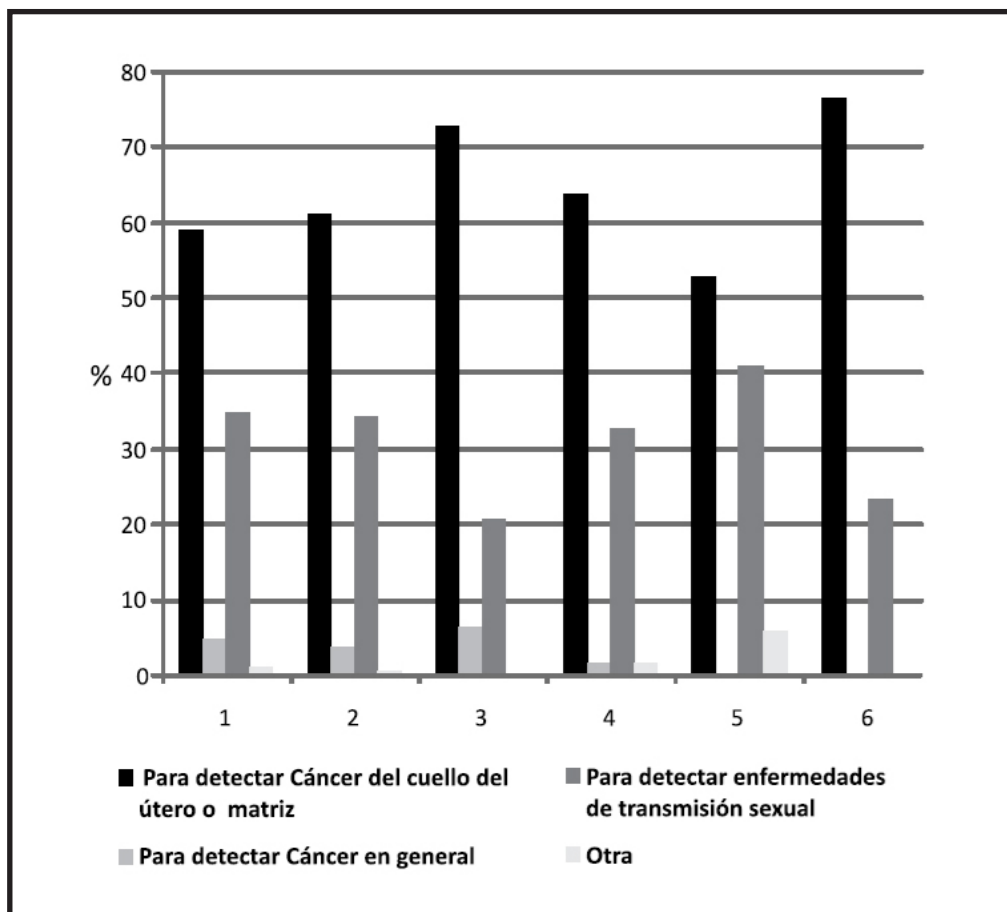


Figura 9. Creencias acerca de la utilidad de la citología cérvico-uterina por estrato socioeconómico. (Barrios et al., 2011).

Con respecto a la frecuencia con que una mujer debe hacerse la citología, cuatro de cada cinco mujeres encuestadas consideraron que debe hacerse una vez al año y esto es uniforme en todos los estratos, el 10,9% (n = 55) de las encuestadas consideraron que la citología cérvico-uterina debe hacerse tres veces al año, mientras que el 3,6% (n = 18) no sabe la frecuencia adecuada de la utilización de la misma.

Conocimientos sobre la citología cérvico-uterina en mujeres del medio rural

El 85.4% de las mujeres encuestadas saben qué es la citología cérvico-uterina, solo el 14.7% no sabe o no responde. Así como el 98.8% contestó que la citología sirve para detectar cáncer de cérvix y el 1.2% no sabe cuál es su utilidad. Igualmente, el 83.1% de las encuestadas respondió que sí saben que el cáncer de cérvix se puede detectar a tiempo mediante esta prueba. Además, el 54.6% no conoce qué es el Virus del Papiloma Humano; el 45.4% respondía que, saben qué es el Virus del Papiloma Humano; de las pacientes que conocen sobre el virus el 81.5% respondió que este producía cáncer de cuello uterino, el 16.5% no sabe o no responde qué produce este virus, el 1.5% dijo que producía SIDA y el 0.4% mencionó que producía cáncer de mama. (Tabla 6).

A la pregunta en qué parte del cuerpo se realiza la citología, el 76.2% contestó correctamente (cuello del útero o matriz), el 11.5% dijo que se tomaba en el flujo vaginal. En relación con la frecuencia, el 82.7% contestó que la citología debía realizarse una vez al año y el 2.3% dijo que debía realizarse tres veces al año.

Actitudes frente a la citología cervical de las mujeres del medio urbano

Al ser recomendada la citología cérvico-uterina, el 63.8% de las encuestadas se muestran dispuestas a realizársela. Se destaca la sensación de preocupación ante la recomendación en mención que reportó el 19.6% de las encuestadas. Al momento de realizarse la citología, solo el 3.6% de las mujeres afirmaron sentirse avergonzadas (Tabla 7).

Tabla 6. Conocimiento de enfermedades causadas por el Virus del Papiloma Humano

ENFERMEDADES IDENTIFICADAS COMO CAUSADAS POR VPH		
¿Qué enfermedad produce el Virus del Papiloma Humano?	n	%
Cáncer de cuello uterino	212	81.5
Cáncer de seno	1	0.4
Otra	19	7.3
SIDA	4	1.5
No sabe/no responde	24	9.2
TOTAL	260	100.0

(Barrios et al., 2013).

Actitudes frente a la citología cervical de las mujeres del medio rural

El 65.0% de las mujeres encuestadas dicen sentirse preocupadas cuando se les recomienda la citología, seguido por el 27.38% que se sienten dispuestas, mientras que, el 1.98%, y el 5.5% se sienten avergonzadas e incómodas respectivamente.

De las encuestadas, el 99.6% consideran que es importante realizarse la citología cérvico-uterina y solo una de las encuestadas contestó que no era importante. De las mujeres encuestadas que se realizan la citología, el 67.8% manifiestan sentirse preocupadas al momento de la realización de esta. Al 67% de las mujeres que se realizan la citología se las ha recomendado una enfermera.

Prácticas de la población del medio urbano en relación con la citología cérvico-uterina

Un 94.5% de las mujeres se la han realizado por lo menos una vez, este porcentaje es mayor en el rango de 40 a 60 años donde alcanza el 99%, en mujeres de menor edad este porcentaje disminuye.

Solo el 5.5% (n =28) de las mujeres encuestadas no se ha realizado la citología cérvico-uterina con anterioridad. De ellas el 81% eran mujeres entre 18 y 39 años de edad.

Las mujeres encuestadas reportaron un promedio de siete citologías a lo largo de su vida. El 54.5% (n = 260) de las encuestadas que se han realizado la citología lo han hecho por decisión propia. La razón menos frecuente para tomarse la citología es la de sentirse enferma.

Por otro lado, las razones más comunes por las cuales las mujeres encuestadas no se realizan la citología cérvico-uterina son la sensación de miedo al momento del examen y el considerar que no es necesario hacérsela. (Tabla 8).

El 81.8% (n = 387) de las mujeres que se han realizado la citología suelen hacerlo una vez al año (Figura 10). El olvido fue la razón más frecuentemente expresada, entre la minoría de las mujeres encuestadas (1.7%) que reconocieron no reclamar el resultado de la citología.

Con respecto al sitio de realización de la citología el 39.8% de las encuestadas afirman realizarse el examen en su respectiva empresa promotora de salud, el 19.8% en clínica u hospital, mientras que el 24% lo hacen en sitios como Centro de Atención Médica (CAP) y 16.4% en consultorio particular.

Tabla 7. Actitudes hacia la citología cérvico-uterina en mujeres del medio urbano

ACTITUDES HACIA LA CITOLOGÍA CÉRVICO-UTERINA		
Sensación ante la recomendación de hacerse la citología cérvico-uterina	n	%
Dispuesta	322	63,8
Preocupada	99	19,6
Incómoda	57	11,3
Avergonzada	22	4,4
Otra	5	1,0
Sensación al momento de realizarse la citología cérvico-uterina	n	%
Dispuesta	253	50,1
Incómoda	144	28,5
Preocupada	58	11,5
Avergonzada	18	3,6
No sabe/no responde	32	6,3
Total	505	100,0

(Barrios et al., 2011).

Prácticas de la población del medio rural en relación con la citología cérvico-uterina

De las 260 pacientes encuestadas, el 88.5% se ha realizado la citología durante su vida con una mediana de cuatro citologías realizadas, donde el 82.7% dijo que debería realizarse anualmente, por otro lado, el 6.5% dijo que no se había realizado la citología, (Tabla 9), de las cuales se encontró que el 23.5% no se la realiza por miedo y el 17.6% dijo que era porque no tenía relaciones sexuales (Tabla 10). Con respecto a las mujeres que no se la realizan se encontró que no hubo diferencia significativa con respecto a la edad.

Del 85.5% de las pacientes que se realizan la citología, el 77% se la hacen en clínicas u hospitales y 92.5% pertenece al régimen subsidiado del SGSSS; también se encontró que en las mujeres que tienen entre 26 y 35 años, el 90.5% se realiza la citología y solo el 9.5% no se la hace. De las pacientes que se realizan la citología el 95.2% manifestó que prefería que le tomara la muestra una mujer, el 3.9% restante prefiere que sea un hombre y el 0.9% dijo que le era indiferente; asimismo solo el 7.3% de las mujeres que se realizan la citología no reclamó los resultados, de las cuales el 63.2% manifestó que era porque se les había olvidado y el 33.3% dijo que por falta de tiempo.

Tabla 8. Razones que motivan y razones que impiden realizarse la citología cérvico-uterina a las mujeres del medio urbano

Razones por las que se hace la citología	n	%
Por tu propia decisión	260	54,5
Porque te lo indicó el médico	204	42,8
Porque te sientes enferma	11	2,3
Otra	2	0,4
Total	477	100
Razones por las que no se hace la citología	n	%
Por miedo	11	39,3
Porque no es necesario	7	25,0
Porque no tengo enfermedades vaginales	3	10,7
Por falta de tiempo	2	7,1
Porque es dolorosa	2	7,1
No tengo relaciones sexuales	1	3,6
No sabe/no responde	2	7,1
Total	28	100

(Barrios et al., 2011).

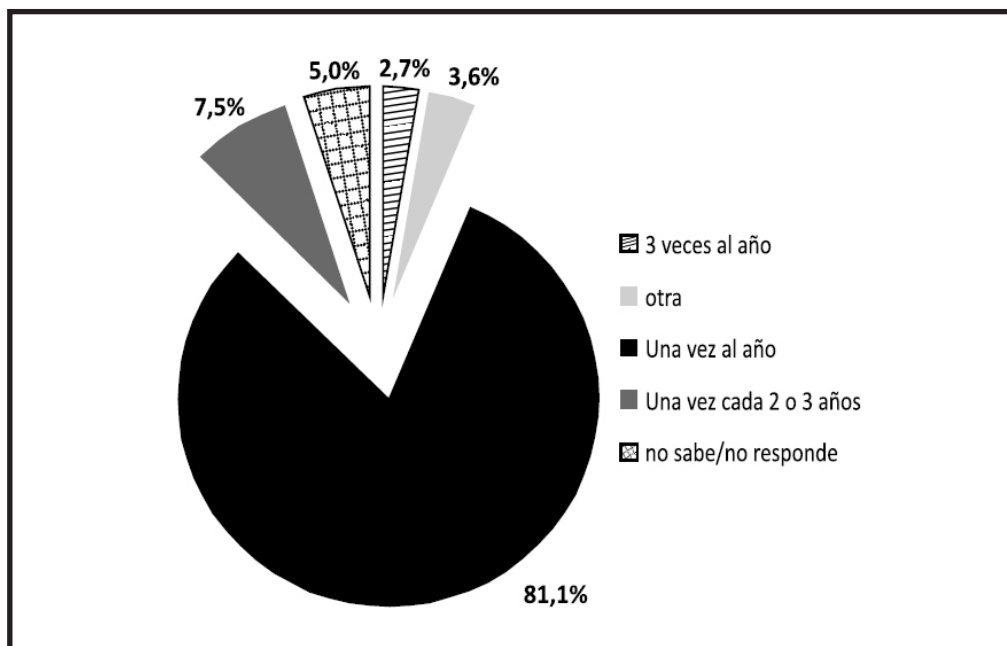


Figura 10. Frecuencia de realización de la citología cérvico-uterina. (Barrios et al., 2011).

Tabla 9. Creencias en relación con la frecuencia de toma de la citología

CREENCIAS ACERCA DE LA FRECUENCIA DE LA CITOLOGÍA		
¿Cada cuánto debes hacerte la citología?	n	%
Una vez al año	215	82.7
Una vez cada dos-tres años	10	3.8
Dos veces al año	12	4.6
Desconozco	6	2.3
No responde	17	6.5
Total	260	100.0

(Barrios et al., 2013).

Discusión

Es conocido el impacto positivo que las actividades de prevención y diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino han tenido en la disminución de su incidencia y mortalidad, a pesar de las dificultades en su implementación, y de las barreras que tradicionalmente han existido en torno a la participación de las mujeres en estos programas, específicamente en relación con la citología cérvico-uterina (Chocontá, Alvis et al., 2010; Urrutia, 2008).

Esta investigación buscó determinar los conocimientos sobre la citología cérvico-uterina en mujeres habitantes en dos zonas urbanas y una rural de la región Caribe de Colombia. Previamente, la encuesta nacional realizada por la Liga Colombiana Contra el Cáncer en el año 2008 a mujeres mayores de 21 años residentes en seis ciudades de Colombia, sobre su conocimiento acerca del cáncer de cuello uterino y la práctica de la citología, reportó que casi todas las encuestadas afirmaron saber qué es la citología, pero solo cerca de la mitad de ellas tenía una idea aproximada de la utilidad del examen (Liga Contra el Cáncer, 2008). En nuestros hallazgos, obtenidos algunos años después, este porcentaje fue mayor, al igual que en la Encuesta Nacional de Demografía ENDS realizada en el año 2015, que encontró que el 99.4 por ciento de las mujeres de 21 a 69 años conocía la citología cérvico-uterina y el 94.6 por ciento se la había realizado alguna vez en su vida (ENDS, 2015), estos aumentos en el porcentaje de conocimiento pudieron estar relacionados con las actividades de promoción y prevención y la divulgación de la prueba llevadas a cabo por las Empresas Prestadoras de Salud y por los medios de comunicación.

Al comparar los resultados obtenidos en las zonas urbanas de ciudades capitales de departamento, como son Cartagena y Sincelejo, con la pequeña área rural de Pinillos, encontramos que, con respecto al

conocimiento, los resultados fueron similares, confirmando que la promoción de la citología ha llegado y ha dado resultados en los sectores más alejados y de difícil acceso, pues, a pesar de las condiciones socio-demográficas presentes en el municipio de Pinillos, se observó que un alto porcentaje de la población tenía conocimiento sobre para qué sirve la citología. En contraste con otros estudios como el realizado unos años antes en Cartagena, una de las ciudades en las que se llevó a cabo nuestra investigación, donde se reportó que solo el 58% de las mujeres encuestadas tenía un nivel de conocimiento alto e intermedio sobre la citología (Cogollo, Castillo et al., 2010), y con otra investigación en la que participaron mujeres entre 14 y 49 años de un barrio de la ciudad de Armenia, Colombia, que mostró conocimiento de qué es y para qué sirve la citología vaginal solo en el 17% de la población objeto, mientras que el 41% y 42% tenía un concepto bajo e intermedio sobre la misma, respectivamente (López-Castillo et al., 2013).

Tabla 10. Razones para no tomarse la citología, en mujeres del medio rural

Razones para no tomarse la citología		
Razones	n	%
Miedo	4	23.5
No tener relaciones sexuales	3	17.6
Olvido	3	17.6
Falta de tiempo	2	11.8
No tener enfermedad vaginal	2	11.8
No es necesario	2	11.8
Es dolorosa	1	5.9
Total	17	100.0

(Barrios, et al. 2013).

En investigaciones realizadas en otros países, un estudio que incluyó a todas las mujeres con diagnóstico histológico de cáncer de cuello uterino invasor ingresadas en dos centros de referencia de tratamiento en la ciudad de Montevideo, Uruguay, mostró que el 75% de las usuarias contestó en forma adecuada sobre la utilidad de la prueba. En dicho estudio el nivel elevado de conocimiento pudo deberse a un sesgo de selección, pues todas las mujeres encuestadas tenían cáncer de cuello uterino en tratamiento, lo cual implicaba un contacto frecuente con el servicio de salud. Sin embargo, estas mismas pacientes tuvieron un nivel de conocimiento bajo sobre el sitio del aparato genital en el que se realiza la citología (Rodríguez et al., 2015). Mientras que, en el estudio realizado por Delgado-Aguayo (2017) en el Hospital Regional Docente Las Mercedes de Chiclayo, Perú, en el que se entrevistaron 375 mujeres mayores de 18 años que acudieron a consulta externa, del total de mujeres encuestadas, solo el 40,5% tuvo un nivel de conocimiento alto, el 33,1% tiene un nivel de conocimiento intermedio y el 26,4% tiene un nivel de conocimiento bajo (Delgado-Aguayo y Vergara-Wekselman, 2017).

En un estudio realizado en mujeres, en su mayoría entre 20 y 39 años, de una población en condiciones de desplazamiento en la ciudad de Barranquilla, Colombia, se reporta que, aunque el 83% de las participantes manifestó saber en que parte del cuerpo se toma el estudio, solo un 30% tenía un conocimiento adecuado de la citología. Se describe como un ejemplo de las barreras generadas por las circunstancias sociales y económicas deficientes que afectan la salud, como son las condiciones de baja escolaridad, situación laboral no estable y bajo porcentaje de afiliación al sistema de salud, asociadas a la población en situación de desplazamiento, que se convierten en barreras propias derivadas de su situación socioeconómica (Figueroa, 2011).

La falta de conocimiento y la poca información acerca de la citología cérvico-uterina y específicamente del sitio donde se toma la muestra ha sido reportada como una barrera para la realización de la misma. En un estudio realizado en África, las mujeres pensaban que la citología era un tratamiento para la infertilidad o que era una “limpieza de la matriz” (Lartey, Joubert et al., 2003); en otro estudio realizado en inmigrantes latinas en Estados Unidos, se describe desconocimiento del sitio anatómico específico donde se desarrolla el cáncer objeto del Papanicolaou (McMullin, 2005). En este aspecto los resultados obtenidos por esta investigación en las mujeres habitantes en la zona urbana, muestran que solo la mitad de las encuestadas tenía conocimiento acerca del sitio del cuerpo donde se toma la muestra para la citología, en cambio, es llamativo el hecho de que entre las mujeres de la zona rural hubo un porcentaje más alto con una respuesta acertada, mostrando estar mejor informadas que en otros resultados; como los reportados por Bazán de una encuesta practicada a mujeres que asistieron a consulta del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé en Lima, Perú, donde un porcentaje importante (37.3%) respondió que la muestra se tomaba del flujo vaginal, y solo el 48.9% de ellas respondió correctamente (Bazán, Posso et al., 2007); y los reportados por Figueroa de las respuestas de las mujeres del estudio en la población desplazada de Barranquilla, Colombia, donde solo el 45,3% respondió en forma acertada (Figueroa, 2011).

En cuanto a la actitud de las mujeres hacia la citología, se evidenció una buena actitud, demostrada en el alto porcentaje de mujeres que se la han realizado por lo menos una vez, tanto en las ciudades de Sincelejo y Cartagena como en el municipio de Pinillos, porcentajes que son mayores al presentado en la Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010 de Profamilia donde se reportó que era de un 86% (Profamilia ENDS, 2010), y similares al 91.6% reportado en la misma encuesta realizada en 2015, ambos en la región Caribe (Profamilia ENDS, 2015).

La Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2015 también reporta que tanto el conocimiento como la práctica de esta prueba, tienden a incrementarse con la edad, nivel educativo, y el estrato socioeconómico (Profamilia ENDS, 2015).

También se reporta una buena actitud en el estudio de López-Castillo, donde la mayoría de mujeres se ha tomado alguna vez la citología, y de estas, el 90,3% se la toma cada año, pero solo el 21% de las mujeres que se toman la citología acuden por los resultados (López-Castillo, 2013). En contraste, en el estudio de Cogollo el 55% de las encuestadas tuvo una actitud desfavorable (Cogollo, Castillo et al., 2010), y en el realizado en el municipio de Mogotes, en el Departamento de Santander, Colombia, la población rural probablemente tenía menor oportunidad para la realización de la citología, con una asistencia a la misma de solo un poco más de la mitad de las participantes (Castro, Londoño et al., 2006). También en estudios realizados en otros países como en el de Delgado-Aguayo, el 60,5% de las mujeres encuestadas tenían un nivel de actitud desfavorable frente a la prueba con un 57,1% que no se la ha realizado, resaltando que dentro de las que se la han practicado, en la mitad ha sido por indicación médica (Delgado-Aguayo y Vergara-Weksel, 2017).

En cuanto a la población de mujeres jóvenes, en un estudio realizado en estudiantes con una media de edad de 20 años, se pudo evidenciar que aproximadamente la cuarta parte de las entrevistadas no tenían un conocimiento claro frente a la utilidad de la prueba y de cómo prevenir el cáncer de cuello uterino (Benítez et al., 2019).

Con respecto a la disposición de las mujeres cuando se les recomienda la realización de la citología se encontró que el 65% de las mujeres de la zona rural de este estudio se preocupan, lo que podría constituirse en una barrera para la realización de la prueba, a diferencia de lo encontrado en

las mujeres de la zona urbana en donde el 63.8% se muestran dispuestas. Por otro lado, tanto en Pinillos como en los resultados obtenidos por otros investigadores (Soto, Martín et al., 2003; Núñez y Yanes, 2007; Urrutia et al, 2008), se evidenció que un porcentaje importante de las mujeres que se niegan a la práctica de la citología cérvico-uterina lo hacen por el temor a la toma de la muestra.

En relación con el procedimiento de la toma de la citología, 51% de las mujeres encuestadas por Cogollo refirieron sentirse incómodas, avergonzadas o preocupadas cuando le solicitaban realizársela (Cogollo, Castillo et al., 2010), similar al 48% de mujeres reportadas por López-Castillo que no se la realizan porque les da pena de quien la toma (López-Castillo et al., 2013); y al 35% de las pacientes entrevistadas por Rodríguez que percibían el test como “un poco vergonzoso” (Rodríguez et al., 2015). Igual sucede en las mujeres de menor edad, como las estudiantes entrevistadas por Benítez, pues el 22.79% de las participantes opinaron que la toma de citología vaginal es vergonzosa (Benítez et al., 2019).

Asociado al sentimiento de vergüenza que muchas expresan, en varios estudios se encuentra gran preferencia por que la toma sea realizada por una mujer, se sienten más cómodas cuando la citología es tomada por una mujer y no por un hombre: el 67% de las mujeres encuestadas (López-Castillo, 2013), y 21% de las encuestadas (Rodríguez et al., 2015). También se encontró esta preferencia en el 91% de las participantes en el estudio de Cogollo (2010), y otro estudio describe como una barrera el hecho que la toma sea realizada por alguien de sexo masculino (McFarland, 2003). En las mujeres de la zona rural de nuestro estudio se observó la misma tendencia, también referida por los estudios de la Unidad de Investigación de la Universidad Doctor Andrés Bello, Sede Regional San Miguel, en El Salvador (Treminio, 2008) y por el de Zenteno en La Paz, Bolivia (Zenteno y Rivas, 2007).

Se han descrito otras barreras como: no tomarse la citología porque duele, encontrado en el 56% por López-Castillo, (2013), y en el 20% de encuestadas por Rodríguez et al., (2015); porque les da susto darse cuenta que tienen cáncer, reportado en el 57% por López-Castillo, (2013); o por miedo al resultado: en el 9% (Rodríguez et al., 2015), y el 16% (Cogollo, Castillo et al., 2010) de entrevistadas, respectivamente.

Entre las razones para no hacerse la citología, la principal ha sido el sentimiento de temor, tanto en nuestro estudio, donde se encontró en un 35% de las encuestadas que nunca se la han hecho, como en otros similares no solo en este país, sino, además, en otras comunidades inmigrantes de Estados Unidos (Wiesner, Cendales et al., 2010; McMullin, 2005). En este mismo grupo la segunda razón es el desconocimiento de la importancia del examen, conllevando a considerarlo innecesario en un 25% de los casos, al igual que lo reporta un estudio chileno con un 16,5% de los casos (Urrutia, 2008). El 10% no se la realizan porque no se sienten enfermas, cifra similar a la observada en la Encuesta de Profamilia ENDS, 2010, que reporta un 7% en la población del Departamento de Sucre (Profamilia ENDS, 2010).

Las mujeres que nunca se han realizado una citología todavía ocupaban un porcentaje relativamente importante en el Caribe colombiano en el año 2010, aproximadamente el 14% (Profamilia ENDS, 2010), comparado con el 5,5% de las mujeres de la zona urbana de nuestro estudio, diferencia que podemos atribuir a que las encuestadas pertenecían únicamente a dicha área. Al igual que en otros estudios la mayoría de quienes nunca se han realizado la prueba son mujeres jóvenes (18 a 39 años). En el estudio realizado en pacientes con cáncer de cuello uterino en Montevideo, Uruguay, casi el total de las mujeres se realizaron el test de Papanicolaou por primera vez antes de los 45 años, y las que no se lo habían realizado, manifestaron como motivos: “falta de ganas o de tiempo”, “sangrado”, “no estaba en condiciones”, “no pudo”, “nunca se lo mandaron” o “por pudor”. (Rodríguez et al., 2015).

La falta de tiempo ha sido reportada por otros estudios como la razón para no realizarse la citología y para no buscar los resultados de esta (Greenwood et al., 2006; Byrd et al., 2007). Esta falta de tiempo fue referida en el 7.1% de las encuestadas en la zona urbana en el presente estudio, como un motivo para no tomarse la citología, pero no fue una razón frecuente para no reclamar los resultados, hecho que en este mismo grupo solo se dio en el 1.7% de las mujeres, atribuido en su mayoría al olvido. Del total de mujeres que se realizaron la citología, 91.1 % reclamó el resultado (ENDS, 2015).

Es de resaltar que de las mujeres que no se han tomado la citología ninguna argumentó la falta de acceso a servicios de salud; existen varias opciones para realizar el examen de las cuales las más utilizadas son los centros de atención del sistema de aseguramiento en salud. Según datos de Profamilia estas instituciones fueron usadas para este fin por el 90% de las encuestadas (Profamilia ENDS, 2010). Igualmente, las condiciones asociadas con la ausencia de toma reciente de citología no fueron la falta de afiliación en salud en un estudio realizado en México (Bingham, Bishop et al., 2003). La mayoría de las mujeres asisten a la toma de la citología espontáneamente (54.5%), pero un alto porcentaje por indicación médica (42.8%).

Una alta proporción de mujeres en la zona urbana de este trabajo dice que debe realizarse cada año la citología, y lo hace, lo que muestra que tienen buenas prácticas, de acuerdo con lo dicho por Aguilar y Castro (Aguilar et al., 2003; Castro et al., 2005). Así como también aquellas que tienen claro que existe el examen de tamización y se lo realizan de manera anual como lo reportado por varios autores (Aguilar et al., 2003; Uribe, 2009). Este porcentaje es un poco mayor al observado en la Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010, que informa un 61% (Profamilia ENDS, 2010).

Conclusiones

Los resultados encontrados en las investigaciones realizadas demuestran que el desconocimiento, la falta de práctica y la mala actitud hacia la realización de la citología cérvico-uterina no son las principales causas de las cifras de incidencia de cáncer de cérvix en Colombia. La implementación de programas de tamización y la promoción y divulgación de la citología por las empresas prestadoras de salud y por los medios de comunicación, ha logrado aumentar el conocimiento sobre la utilidad de esta prueba, mejorar lo relacionado con su práctica y la actitud de las mujeres hacia su realización. Existen barreras en la población hacia una práctica adecuada de la prueba, relacionadas sobre todo con los temores en el proceso de la toma de la muestra, por lo cual, los programas de promoción y prevención deberían dirigirse a educar a la población en este sentido.

Por tanto, de acuerdo a nuestros resultados y los de estudios similares, que demuestran la existencia de adecuados conocimientos y prácticas en relación con la citología cérvico-uterina en un alto porcentaje de las mujeres, se requiere enfocar los esfuerzos hacia mejorar otros componentes de los programas de detección temprana de cáncer de cuello uterino.

Referencias

Aguilar J, et al. Cervical cancer screening: knowledge of Pap smear benefits and utilization in Mexico. 2003. *Rev Saúde Pública*;37(1):100 - 106.

Barrios L, et al. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre citología cérvico-uterina por mujeres de una población rural en Colombia, Colombia. *Rev.Cienc. Biomed.* 2013;4(1):54-59.

Barrios L, et al. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la citología cérvico-uterina en mujeres de Sincelejo y Cartagena, Colombia. *Rev.Cienc.Biomed.* 2011;2(2):249-255.

Bazán F, Posso M, and Gutiérrez C. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prueba de Papanicolaou. *An. Fac. Med.* 2007. 68(1):47-54.

Benítez Grueso Arlyn, Martínez Ramirez Ingrid, Luna Mónica. Conocimientos, actitudes y prácticas en estudiantes de la Facultad de Ingeniería en la Universidad Santiago de Cali sobre cáncer de cuello uterino durante el 2019. Repositorio Universidad Santiago de Cali, 2019. <https://repository.usc.edu.co/bitstream/20.500.12421/404/1/CONOCIMIENTOS%2C%20ACTITUDES%20Y%20PR%20C3%81CTICAS.pdf>

Bingham A, Bishop, A., Coffey, P., Winkler, J., Bradley, J., Dzuba, I., et al. Factors affecting utilization of cervical cancer prevention services in low-resource settings. *Salud Pública de México* 2003; 43 Supp3: 408 - 416.

Byrd T, et al. Barriers and facilitators of cervical cancer screening among Hispanic women. 2007. *Ethn Dis.*17(1): 129 - 134.

Castro M, et al. Nivel de conocimiento sobre el cáncer cervical y el Papanicolaou en relación al temor, estrés, o vergüenza al tamización: estudio transversal en una comunidad pobre. 2005. *Acta Med Perú;* 22 (2): 90 - 95.

Castro M, Londoño P, and Vera L. Asistencia a citología del cuello uterino y sus determinantes en una población rural colombiana. *Rev.Salud Pública.* 2006; 8(3): 248-257.

Chocontá L, Alvis N, De la Hoz F. How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *BMC Health Serv Res.* 2010 Sep 16; 10 (1): 270.

Cogollo Zuleima, Castillo Irma, Torres Bleidys, Sierra Laudys, Ramos Edgardo, Ramos Manuel. Conocimientos, actitudes y prácticas de mujeres entre 18 y 49 años frente a la citología cérvico-uterina en instituciones de salud pública de Cartagena (Colombia). *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2010; 26 (2): 223-231.

Delgado-Aguayo Julio, Vergara-Wekselman Eduard, Nivel de conocimientos, actitudes y prácticas sobre la prueba de Papanicolaou en mujeres mayores de 18 años atendidas en consulta externa del Hospital Regional Docente Las Mercedes. Rev. cuerpo méd. HNAAA 10(3) 2017.

Distribución de casos nuevos de cáncer por sexo, según localización primaria, INC, Colombia, 2009. 2010 [cited 2012 Agosto]; Available from: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Tablas2009/Tabla%201.pdf>

Figuroa N, Milene N. Conocimiento, actitudes y prácticas de la citología cérvico-uterina, en mujeres mayores de 15 años en condición de desplazamiento, en el barrio Las Flores Sector Caguán, Chipí y Tambos, del Distrito de Barranquilla, [Tesis de grado para optar al título de Magíster en Salud Pública] Bogotá: Universidad Nacional; 2011.

Greenwood A, et al. Motivos que levam mulheres a ñao retornarem para receber o resultado de exame Papanicolau. 2006. Rev Lat Am Enfermagem.14 (4): 503 - 509.

International Agency for Research on Cancer, ed. Cervix Cancer Screening. IARC Handbooks of Cancer. Vol. 10. 2005: Lyon, Francia.

Lartey M, Joubert G, and Cronje H.S. Knowledge, attitudes and practices of rural women in South Africa regarding the Pap smear. Int J Gynaecol Obstet, 2003. 83(3): 315 - 316.

Lazcano EC, Castro R, Allen B, et al. Barriers to early detection of cervical uterine cancer in Mexico. Journal of Women's Health 1999; 8: 399–408.

Lewis MJ. Análisis de la situación del cáncer cérvicouterino en América Latina y el Caribe. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2004.

Liga Colombiana Contra el Cáncer. Resultados obtenidos en la encuesta nacional sobre el conocimiento de las mujeres acerca del cáncer de cuello uterino y práctica de la citología. 2008, Liga Colombiana Contra el Cáncer, <http://www.ligacancercolombia.org/files/2008%20-%20Informe%20Encuesta.pdf>, consultado el 25 de mayo de 2011.

López-Castillo, Christian Adrián; Calderón, Manuel Alejandro; González, María Mercedes. Conocimientos, actitudes y prácticas respecto al cáncer de cuello uterino de mujeres entre 14 y 49 años de un barrio de la comuna 10 de la ciudad de Armenia, Colombia. *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (1):14-20.

Lucumí, D. I., Gómez, L.F. Accesibilidad a los servicios de salud en la práctica de citología reciente de cuello uterino en una zona urbana de Colombia. *Rev. Esp. Salud Pública* [revista en la Internet]. 2004 Jun [citado 2010 Nov 23]; 78(3): 367 - 377. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-7272004000300006&lng=es.

McFarland D.M., Cervical cancer and Pap smear screening in Botswana: knowledge and perceptions. *Int Nurs Rev*, 2003. 50(3): 167- 175.

McMullin J.M, et al. Influence of beliefs about cervical cancer etiology on Pap smear use among Latina immigrants. *Ethn Health*, 2005. 10(1): 3 - 18.

Murillo R, Cendales R, Wiesner C, Piñeros M, Tovar S. Efectividad de la citología cérvico-uterina para la detección temprana de cáncer de cuello uterino en el marco del sistema de salud de Colombia. *Biomédica*; 2009 (3): 354 - 361.

Murillo R., Cervical cancer control in Colombia: achievements and challenges of cytology based programs. *Biomédica*, 2008. 28(4):467-470.

Murillo, R., La prevención del cáncer: más allá de las pruebas de tamización. *Rev. Colomb. Cancerol.* 2003. 7: 23 - 33.

Núñez L and Yanes M. Citología orgánica: temor o desconocimiento. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr*, 2007;23(2): http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-1252007000200008

Ojeda G, et al. Salud sexual y reproductiva: Resultados Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2005. Bogotá: Profamilia, 2005

Peto, J., et al., The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet*, 2004. 364(9430): 249 - 256.

Piñeros M, et al. Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005. *Rev Salud Publica*. 2007; 9(3): 327-341.

Profamilia, encuesta nacional de demografía y salud - ENDS 2015, <https://profamilia.org.co/wp-content/uploads/2018/12/ENDS-TOMO-I.pdf>

Profamilia, encuesta nacional de demografía y salud 2010. Capítulo 15: Detección temprana del cáncer de cuello uterino y de mama. 2010, Profamilia: Bogotá D.C.

Quinn, M., et al., Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ*, 1999. 318(7188): 904 - 908.

Rodríguez Guillermo, Caviglia Cecilia, Alonso Rafael, Sica Adela, Segredo Sofía, León Ima, Mus Ignacio. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre el test de Papanicolaou y estadificación del cáncer de cuello uterino. *Rev. Méd. Urug.* vol.31 no.4 Montevideo dic. 2015.

Soto F, Martín G, Caraballo N, Benítez T,. Factores que condicionan la conducta de negación hacia la prueba citológica. *MEDISAN.* 2003;7(2):8-16.

Treminio B, Oneyda R, and Domingo J. Detección de lesiones cérvico uterino en mujeres de la lotificación Las Delicias, Departamento de San Miguel. San Salvador: Universidad Doctor Andrés Bello, 2008.

Uribe C. Cáncer de cuello uterino, ¿dónde está el problema? *Med UNAB.* 2009. 12 (1): 6 - 10.

Urrutia M, et al. ¿Por qué las mujeres no se toman el Papanicolau?: Barreras percibidas por un grupo de mujeres ingresadas al programa de cáncer cervicouterino auge. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 2008. 73(2): 98 - 103.

Wiesner C, Vejarano M, Caicedo J, Tovar S. Cendales R. La citología de cuello uterino en Soacha, Colombia: Representaciones sociales, barreras y motivaciones. *Rev. Salud Pública.* 2006; 8 (3):185 - 196

Wiesner, C. Cendales, R., Murillo, R., Piñeros, M., Tovar, S. Seguimiento de mujeres con anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia, *Rev. Salud Pública.* 2010; 12 (1): 1-13.

Capítulo 4.

Adherencia al manejo expectante y evolución de la lesión en mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I

Lía Barrios García, Eliana Retamoso, Luis Alvis Estrada

La Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado del cuello uterino, o Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 (NIC 1) tiene baja incidencia de progresión a Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado por lo que puede ser seguida, sin intervención, para detectar una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o mayor (NIC 2+) que pudo haber sido omitida en las pruebas iniciales.

A continuación, se presentan los resultados de una investigación realizada con el objeto de determinar la adherencia al seguimiento y la evolución de las lesiones en un grupo de mujeres con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 en una institución de referencia para el diagnóstico y manejo de patología ginecológica, en la región Caribe colombiana.

Fueron seleccionadas mujeres no embarazadas, mayores de 18 años de edad, remitidas a colposcopia, sin antecedentes de lesión premaligna o maligna, histerectomía previa o terapia ablativa en el cuello uterino, que obtuvieron diagnóstico por biopsia de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y fueron sometidas a manejo expectante. Se les aplicó un cuestionario de factores de riesgo y se documentó el resultado de la citología previa a colposcopia. El seguimiento consistió en examen citológico y

colposcópico cada seis meses durante un año. Se consideraron no adherentes aquellas que a los 15 meses no contaron con evaluaciones (citología y colposcopia / colposcopia) o tratamientos documentados.

Fueron incluidas 40 mujeres, de 95 elegibles con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I. La tasa de deserción fue de 17/40 (42,5%). Las variables demográficas y clínicas más frecuentemente asociadas a no adherencia a seguimiento fueron la nuliparidad y el inicio temprano de las relaciones sexuales. La evolución de lesión de bajo grado a alto grado pudo observarse en el 4,3% y el abandono del manejo conservador a terapia invasiva fue 22,5%.

Hubo una alta tasa de pérdida de seguimiento y deserción del manejo conservador hacia terapia invasiva. Un gran porcentaje de pacientes sufrió regresión de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1. El estudio ayudará a aclarar las estrategias óptimas para el manejo de las anomalías cervicales de bajo grado en poblaciones con bajas condiciones socioculturales.

Introducción

La prevención del cáncer de cuello uterino depende del cribado, la biopsia dirigida por colposcopia y la erradicación de las lesiones precursoras (Benedet, 1992). Esta estrategia requiere de múltiples visitas que cuando no se llevan a cabo puede implicar el desarrollo de un cáncer de cuello uterino (Khanna, 2001), cuya mortalidad puede atribuirse, entre otros factores, a la falta de adherencia al seguimiento recomendado después de un resultado de prueba de cribado anormal (Sung et al., 2000). La falta de adherencia es un tema prioritario de salud pública y tanto los pacientes como los proveedores comparten la responsabilidad (World Health Organization, 2003).

La Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado del cuello uterino, o Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 tiene baja incidencia de progresión a Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (NIC 2 o NIC 3) o cáncer de cuello uterino (Bansal et al., 2008), (Heatley, 2001), (Melnikow et al., 1998), la NIC 3 verdadera lesión precursora (Ostor, 1993) debe ser tratada; la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 puede ser seguida sin intervención para detectar una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o mayor que haya sido omitida, o que fuese prevalente o incidente en las pruebas iniciales (Walker et al., 2006) y evitar el sobretratamiento y sus consecuencias (Crane, 2003; Kyrgiou, 2006; Martin-Hirsch et al., 2000; Sadler et al., 2004, 2005; Samson et al., 2005).

Las tasas de no-adherencia relacionadas con la prevención del cáncer de cuello uterino van de menos de 6% a más de 50%, (Khanna N., 2001) (Barken et al., 2013) (Elit et al., 2011) (Hartz, 2001) (Quinlivan et al., 2005) (Rattanalappaiboon et al., 2014) (Yoost et al., 2009), por lo que algunos justifican los tratamientos destructivos locales (Poomtavorn et al., 2009). Aspectos biológicos, psicológicos o sociales pueden obstaculizar o mejorar la capacidad de adherencia al plan de atención (Khanna N., 2001) (Dunn et al., 2008) (Hernández et al., 2006).

La adherencia terapéutica es un tema prioritario para los programas de prevención de cáncer de cuello uterino, los cuales requieren de datos que documenten qué tan frecuente es la falta de seguimiento o el seguimiento incompleto y cuáles son los factores asociados al incumplimiento. El objetivo de esta investigación fue medir la frecuencia de la adherencia al seguimiento cito-colposcópico cada seis meses durante el primer año de seguimiento en pacientes con diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1, e identificar las variables clínicas y demográficas que puedan servir para predecir las mujeres que van a incumplir con el seguimiento y documentar la evolución de las lesiones.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de serie de casos. Se obtuvieron datos de todas las mujeres no embarazadas, mayores de 18 años, sin antecedentes de histerectomía previa, lesión premaligna o maligna, o terapia ablativa en el cuello uterino, remitidas a colposcopia a una entidad de referencia que atiende pacientes de bajos recursos pertenecientes al régimen subsidiado de salud, durante los meses de abril a julio de 2012, dentro del proyecto piloto *Valor predictivo del marcador p16 en Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 y características genéticas asociadas a persistencia/progresión*, con registro y aval ético por el Comité Científico de la Clínica Maternidad Rafael Calvo. Todas las pacientes diligenciaron un consentimiento informado que incluyó hasta tres números telefónicos de contacto. Fueron incluidas las que tuvieron un diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 y se les dio manejo conservador. En todos los casos se explicó por parte del mismo ginecólogo colposcopista en qué consiste esta lesión y la importancia de asistir a los controles.

Se utilizó un instrumento que indagó por características como la edad, la procedencia y antecedentes personales; entre este último: alcoholismo, tabaquismo, alergias, tumores y consumo de fármacos. Además, incluyó información de antecedentes ginecológicos como menarquia, sexarquia, entre otros, y datos clínicos relacionados con citología, colposcopia y biopsia. El seguimiento se planeó llevar a cabo con citología convencional y colposcopia cada seis meses o antes, por un año, hasta la resolución de la lesión o la necesidad de tratamiento como resultado de la progresión de la misma. Las citas para dichos controles fueron establecidas al momento del diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 y la decisión de manejo conservador. Las pacientes fueron contactadas telefónicamente días antes para recordar la cita.

La resolución se definió cuando dos citologías consecutivas resultaron negativas y dos exámenes colposcópicos fueran normales. La persistencia se definió cuando se produjera un diagnóstico por biopsia de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 a los doce meses, y la progresión se definió cuando se produjera un diagnóstico por biopsia de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o mayor, evidencia colposcópica de un aumento de tamaño o extensión de la lesión dentro del canal endocervical.

Se consideraron operacionalmente definidas “pacientes no-adherentes”, aquellas que no contaron con evaluaciones por citología y colposcopia, colposcopia, o tratamientos documentados dentro de los períodos de tiempo especificados. Se subclasificaron en: no-adherencia completa (si el abandono del seguimiento fue total) y no-adherencia parcial (si la paciente se adhiere al seguimiento parcialmente asistiendo a las citas inoportunamente u omitiendo alguno de los requisitos antes expuestos). Para evitar subestimar el número de mujeres con asistencia “regular” a intervalos de aproximadamente seis meses, se extendió el seguimiento con punto final a quince meses en lugar de doce meses.

Las mujeres que incumplieran el seguimiento fueron comparadas con las que tuvieron adherencia parcial o total, para tener una medida de resultado más flexible y diferenciar claramente las que recibieron algún tipo de seguimiento de las que no lo hicieron (Eggleston et al., 2007) (Ell et al., 2002) (Paskett et al., 1990). Se consideró aceptable una tasa de incumplimiento menor de 15% (NHS Cancer Screening Programs, 2010) y, de acuerdo a la prevalencia de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 en la entidad de referencia, se escogieron 40 de 95 para seguimiento con manejo conservador (Figura 11).

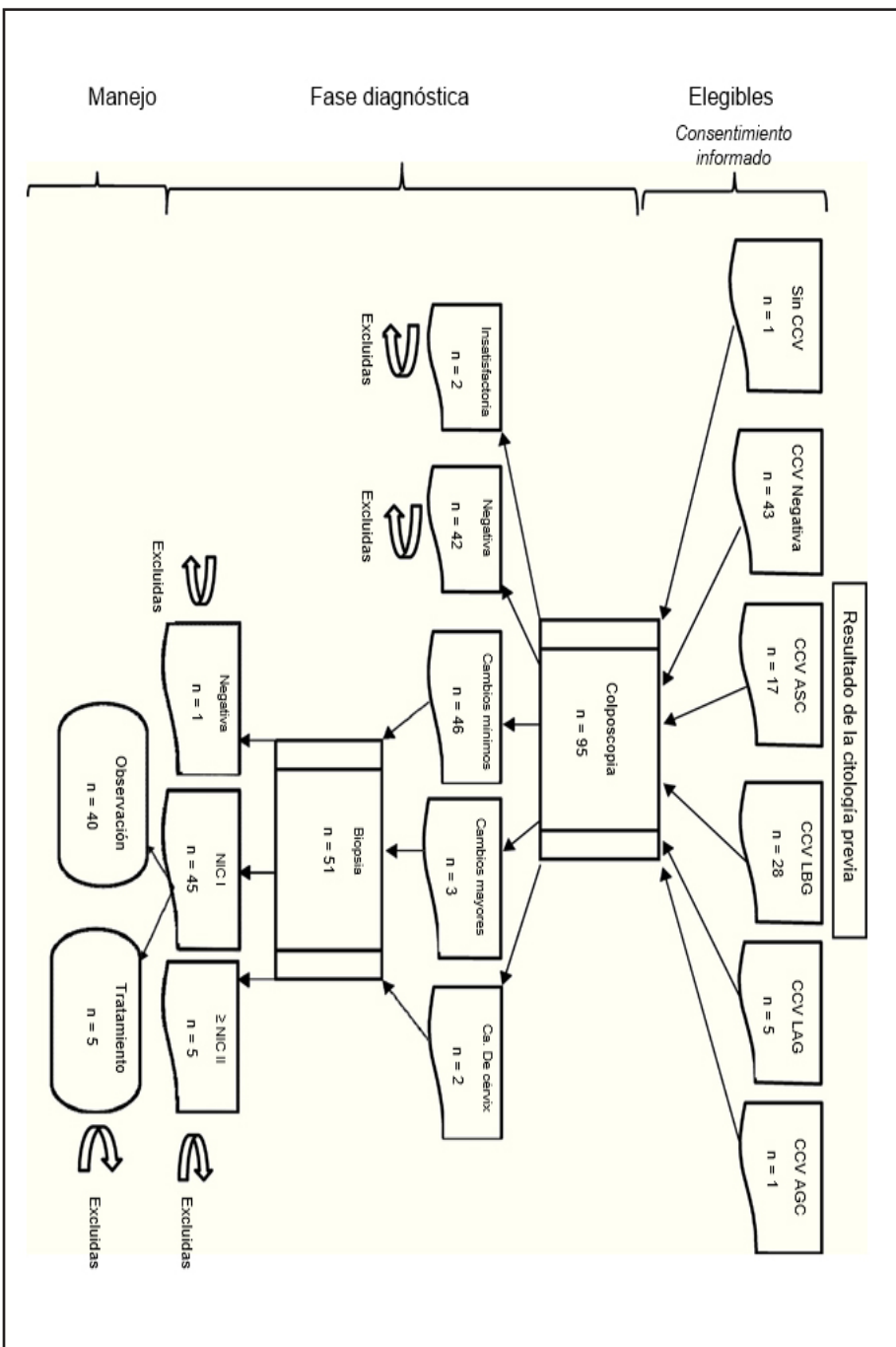


Figura 11. Características del diseño y de la población de estudio de pacientes con manejo conservador de NIC I. Abreviaturas: CCV Citología cervicovaginal, ASC Atipias en células escamosas, LBG Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, LAG Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, AGC Atipias en células glandulares, Ca. Cáncer.

Resultados

La media de la edad de las pacientes fue de 28 años (mínimo de 18 años y máximo de 52 años). El 25% sin antecedentes de embarazo, la mediana fue de dos embarazos (mínimo 0 y máximo 10); 17% refirió antecedente de uno o más abortos. El 55% utilizó algún método de planificación familiar, el quirúrgico fue el más frecuente con 40,9%. El 40% reportó un compañero sexual, seguido de dos compañeros sexuales en 37,5%. La sexarquia fue mínimo a los 14 años y máximo a los 25 años. El 27,5% provenían del área rural y 55% acudieron a colposcopia por un resultado de citología anormal.

Seguimiento y evolución de la lesión

De las 40 mujeres ingresadas al manejo conservador, 17 (42,5%) incumplieron con las citas de seguimiento, 14 (35%) nunca pudieron ser contactadas. Solo 10 pacientes (25%) acudieron a control cito-colposcópico según lo recomendado y de 26 mujeres, en las que se obtuvo información, 17 (65%) se adhirieron al manejo conservador. Las diferencias demográficas y reproductivas entre las mujeres que completaron el seguimiento comparadas con las que incumplieron, pueden observarse en la Tabla 11. Dentro de las pacientes que perdieron el seguimiento, las principales características reproductivas fueron la nuliparidad y el inicio de la vida sexual antes de los 16 años; mientras que tuvieron mayor adherencia las que acudieron a colposcopia por un resultado de citología anormal.

De las 23 pacientes con seguimiento, el 63,6% experimentaron desaparición de la lesión (Tabla 12). La lesión progresó en una paciente y se llevó a cabo tratamiento ablativo. En una mujer, al final del seguimiento, la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 persistió y se introdujo en el canal, fue sometida a conización cervical. De las pacientes que ingresaron al estudio, 9 (22,5%) recibieron tratamiento destructivo local

por médicos externos; entre estas, 6 (23%) formaron parte de las que asistieron completa o parcialmente a las citas a colposcopia (Figura 12).

Tabla 11. Diferencias demográficas y reproductivas entre pacientes que tuvieron seguimiento comparadas con las que incumplieron

Variable demográfica	Pacientes adheridas al seguimiento (n=23)	Perdidas en el seguimiento (n=17)
Promedio de edad	27,7 (7,12)	28,6 (10,3)
Procedencia	n (%)	n (%)
Perímetro urbano	18 (62%)	11 (38%)
Fuera del perímetro urbano	5 (45,4%)	6 (54,6%)
Paridad		
Múltipara ≥ 2	14 (66,6%)	7 (33,4%)
Uno 1	5 (55,5%)	4 (44,5%)
Nulípara 0	4 (40%)	6 (60%)
Embarazos		
Si	19 (82,59%)	11 (64,69%)
No	4 (17,39%)	6 (35,29%)
Vida marital (años)		
≤ 16	4 (40%)	6 (60%)
>17	19 (63,3%)	11 (36,7%)
Uso de anticonceptivos		
Si	14 (63,6%)	8 (36,4%)
No	9 (50%)	9 (50%)
Resultado citología previa		
Negativa	8 (44,4%)	10 (55,6%)
Anormal	15(68,1%)	7 (31,9%)

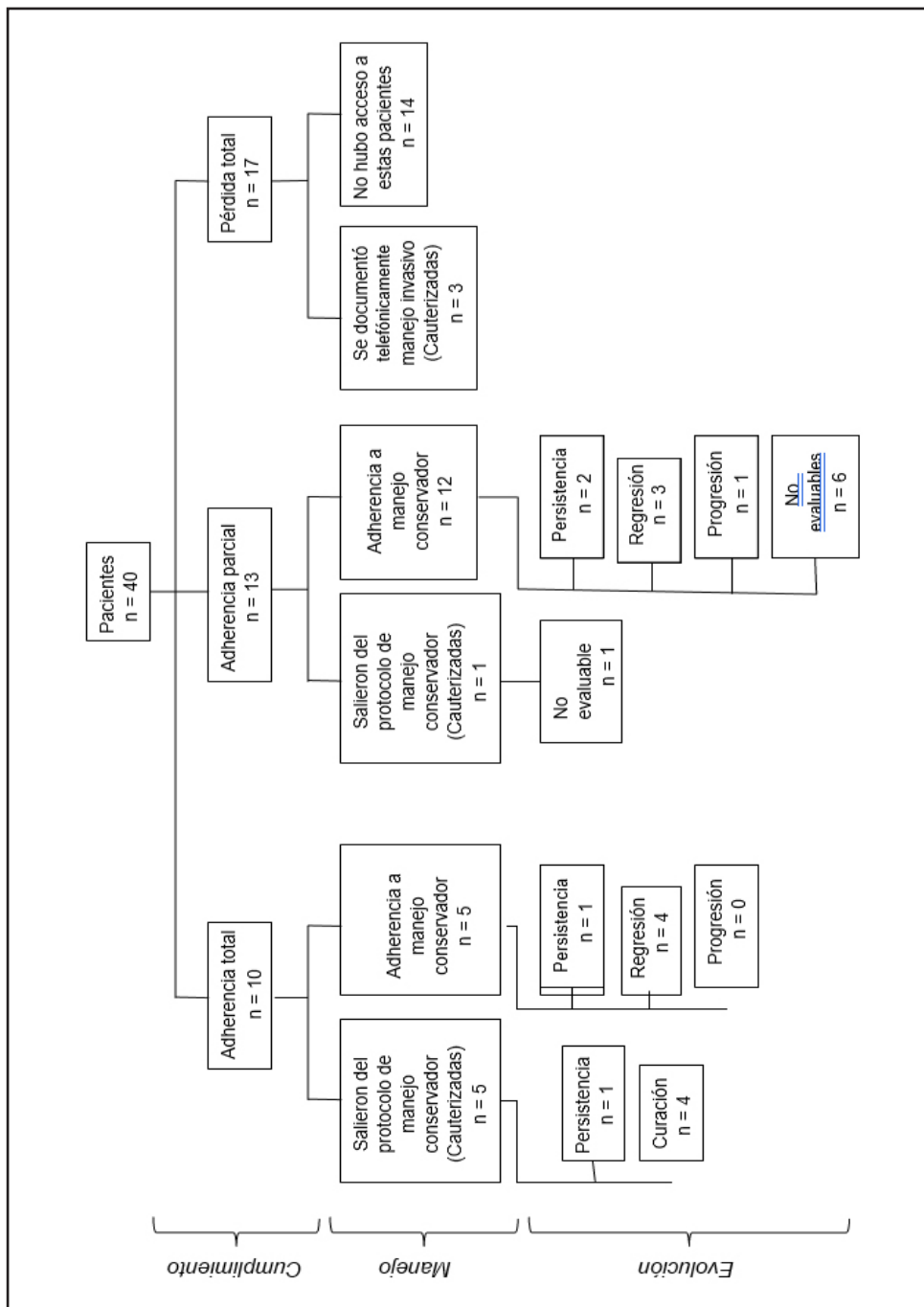


Figura 12. Diagrama de flujo de la adherencia y la evolución de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I.

Tabla 12. Estado de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I a los doce meses de seguimiento

Seguimiento con evolución evaluable	Pacientes n = 11	%
Lesión persistente	3	27,3
Regresión	7	63,6
Progresión	1	9,1

Entre las mujeres que presentaron adherencia parcial y pérdida total al cronograma del seguimiento y al manejo conservador lograron ser contactadas telefónicamente 16 de ellas, las cuales señalaron como causas del incumplimiento principalmente desinterés y darle poca importancia a la detección temprana de lesiones precursoras de cáncer de cérvix, además de temores asociados a información errada, como por ejemplo, que el embarazo era una contraindicación para hacerse la citología y la colposcopia, y una refirió problemas administrativos con la entidad proveedora del servicio de salud.

Discusión

La importancia del manejo adecuado y oportuno de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 radica en evitar el desarrollo de un cáncer posterior o las complicaciones asociadas a sobretratamiento. El cumplimiento en el seguimiento en las unidades de colposcopia es un componente esencial en la evaluación de la eficacia de cualquier programa de prevención de cáncer de cuello uterino, y se ha demostrado que la falta de adherencia es un factor que contribuye a los resultados adversos, en análisis retrospectivos de la enfermedad cervical avanzada (Khanna, 2001).

El seguimiento en 40 mujeres portadoras de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 a los seis meses y al año presentó una adherencia de

42,5% (17/40), y la evolución de lesión de bajo grado a alto grado se dio en el 4,3% de ellas. Estos resultados de deserción se encuentran superados solo por el 55% encontrado en un estudio realizado por la Universidad del Rosario de Bogotá, en la población de Engativá, Colombia (Forero et al., 2010), seguido de 52,5% en un estudio realizado en la Unidad de Colposcopia del Western Galilee Hospital de Haifa, Israel (Bornstein et al., 2004), y una cifra de 46% publicado por Massad y Meyer, en mujeres indigentes de Chicago, U.S.A. (Massad et al., 1999), mientras que la progresión ha sido semejante a la encontrada por la Facultad de Medicina de la Universidad de Khon Kaen, Tailandia (Rattanalappaiboon et al., 2014), y por un estudio realizado en ocho clínicas de colposcopia canadienses y dos brasileñas (Elit et al., 2011), igualmente reflejando el bajo riesgo de progresión ante el diagnóstico inicial de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I.

La adherencia parcial o el no ceñimiento al plan cronológico de vigilancia propuesto tuvo lugar en 75% de las mujeres que consintieron ingresar al estudio, esta irregularidad ha sido también documentada por otros autores (Elit et al., 2011; Forero et al., 2010). Algunos han manifestado que el cumplimiento está directamente relacionado con las condiciones socioeconómicas (Hartz et al., 2001), mientras otros informan que la adhesión no se asocia con mayores ingresos, aseguramiento en salud o el costo del tratamiento (Eggleston et al., 2007; Eger et al., 1996; Engelstad et al., 2001; Kaplan et al., 2000). Más bien se ha encontrado, que las mujeres con niveles de educación más bajos son menos susceptibles a adherirse a las recomendaciones de seguimiento, debido en parte, a la comunicación ineficaz entre el médico y la paciente, referente al método de comunicación y a la capacidad de las mismas de seguir instrucciones (Khanna et al., 2001). Esto también se ha demostrado cuando se implementan las intervenciones educativas para explicarles mejor su condición de salud y la necesidad de seguimiento, cuyo resultado ha sido un aumento en

el cumplimiento de las pacientes con poca educación (Ell et al., 2002; Engelstad et al., 2001).

Las pacientes que vivían en zonas rurales fueron menos propensas a adherirse a las recomendaciones de seguimiento en forma oportuna, este hecho fue similar a lo encontrado en las mujeres afroamericanas en un estudio en Carolina del Sur, USA (Eggleston et al., 2007).

El inicio temprano de las relaciones sexuales y la multiparidad han sido factores asociados con la disminución a la adherencia (Khanna et al., 2001), igualmente la sexarquia temprana fue más frecuente en las pacientes perdidas en el seguimiento; pero en este estudio, las mujeres multíparas mostraron mayor asistencia y cumplimiento en las citas programadas.

En la población del presente estudio no hubo diferencias en adherencia según la edad. Este hallazgo difiere con lo encontrado en México, en un trabajo relacionado con tamización para cáncer cervical, donde los grupos de mujeres de mayor edad presentaron la tasa más alta de incumplimiento (Hernández et al., 2007); este mismo comportamiento ha sido también reportado, al evaluar el seguimiento, después de tratamiento por Neoplasia, Intraepitelial Cervical (Bornstein et al., 2004).

Las mujeres que usaban métodos anticonceptivos tuvieron mayor adherencia a las citas de seguimiento, sustentando la idea de que su uso les provee alguna disciplina, favoreciendo el cumplimiento en las citas; sin embargo, Bornstein y cols. en pacientes con tratamiento por Neoplasia Intraepitelial Cervical, encontraron resultados similares, entre cumplidas e incumplidas, cuando evaluaron parámetros demográficos, sociales y el uso de anticonceptivos (Bornstein et al., 2004).

Tener el antecedente de un resultado de citología negativa ha sido asociado con la tasa de pérdida durante el seguimiento en pacientes

diagnosticadas por colposcopia con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I (Dunn et al., 2008). También se ha publicado que las tasas de cumplimiento a las citas de seguimiento son directamente proporcionales al grado del resultado de la biopsia (Massad et al., 1999).

En este estudio la progresión tuvo lugar en 4,34%, reafirmando el bajo riesgo de progresión después del diagnóstico inicial de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, que en algunas publicaciones ha llegado a estar ausente y con mayor porcentaje de regresión (Alvarado et al., 2009).

Algunas razones comúnmente expuestas para el incumplimiento a las citas de seguimiento en colposcopia han sido: falta de comprensión de la finalidad de la colposcopia, miedo al cáncer o tratamiento, falta de percepción de la gravedad de la enfermedad, barreras de acceso a los servicios de salud y obstáculos prácticos, como falta de tiempo, dinero, transporte o cuidado de niños (Lerman et al. 1992); razones similares a las expresadas por las pacientes que incumplieron en este estudio.

Entre las razones de no adherencia al seguimiento expresadas por las mujeres pertenecientes al estudio no se hizo alusión alguna al desarrollo del proyecto en que se enmarcó la investigación, a pesar de esperar una mayor adherencia, por el hecho de pertenecer a este, lo que implicaba recordatorios previos a las citas.

Ha sido demostrado que el seguimiento citocolposcópico en mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 no es inferior al tratamiento inmediato (Elit et al., 2011) debido al bajo riesgo de desarrollar una lesión de alto grado (Ostor, 1993); pero no podemos desconocer que existe el inconveniente del incumplimiento y la ansiedad que genera el manejo expectante en la mujer, por lo que algunas desertan de este manejo y acuden a otros centros en búsqueda del tratamiento invasivo, como sucedió en este grupo. También ha sido documentado que las mujeres manejadas

con tratamientos destructivos locales son más susceptibles a adherirse al seguimiento comparadas con las de manejo conservador (Hartz et al., 2001). En este estudio, una cuarta parte de las que asistieron a las citas tuvieron tratamiento de la lesión, justificando a los que sugieren que este manejo podría ser el más indicado en las mujeres que son susceptibles de ser perdidas durante el seguimiento (Poomtavorn et al., 2009).

Limitaciones: Esta investigación de la no-adherencia solo consideró la fase de vigilancia especializada y no la fase inicial de tamización; la población de mujeres estudiada se reclutó por conveniencia sin conocer el número o porcentaje con resultado de citología anormal o lesiones cervicales clínicamente detectadas en instituciones de salud de primer nivel, que no llegaron a demandar la atención en la entidad de referencia, por lo que se ha podido sobre o subestimar la frecuencia de deserción en el manejo de la patología cervical. Así mismo, al tratarse de un estudio piloto presenta las limitaciones intrínsecas en materia de representatividad.

Se concluye que hubo una alta tasa de pérdida de seguimiento y deserción del manejo conservador hacia terapia invasiva. La regresión de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 tuvo lugar en un gran porcentaje de pacientes, por lo que la conducta expectante para la mayoría de las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1 es apropiada, pero la alta tasa de deserción al seguimiento puede influir en esa decisión.

La exposición de la problemática de la no-adherencia abre el camino para realizar una evaluación cualitativa que permita determinar qué razones y cuáles son las barreras subyacentes a la falta de cumplimiento, además de las posibles soluciones y estrategias para superarlas. Estos resultados han puesto de relieve que hay tópicos en los servicios de colposcopia que necesitan ser mejorados, e indican que se requieren acciones dirigidas a asegurar que se resuelvan las deficiencias en la vigilancia especializada, después del diagnóstico de una lesión cervical.

Referencias

- Alvarado D, Mantilla D, Gonzalez M. Lesión intraepitelial de bajo grado en endocérnix: conducta. *Rev. Obstet. Ginecol. Venez.* 2009;69:41---7.
- Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Natural history of established low grade cervical intraepithelial (CIN 1) lesions. *Anticancer Res.* 2008;28(3B):1763---6.
- Barken SS, Lyng E, Andersen ES, Rebolj M. Long-term adherence to follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:852---7.
- Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1254---9.
- Bornstein J, Bahat Sterensus H. Predictive factors for noncompliance with follow-up among women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58:202---6.
- Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2003;102 5 Pt 1:1058---62.
- Dunn TS, Charnsangavej C, Wolf D. Are there predictors for failed expectant management of cervical intraepithelial neoplasia 1? *J Reprod Med.* 2008;53:213---6.
- Eger RR, Peipert JF. Risk factors for noncompliance in a colposcopy clinic. *J Reprod Med.* 1996;41:671---4.
- Eggleston KS, Coker AL, Luchok KJ, Meyer TE. Adherence to recommendations for follow-up to abnormal Pap tests. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1332---41.
- Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, et al. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer.* 2011;117:1438---45.

Ell K, Vourlekis B, Muderspach L, Nissly J, Padgett D, Pineda D, et al. Abnormal cervical screen follow-up among low-income Latinas: Project SAFe. *J Womens Health Gend Based Med.* 2002;11:639---51.

Engelstad LP, Stewart SL, Nguyen BH, Bedeian KL, Rubin MM, Pasick RJ, et al. Abnormal Pap smear follow-up in a high-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:1015---20.

Forero A, Fajardo L, Farfán A. Manejo de la lesión cervical intraepitelial de bajo grado en un hospital de II nivel de Bogotá entre octubre de 2003 y junio de 2009. Bogotá: Universidad del Rosario, Universidad CES, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Engativá ESE II nivel, 2010 Enero.

Hartz LE, Fenaughty AM. Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet Gynecol.* 2001;98:674---9.

Heatley MK. The prognosis in cervical epithelial changes of uncertain significance is similar to that of cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *J Clin Pathol.* 2001;54:474---5.

Hernández D, Linaldi-Yépez F, Ornelas L, Apresa T, Sánchez S, Martínez O. Factores asociados con incumplimiento para tamizaje en cáncer de cérvix. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2007;45:313---20.

Hernández F, Ornelas L, Apresa T, Sánchez S, Martínez O, Hernández D. Motivos de abandono en el proceso de atención médica de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. *Rev. Invest. Clín.* 2006;58:217---27.

Kaplan CP, Bastani R, Belin TR, Marcus A, Nasser K, Hu MY. Improving follow-up after an abnormal pap smear: results from a quasi-experimental intervention study. *J Womens Health Gend Based Med.* 2000;9:779---90.

Khanna N, Phillips MD. Adherence to care plan in women with abnormal Papanicolaou smears: a review of barriers and interventions. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14:123---30.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early

invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367:489---98.

Lerman C, Hanjani P, Caputo C, Miller S, Delmoor E, Nolte S, et al. Telephone counseling improves adherence to colposcopy among lower-income minority women. *J Clin Oncol*. 1992;10:330---3.

Martin-Hirsch PL, Paraskeva E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000:CD001318.

Massad LS, Meyer PM. Predicting compliance with follow-up recommendations after colposcopy among indigent urban women. *Obstet Gynecol*. 1999;94:371---6.

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;92 4 Pt 2:727---35.

NHS Cancer Screening Programme. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Sheffield: NHS Cancer Screening Programme, 2010.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186---92.

Paskett ED, White E, Carter WB, Chu J. Improving follow-up after an abnormal Pap smear: a randomized controlled trial. *Prev Med*. 1990;19:630---41.

Poomtavorn Y, Suwannarurk K, Thaweekul Y, Maireang K. Cervical cytologic abnormalities of cervical intraepithelial neoplasia 1 treated with cryotherapy and expectant management during the first year follow-up period. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10:665---8.

Quinlivan JA, Petersen RW, Gani L, Tan J. Demographic variables routinely collected at colposcopic examination do not predict who will default from conservative management of cervical intraepithelial neoplasia I. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005;45:48---51.

Rattanalappaiboon D, Kietpeerakool C, Kleebkaow P, Chumworathayi B, Launratanakorn S, Santipongsapakorn T. Factors affecting compliance in the first year of postcolposcopy surveillance among women with a high incidence of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124:160---3.

Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gill GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;105:325---32.

Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery. *JAMA.* 2004;291(17):2100–2106. doi:10.1001/jama.291.17.2100

Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Sawaya GF, Hiatt RA. Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer.* 2000;88:2283---9.

Walker JL, Wang SS, Schiffman M, Solomon D, Group ALTS. Predicting absolute risk of CIN3 during post-colposcopic follow-up: results from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:341---8.

World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Switzerland. 2003.

Yost JL, Goetzl L, Hoda R, Soper DE, Barry A. Management of the low grade squamous intraepithelial lesion Pap smear in a cross-sectional, observational cohort. *J Reprod Med.* 2009;54:421---4.

Capítulo 5.

Prevalencia del componente de la zona de transformación del cérvix en citologías cérvico-uterinas anormales

Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón

El cáncer de cuello uterino es el modelo de tumor prevenible, su historia natural permite detectarlo tempranamente estudiando las características de sus células epiteliales descamadas, mediante la citología exfoliativa. Sin embargo, esta tamización citológica presenta baja sensibilidad, influenciada por una técnica de recolección deficiente que puede llevar a falsos negativos y posibilitar la progresión de las lesiones epiteliales; lo que resalta la importancia del muestreo adecuado durante la toma de la muestra, que incluya células endocervicales y/o metaplásicas de la zona de transformación del cuello uterino, donde se originan en su mayoría las lesiones neoplásicas.

Se ha determinado que es más probable la detección de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado del cuello uterino en extendidos citológicos con presencia de componente de dicha zona de transformación, pero la relación entre las tasas de muestreo de esta zona y la detección de anomalías citológicas es controversial. Por lo cual se llevó a cabo una investigación para establecer la asociación entre la presencia del componente de la zona de transformación y la detección de anomalías en citología cervical convencional, a partir de extendidos de citología cérvico-uterina anormales realizados en la Unidad de Patología Cervical de la Clínica Maternidad Rafael Calvo,

en un período de cuatro años. Se investigó mediante una segunda lectura, la presencia de componente de la zona de transformación y su coexistencia en el mismo campo microscópico, a diferentes aumentos, con células anormales, comparando la concurrencia de ambos tipos celulares en los extendidos con Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado y de Alto Grado.

Fueron estudiados 1287 casos, en el 74.7% de los cuales se identificó presencia del componente de la zona de transformación, con una asociación significativa entre esta y la detección de anormalidad citológica ($p=0.00$). Se observó que, a mayor grado de lesión, hubo un mayor porcentaje de extendidos con dicho componente. Además, se evaluó la coexistencia de células endocervicales y células anormales en el mismo campo microscópico, encontrando que dicha coexistencia fue mayor en las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, en comparación con las de Bajo Grado.

Existe asociación entre la presencia del componente de la zona de transformación del cuello uterino y la detección de anormalidades citológicas, su presencia es más frecuente en los extendidos con Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, donde las células endocervicales y/o metaplásicas se encuentran íntimamente relacionadas con las anormales.

Introducción

El cáncer de cuello uterino y sus lesiones preneoplásicas pueden ser detectados en forma temprana por las características histológicas de las células epiteliales del cérvix que se descaman constantemente, lo que permite realizar la citología exfoliativa, cuyo propósito es obtenerlas para estudio, con énfasis en las de la unión escamo-columnar, área en que se desarrolla con mayor frecuencia esta neoplasia (Papanicolaou 1954, Richart 1969, Lacruz C 2003, Hans, Cave et al. 2007).

Pese a las ventajas conocidas de la tamización citológica, dicha prueba no está exenta de inconvenientes, siendo una de sus mayores debilidades su baja sensibilidad que se ha descrito entre 51-55.2%, y cuando se enfoca en lesiones de alto grado varía entre un 45.5 y un 64.7% (Arbyn, Bergeron et al. 2008, Karimi-Zarchi, Peighmbari et al. 2013). Esto se evidencia en las altas tasas de falsos negativos, que pueden alcanzar cifras de hasta un 40%, a la cual contribuye radicalmente una técnica de recolección deficiente (Lazcano-Ponce, De Ruiz et al. 1994; Kane, Berger et al. 1997; Fiscella and Franks 1999; Lazcano-Ponce, Moss et al. 1999; Nanda, McCrory et al. 2000; Nazzal O, Reiner M et al. 2001; Marchand, Mundt et al. 2005).

Se considera que una muestra de extendido citológico adecuado debe incluir además de células escamosas, células endocervicales y/o metaplásicas, indicadoras de muestreo de la zona de transformación del cuello uterino (Vooijs, Elías et al. 1985; Sultana, English et al. 2014), cuya presencia aumenta la sensibilidad del método (Baker 1989; Valente, Schantz et al. 1991; Fokke, Salvatore et al. 1992; McCord, Stovall et al. 1992, 1994; Rowe, Marshall et al. 2003; Marchand, Mundt et al. 2005; Arbyn, Herbert et al. 2007), como se demuestra en muchos estudios que han encontrado asociación entre su presencia y la identificación de anomalías epiteliales en los extendidos (Elías, Linthorst et al. 1983; Vooijs, Elias et al. 1985; Mitchell and Medley 1992; Izadi Mood and Mozaffari Miandoab 2006).

El sistema de clasificación Bethesda, establecido para estandarizar los reportes de citología cervical, entre sus aportes más importantes incorporó la calidad de la muestra como parte integral del informe, y desde su inicio en 1988, consideró la información sobre la presencia o ausencia del componente de la zona de transformación como un elemento obligatorio en el reporte del resultado, e incluyó la presencia de dicho componente, como requisito para determinar una muestra

como Satisfactoria (1989). En la revisión que se hizo de este sistema en 1991, se incluyó la categoría: “Satisfactoria, limitada por...” para muestras que cumplen con todos los requisitos, excepto la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas (1993). En su actualización del 2001, el Sistema Bethesda mantuvo la categoría “Satisfactoria para evaluación”, pero eliminó la opción “Satisfactoria pero limitada por...”, considerando satisfactorios los extendidos sin representación de la zona de transformación, pero a la vez, resaltó la importancia de obtener muestra de dicha zona y de incluir en el informe su presencia o ausencia (Solomon, Davey et al. 2002).

Se ha descrito que es más probable la detección de lesiones de alto grado, que son las que tienen un riesgo real de progresar a cáncer (Pineros, Cendales et al. 2007), en extendidos citológicos con presencia de componente de la zona de transformación, pero, existe controversia con relación a la presencia o ausencia de células endocervicales, para determinar la calidad de la muestra, y en relación a si hay una asociación significativa entre las tasas globales de muestreo de esta zona y las tasas de detección de anomalías citológicas. (Vooijs, Elias et al. 1985; Mintzer, Curtis et al. 1999; Bos, van Ballegooijen et al. 2001; Celasun 2001; Selvaggi and Guidos 2002; Murillo 2003; Narine and Young 2007; Leung, Lam et al. 2009).

Conceptualización

El cuello del útero posee una porción que se proyecta hacia la vagina, denominada exocérnix, tapizada por epitelio plano estratificado, un canal endocervical revestido por epitelio cilíndrico mucosecretor, y una zona de transformación situada justo por fuera del orificio cervical externo, en la que se presenta una transición brusca entre el epitelio plano estratificado del exocérnix y el epitelio cilíndrico mucosecretor del canal endocervical o endocérnix (Ross y Pawlina, 2016). Esta transición

abrupta entre ambos epitelios la hace más vulnerable a los agentes carcinógenos, tiene mayor probabilidad de sufrir anomalías que las otras zonas de epitelio cervical estable y, está demostrado desde hace mucho tiempo, que es el lugar de inicio de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (Richart 1969; Castaño 1973; Lo and Jordan 1995).

El cáncer de cuello uterino es el modelo de tumor prevenible por su historia natural, con un largo periodo en su desarrollo, que ofrece la gran oportunidad de detectarlo a tiempo, prevenirlo, atenderlo y evitar su evolución, esto unido a las características histológicas de las células epiteliales del cuello uterino que se descaman constantemente hacia la vagina, lo que permite realizar la citología exfoliativa para estudiar sus lesiones. Este método fue desarrollado hace más de 60 años por el doctor George Papanicolaou, y su propósito es obtener células del epitelio cervical con énfasis en la unión escamo-columnar, área en que se desarrolla con mayor frecuencia el cáncer (Papanicolaou 1954; Lacruz 2003; Hans, Cave et al. 2007).

Para informar los resultados de la citología, inicialmente, Papanicolaou realizó una clasificación numérica en cinco clases o grados progresivos (I, II, III, IV, V) (Papanicolaou 1954; McCord, Stovall et al. 1992). En 1961, en el Primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, se acordó que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales mayores fuesen: carcinoma invasor, carcinoma in situ y displasia, esta última fue graduada como leve, moderada, y severa. Posteriormente, Richart propuso el término citohistológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) con tres grados progresivos incluyéndose en el Grado III la displasia grave y el Carcinoma In Situ (CIS), presentando esta clasificación la dificultad de una baja seguridad diagnóstica en la parte menos severa del espectro (Lacruz 2003).

Estas razones junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y el diagnóstico citológico, llevaron a formar un grupo de estudio que en 1988 desarrolló una nueva clasificación denominada Sistema Bethesda, que permitió la estandarización de los reportes de citología cérvico-uterina y la elaboración de un sistema binario para catalogar las anomalías celulares preneoplásicas en el extendido, orientadas al manejo expectante o invasivo, denominándolas Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo o de Alto Grado. El término «alto grado» incluye los NIC II y NIC III de la clasificación de Richart, y el término «bajo grado» el NIC I de la clasificación de Richart y las alteraciones celulares producidas por el Virus del Papiloma Humano (1989).

Uno de los aportes más importantes de este sistema fue la incorporación de la calidad de la muestra como una parte integral del informe, la cual estableció tres categorías: Satisfactorio, Subóptimo e Insatisfactorio (1989, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology 1989) (1989).

La revisión y reevaluación de esta clasificación llevó a la elaboración del Sistema Bethesda 1991, que incluyó criterios morfológicos definidos para determinar la calidad de la muestra. Una muestra Satisfactoria debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Información de identificación.
- Información clínica relevante.
- Adecuado número de células epiteliales escamosas bien preservadas: que deben cubrir más del 10% de la superficie de la lámina.
- Adecuado componente de la zona de transformación (en una paciente con cuello uterino): dos grupos de células endocervicales y/o células escamosas metaplásicas, cada uno con al menos cinco células. Excepto en muestras con marcada atrofia en las que las células endocervicales y metaplásicas no se pueden distinguir de células parabasales (1993).

En esta nueva clasificación se incluye la categoría: “Satisfactoria, limitada por...” para muestras que aportan información valiosa, pero cuya evaluación puede verse afectada por factores como la ausencia de componente de la zona de transformación, lo que debe ser valorado por el clínico dentro del contexto de características clínicas de la paciente como la edad, la localización de la zona de transformación, estado de embarazo o los tratamientos previos (Solomon 1993; Davey et al. 2002).

En el año 2001, se realizó una nueva reunión que llevó a establecer el Sistema Bethesda 2001, que mantuvo la categoría “Satisfactoria para evaluación”, pero eliminó la opción “Satisfactoria pero limitada por...” debido a que el término fue considerado “confuso” por los clínicos; en esta clasificación de la calidad se consideran satisfactorios los extendidos sin representación de la zona de transformación, pero a la vez, se resalta la importancia de obtener muestra de la misma para mejorar la calidad del espécimen y considera necesario incluir en el informe la presencia o ausencia de componente endocervical (Elias, Linthorst et al. 1983).

En diversos estudios se ha encontrado asociación entre la presencia de células endocervicales y/o componente de la zona de transformación y la identificación de anomalías epiteliales en los extendidos citológicos (Elias, Linthorst et al. 1983; Vooijs, Elias et al. 1985; Mitchell and Medley 1992; Izadi Mood and Mozaffari Miandoab 2006). La calidad del extendido puede estar comprometida además por la presencia de abundante exudado inflamatorio o por una celularidad inadecuada (Andrew J, Kotaska et al. 2003).

La citología cérvico-uterina es fácil de realizar, tiene una alta efectividad a un costo relativamente bajo, permite detectar los cambios en las células del cuello uterino, conocidos como lesiones precancerosas, algunas de las cuales pueden evolucionar a cáncer, si no se tratan a tiempo (Sánchez M, Sardá M et al. 2004). Su efectividad como prueba

de tamización ha sido claramente demostrada en diferentes países y es parte importante de los programas de detección temprana de cáncer de cuello uterino que se realizan hace más de 40 años, cuyo objeto es diagnosticar en forma temprana las lesiones premalignas para disminuir las cifras de esta neoplasia (Duguid, Duncan et al. 1985; Anderson, Boyes et al. 1988; Quinn, Babb et al. 1999; Murillo 2003; Peto, Gilham et al. 2004; IARC 2005; Parkin, Bray et al. 2005; Wiesner C 2010).

Pese a las ventajas conocidas del uso de la citología como prueba de tamización, dadas principalmente por su costo-beneficio, aceptación y resultados, no está exenta de inconvenientes tales como la alta tasa de falsos negativos, que puede alcanzar cifras de hasta un 40% (Lazcano-Ponce, De Ruiz et al. 1994; Kane, Berger et al. 1997; Fiscella and Franks 1999; Lazcano-Ponce, Moss et al. 1999; Nazzal O, Reinero M et al. 2001).

Esta alta tasa de falsos negativos constituye una de las mayores debilidades de la prueba y es aquí donde una técnica de recolección deficiente contribuye radicalmente a la baja sensibilidad de la citología y a la aparición de dichos falsos negativos que posibilitan la progresión de lesiones epiteliales que pondrían en riesgo la vida. Lo que resalta la importancia de una muestra adecuada cuyo extendido debe incluir células endocervicales y/o metaplásicas, indicadoras de representación de la zona de transformación del cuello uterino, puesto que las lesiones neoplásicas se originan en su mayoría en esta zona (Baker 1989; Valente, Schantz et al. 1991; Fokke, Salvatore et al. 1992; McCord, Stovall et al. 1992, 1994; Rowe, Marshall et al. 2003; Marchand, Mundt et al. 2005; Arbyn, Herbert et al. 2007).

En los países desarrollados con programas de alta calidad, en los que está garantizada una óptima toma de muestra, la ausencia de representación de la zona de transformación se atribuye a condiciones clínicas del cuello uterino relacionadas con su localización anatómica, embara-

zo, cirugías o procedimientos quirúrgicos previos en el cuello uterino, que son de conocimiento del clínico, que en últimas es quien determina la satisfactoriedad de la muestra al relacionarla con los antecedentes de la paciente (1993). En nuestro medio en cambio, la ausencia del componente de la zona de transformación, puede representar problemas de calidad en la toma de la muestra, que pueden no ser detectados debido a que el clínico, en la mayoría de los casos, no accede a los resultados negativos y por tanto no puede correlacionar la ausencia de representación de la zona de transformación con los antecedentes de la paciente, ni considerar la necesidad de repetir el estudio.

Se han evidenciado factores diferentes a la cobertura, inherentes a la prueba de tamización como causa de la poca efectividad de los programas, que están orientados a cumplir metas de cobertura y no a mejoramiento de la calidad, como lo demuestra el estudio que reportó un alto porcentaje de casos de cáncer invasor en pacientes con antecedentes de citología en los tres años previos (Pineros, Cendales et al. 2007; Murrillo, Cendales et al. 2009).

Métodos

Los objetivos de esta investigación fueron identificar la presencia de células endocervicales y/o metaplásicas del cérvix en los extendidos citológicos anormales, y determinar si a mayor grado de lesión aumenta el porcentaje de presencia de dicho componente, y si hay mayor cercanía entre las células anormales y endocervicales en los extendidos con lesión de alto grado, que en aquellos con lesión menor.

Para alcanzar dichos objetivos, se realizó un estudio cuya población fueron los extendidos de citología cérvico-uterina realizados en la Unidad de Patología Cervical de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, entidad de nivel II de complejidad, que atiende predominantemente a

la población de bajo nivel socioeconómico, afiliada al régimen de salud subsidiado público, en Cartagena, Colombia.

Se tomaron todos los extendidos cérvico-uterinos anormales, informados según el Sistema Bethesda 2001: Atipias en Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US, por su sigla en inglés: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance), Atipias en Células Escamosas Sospechosas de Lesión de Alto Grado (ASC-H, por su sigla en inglés: Atypical Squamous Cells can not exclude HSIL), Atipias en Células Glandulares (AGC por su sigla en inglés: Atypical Glandular Cells), Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIE-BG), Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIE-AG) (Solomon, Davey et al. 2002), realizados de enero de 2009 a diciembre de 2012, con datos documentados en la base de datos del Laboratorio de Patología de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena. Se excluyeron los extendidos anormales con diagnóstico de cáncer y los provenientes de pacientes histerectomizadas.

Se realizó una segunda lectura de todos los extendidos anormales incluidos, para evaluar la presencia de componente de la zona de transformación. La lectura fue realizada por una citotecnóloga y dos patólogos investigadores, se llevó a cabo en microscopio óptico de luz, binocular, marca Nikon®, bajo objetivos de 4X, 10X, 40X. Se consideró positiva la representación de la zona de transformación cuando se identificaron mínimo diez células endocervicales o metaplásicas. Cada extendido fue evaluado anotando la categoría citológica (Solomon, Davey et al. 2002), la presencia o ausencia de material endocervical, la coexistencia de células endocervicales y anormales en el mismo campo microscópico a diferentes aumentos (4X, 10X y 40X), y la presencia de atrofia. Tras esta nueva lectura, fueron eliminados los extendidos atróficos, por la dificultad de identificar en ellos las células endocervicales (Arbyn, Herbert et al. 2007).

Para el análisis de la asociación del grado de cercanía entre las células endocervicales y las anormales en las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, se conformaron dos grupos: Uno estuvo conformado por los extendidos anormales con células endocervicales, con resultados: Atipias en Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US) y Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado; y el otro por los extendidos anormales con células endocervicales, con resultados: Atipias en Células Escamosas Sospechosas de Lesión de Alto Grado (ASC-H) y Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.

En cada uno de ellos se evaluó la presencia de ambos tipos de células (endocervicales y anormales) en el mismo campo microscópico, usando lentes objetivos de diferente poder (4X, 10X y 40X), teniendo en cuenta que a medida que aumenta el poder del objetivo disminuye el tamaño del campo microscópico y por tanto, la concurrencia de ambos tipos celulares en un campo microscópico con objetivo de alto poder (40X) corresponde al mayor grado de cercanía entre ellas (Figura 13). Posteriormente se comparó la concurrencia de ambos tipos celulares en los diferentes poderes de aumento microscópico, entre los dos grupos de extendidos mencionados, teniendo en cuenta el concepto ampliamente aceptado del origen de las lesiones de alto grado en la zona de transformación, que tienden a extenderse hacia el endocérvix y a comprometer las glándulas endocervicales (Kurman 2011).

Resultados

En el período 2009-2012, se estudiaron 32.287 citologías cervicales en la Unidad de Patología Cervical de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, de las cuales 1323 fueron reportadas como anormales. Todos los extendidos fueron revisados e informados, bajo el Sistema Bethesda 2001, por los patólogos institucionales y se registraron en la base de datos como Satisfactorios: negativos o anormales, e Insatisfactorios.

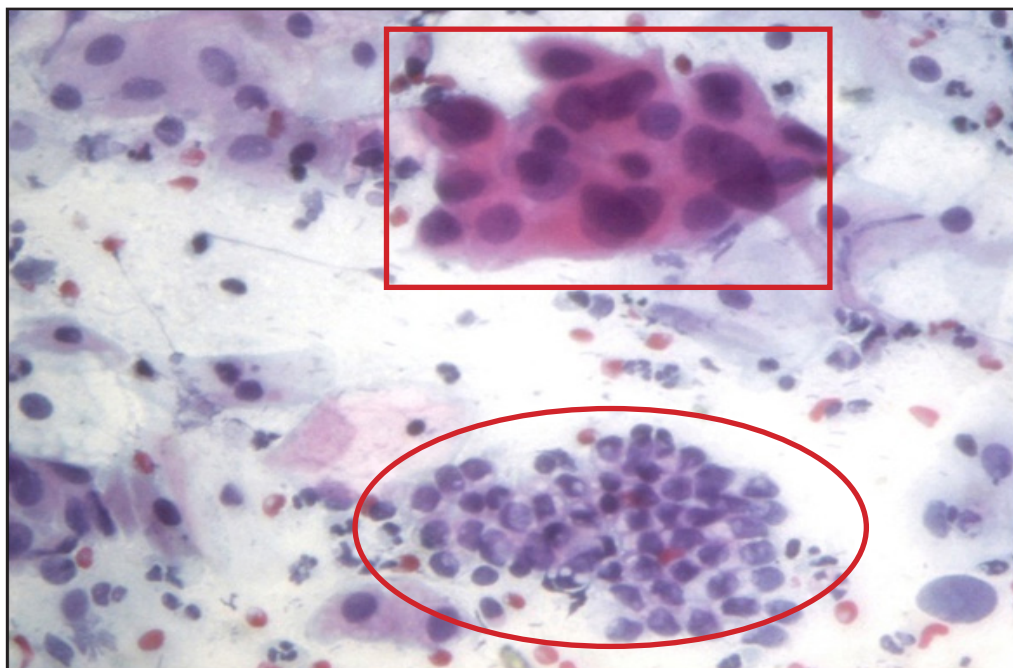


Figura 13. Células atípicas correspondientes a Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado con células endocervicales en íntima cercanía. Extendido con células de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (recuadro rojo) y células endocervicales cercanas (óvalo rojo).Coloración de Papanicolaou, 400x. Fotografía tomada por una de las patólogas investigadoras, correspondiente a una de las láminas del estudio.

Fueron incluidos 1287 extendidos citológicos anormales, correspondientes a extendidos de mujeres con un promedio de edad de 35.2 años (DE \pm 13.1). Se eliminaron 36 extendidos atróficos. Los casos incluidos estuvieron clasificados en diferentes categorías por sus resultados, de las cuales el mayor porcentaje (66,1%, n=851) correspondió a Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado, seguidas por Atipias en Células Escamosas de Significado Indeterminado (17,1%, n=220), ASC-US: (13,2%, n=170), y Atipias en Células Escamosas Sospechosas de Lesión de Alto Grado o Mayor (3,5%, n=46), (Figura 14).

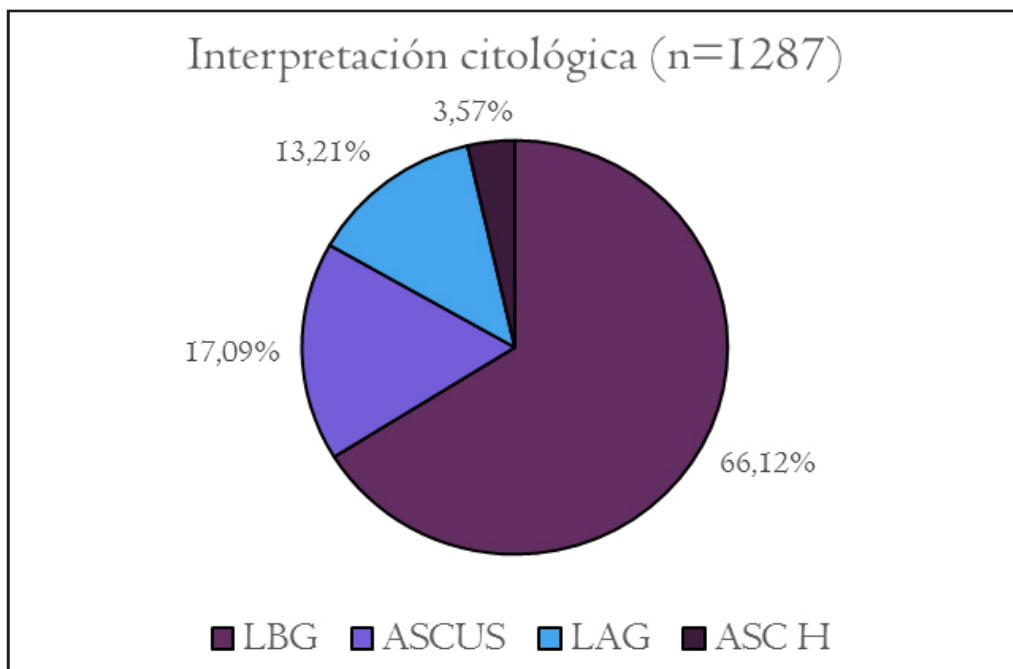


Figura 14. Extendidos citológicos anormales estudiados, clasificados según categorías diagnósticas.

La prevalencia de células endocervicales y/o metaplásicas en los extendidos anormales fue de 74,7%, con una asociación significativa entre anomalía citológica y presencia de componente de la zona de transformación (Tabla 13).

Tabla 13. Presencia de células endocervicales en extendidos anormales

Presencia de células endocervicales	Número de extendidos anormales	Porcentaje	Valor p
NO	326	25.3%	0.00
SI	961	74.7%	
Total	1287	100%	

(Barrios et al., 2016)

A medida que aumentó el grado de la lesión, aumentó el porcentaje de presencia de células endocervicales, con una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 14), observándose este componente con mayor frecuencia en aquellos extendidos con lesiones más severas.

Tabla 14. Resultado citológico en relación con presencia de células endocervicales

Resultado citológico	Presencia de células endocervicales			
	NO	%	SI	%
Atipias en Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US)	62	28.2	158	71.8
Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIE – BG)	235	27.6	616	72.4
Atipias en Células Escamosas Sospechosas de Lesión de Alto Grado (ASC – H)	8	17.4	38	82.6
Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIE – AG)	21	12.4	149	87.6
Total	326	25.3	961	74.7

Probabilidad Chi cuadrado =0,00. (Barrios et al., 2016)

En general, en el 48.8% de las láminas, el componente endocervical se ubicó en un campo microscópico diferente al de las células anormales. Células endocervicales y anormales coincidieron en el mismo campo microscópico cuando se examinaron a mayor aumento (40X), en el 28,75% de los casos; en el de mediano aumento (10X) se observaron en el mismo campo microscópico en el 19,11% de los casos, mientras que en el aumento panorámico (4X) coincidieron en el 3,34% de los casos.

Cuando se separaron en Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado/ Atipias en Células Escamosas de Significado Indeterminado y en Lesión

Intraepitelial Escamosa de Alto Grado/ Atipias en Células Escamosas Sospechosas de Lesión de Alto Grado, se encontró que la coincidencia de localización de células endocervicales y anormales en el mismo campo microscópico, fue mayor en las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, independiente del poder del objetivo utilizado. Esta diferencia se hizo más grande al disminuir el tamaño del campo microscópico; evidenciándose la estrecha relación entre las células anormales y las endocervicales (Tabla 15).

Discusión

La citología es una prueba con sensibilidad limitada, cuya calidad es un factor relevante que puede impactar los resultados de los programas de tamización para detección temprana de cáncer de cuello uterino, por lo cual, resulta necesario dar una mayor relevancia a este aspecto.

Los resultados en relación a la importancia de la representación de la zona de transformación del cuello uterino en los extendidos citológicos han sido divergentes pues muchos asocian su presencia con aumento de la sensibilidad de la prueba, mientras en otros no se ha encontrado que los extendidos sin células endocervicales sean menos sensibles en la detección de las Lesiones Intraepiteliales Escamosas. Elías, Bos, González-Losa y Bolaños, encontraron presencia de células endocervicales entre el 88.2% y el 93.1% de los extendidos (Elias, Linthorst et al. 1983; Bos, van Ballegooijen et al. 2001; González-Losa 2006; Bolaños 2010). Los estudios en citología en base líquida, han mostrado porcentajes mucho más bajos de dicha presencia, con cifras que van del 66% hasta el 78% de los casos (Selvaggi and Guidos 2000; Davis-Devine, Day et al. 2009; Ngae, Crowder et al. 2009; Siebers, Klinkhamer et al. 2012; Faraker and Greenfield 2013).

Tabla 15. Coexistencia de células de la zona de transformación y células anormales en el mismo campo, a diferentes poderes de aumento microscópico, por grado de anormalidad citológica.

Bajo poder (40x)					
Presencia de células de la zona de transformación y células anormales en el mismo campo					
Resultado citología	NO	%	SI	%	Prob. Chi cuadrado
No alto grado	273	35,3	501	64,7	0,000
Alto grado	29	15,5	158	84,5	
Total	302	31,4	659	68,6	
Mediano poder (100x)					
Presencia de células de la zona de transformación y células anormales en el mismo campo					
Resultado citología	NO	%	SI	%	Prob. Chi cuadrado
No alto grado	312	40,3	462	59,7	0,000
Alto grado	33	17,6	154	82,4	
Total	345	35,9	616	64,1	
Alto poder (400x)					
Presencia de células de la zona de transformación y células anormales en el mismo campo					
Resultado citología	NO	%	SI	%	Prob. Chi cuadrado
No alto grado	519	67,1	255	32,9	0,000
Alto grado	72	38,5	115	61,5	
Total	591	61,5	370	38,5	

En algunos estudios se ha aceptado que hasta un 20% de los extendidos citológicos de mujeres entre 20 y 50 años no tengan dicha representación (Pritchard 1996). Un resultado importante de este estudio es un porcentaje de citologías con representación de la zona de transformación inferior al parámetro aceptado, que establece que más del 80% de los extendidos deben presentar este componente. En estudios en los que se describe presencia de células de la zona de transformación en extendidos anormales, como los de Elías y colaboradores, Vooijs y colaboradores, y Leung y colaboradores, se reporta su presencia entre el 77.8% y el 98.5% de los extendidos.

Al igual que este estudio, otros han demostrado detección de una cantidad significativamente mayor de anormalidades citológicas en los extendidos con células endocervicales, comparados con aquellos extendidos que no las presentaron. Elías y colaboradores reportaron un riesgo relativo de 2,2 para detección de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado y de 4,4 para Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado y carcinoma, en los extendidos que contenían células endocervicales; así mismo Vooijs y colaboradores encontraron que las anormalidades epiteliales fueron significativamente menos frecuentes en extendidos sin células endocervicales, con una $p < 0.0001$ (Vooijs 1985; Elías 1983). Celasun y colaboradores, en un estudio con 1637 extendidos, encontró anormalidades en el 3.18% de los extendidos con células endocervicales comparado con el 1.5% de los que no tenían este componente (Celasun 2001).

La proporción del componente de la zona de transformación es directamente proporcional al grado de la lesión detectada, al igual que los hallazgos de Leung y colaboradores quienes encontraron mayor frecuencia de presencia de este componente a medida que aumentaba el grado de la lesión, con presencia de células endocervicales en el 88% de los extendidos en los que se detectó Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto

Grado y en el 74% de los que tenían Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (Leung, Lam et al. 2009), resultados similares a los de este estudio. Mientras Bos y colaboradores no reportaron diferencias entre la gravedad de la lesión y la presencia o ausencia de células endocervicales (Bos, van Ballegooijen et al. 2001).

El resultado más llamativo de este estudio se relaciona con la proximidad entre células endocervicales y/o metaplásicas y las células anormales en los extendidos citológicos. Cuando se evaluó la proximidad entre células endocervicales y/o metaplásicas y las células anormales en los extendidos citológicos se hizo evidente la íntima relación de este componente con las células anormales con atipias de alto grado, mientras que en las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado esta relación no fue tan estrecha. Esta relación, según nuestro conocimiento, no había sido documentada en estudios de extendidos de citología convencional.

Este hallazgo puede estar relacionado con la historia natural de la infección por Virus del Papiloma Humano y el desarrollo de las lesiones intraepiteliales y malignas del cuello uterino, debido a que los virus de bajo riesgo usan la maduración del epitelio para replicarse y por esto los cambios citopáticos (coilocitosis) que producen se observan en las células escamosas diferenciadas con una expansión horizontal en el epitelio, a diferencia de los virus de alto riesgo que se integran al genoma de las células basales de la unión escamo-columnar y desde allí transforman todo el espesor del epitelio en forma vertical y con tendencia al compromiso endocervical (Baak, Kruse et al. 2006; Doorbar, Quint et al. 2012).

A la luz de estos hallazgos, sería lógico pensar que los extendidos sin componente de la zona de transformación son menos sensibles para la detección de anormalidades epiteliales del cérvix, sin embargo, los

resultados son controversiales. En el análisis realizado por Elumir-Tanner de las investigaciones en este aspecto se reporta que su ausencia no aumenta el riesgo de presencia de anomalías citológicas en tamizajes posteriores. De modo que, ante resultados de citologías sin presencia de este componente, su manejo debe ser contextualizado a las condiciones locales (Elumir-Tanner and Doraty 2011). En los países desarrollados con programas de alta calidad, en los cuales suele estar garantizada una óptima toma de muestra, la ausencia de representación de la zona de transformación se atribuye a condiciones clínicas del cérvix, relacionadas con su localización anatómica, embarazo, o procedimientos quirúrgicos previos, que son de conocimiento del clínico, que en últimas es quien determina la satisfactoriedad de la muestra al relacionarla con los antecedentes de la paciente (Solomon, Davey et al. 2002).

En nuestro medio la ausencia del componente de la zona de transformación no es detectada ni asociada a los antecedentes de la paciente, debido a que el clínico, en la mayoría de los casos, no accede a los resultados negativos, y no tiene la oportunidad de considerar la necesidad de repetir el estudio. Este esquema de manejo dentro del programa de control de cáncer del cuello uterino, puede llevar a no detectar los falsos negativos, lo que se evidencia en el alto porcentaje de casos de cáncer invasor encontrado en pacientes con antecedente reciente de citología negativa (Pineros, Cendales et al. 2007; Murillo, Cendales et al. 2009).

Conclusiones

Existe una asociación entre la presencia del componente de la zona de transformación, en los extendidos citológicos y la detección de lesiones premalignas del cuello uterino. La presencia de este componente es más frecuente en los extendidos con Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, donde además las células endocervicales y/o metaplásicas se encuentran íntimamente relacionadas con las células anormales.

Referencias

(1989). The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 262(7): 931-934.

(1993). The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991. *Acta Cytol* 37(2): 115-124.

(1994). The adequacy of the Papanicolaou smear. Canadian Society of Cytology. *CMAJ* 150(1): 25-26.

Anderson, G. H., D. A. Boyes, J. L. Benedet, J. C. Le Riche, J. P. Matisic, K. C. Suen, A. J. Worth, A. Millner and O. M. Bennett (1988). Organisation and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *Br Med J (Clin Res Ed)* 296(6627): 975-978.

Andrew J, Kotaska, Jasenka P and Matisic (2003). Cervical cleaning improves Pap smear quality. *JAMC*.

Arbyn, M., C. Bergeron, P. Klinkhamer, P. Martin-Hirsch, A. G. Siebers and J. Bulten (2008). Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111(1): 167-177.

Arbyn, M., A. Herbert, U. Schenck, P. Nieminen, J. Jordan, E. McGoogan, J. Patnick, C. Bergeron, J. J. Baldauf, P. Klinkhamer, J. Bulten and P. Martin-Hirsch (2007). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology. *Cytopathology* 18(3): 133-139.

Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (1989). Standardization of the surgical report. *Am J Surg Pathol*. 16(84).

Baak, J. P., A. J. Kruse, S. J. Robboy, E. A. Janssen, B. van Diermen and I. Skaland (2006). Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers. *J Clin Pathol* 59(10): 1017-1028.

Baker, R. M. (1989). Improving the adequacy of Pap smears. *Am Fam Physician* 39(6): 109-114.

Barrios-García Lía, B.-P. I., Alvis-Estrada Luis (2016). Presencia del componente de la zona de transformación del cuello uterino en citologías anormales en la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de Cartagena (Colombia) entre 2009 y 2012. *Medicina & Laboratorio* 22(7-8): 355-364.

Bolaños, H., Eljach-Pacheco, V., Freyre-Bernal, S. (2010). Control de calidad en citología del cuello uterino en el departamento del Cauca. *Revista Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca* 12(2): 9-13.

Bos, A. B., M. van Ballegooijen, M. Elske van den Akker-van Marle, A. G. Hanselaar, G. J. van Oortmarsen and J. D. Habbema (2001). Endocervical status is not predictive of the incidence of cervical cancer in the years after negative smears. *Am J Clin Pathol* 115(6): 851-855.

Castaño A, M. H., Naujoks H, Castaño J, (1973). Topographical and histological localization of dysplasias, carcinomata in situ, microinvasions, and microcarcinomata. *Gynecologic Oncology* 1(4): 320-329.

Celasun, B. (2001). Presence of endocervical cells and number of slides in cervicovaginal smears: differences in performance between gynecologists. *Acta Cytol* 45(5): 730-734.

Davis-Devine, S., S. J. Day, A. Anderson, A. French, D. Madison-Hennes, N. Mohar, D. Tansy, A. Hiremath, J. A. Douglas and G. G. Freund (2009). Collection of the BD SurePath Pap Test with a broom device plus endocervical brush improves disease detection when compared to the broom device alone or the spatula plus endocervical brush combination. *Cytojournal* 6: 4.

Doorbar, J., W. Quint, L. Banks, I. G. Bravo, M. Stoler, T. R. Broker and M. A. Stanley (2012). The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* 30 Suppl 5: F55-70.

Duguid, H. L., I. D. Duncan and J. Currie (1985). Screening for cervical intraepithelial neoplasia in Dundee and Angus 1962-81 and its relation with invasive cervical cancer. *Lancet* 2(8463): 1053-1056.

Elias, A., G. Linthorst, B. Bekker and P. G. Vooijs (1983). The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes. *Acta Cytol* 27(3): 225-229.

Elumir-Tanner, L. and M. Doraty (2011). Management of Papanicolaou test results that lack endocervical cells. *CMAJ* 183(5): 563-568.

Faraker, C. A. and J. Greenfield (2013). Transformation zone sampling rate used as a performance indicator for cervical liquid-based cytology sample-takers. *Cytopathology* 24(4): 222-227.

Fiscella, K. and P. Franks (1999). The adequacy of Papanicolaou smears as performed by family physicians and obstetrician-gynecologists. *J Fam Pract* 48(4): 294-298.

Fokke, H. E., C. M. Salvatore, M. E. Schipper and O. P. Bleker (1992). The quality of the Pap smear. *Eur J Gynaecol Oncol* 13(5): 445-448.

González-Losa, M., Amaro-Camacho, A., Domínguez-Reyes, M., Castro-Sansores, C. (2006). Calidad de la toma de muestra de citología cervical de la Unidad Médica de Medicina Familiar No. 57 del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Revista Biomédica* 17: 102-106.

Hans, N., A. J. Cave, O. Szafran, G. Johnson, A. Glass, G. R. Spooner, P. J. Klemka and S. Schipper (2007). Papanicolaou smears: to swab or not to swab. *Can Fam Physician* 53(8): 1328-1329.

IARC, Ed. (2005). *Cervix Cancer Screening*. IARC Handbooks of Cancer. Lyon, Francia.

Izadi Mood, N. and H. Mozaffari Miandoab (2006). Endocervical and metaplastic cells: comparison of endocervical and metaplastic cell number in Papanicolaou smears with and without squamous intraepithelial lesion. *Acta Cytol* 50(2): 178-180.

Kane, B. R., M. S. Berger and M. Lisney (1997). Pap smear adequacy: the role of clinician experience. *Fam Med* 29(5): 315-317.

Karimi-Zarchi, M., F. Peighmbari, N. Karimi, M. Rohi and Z. Chiti (2013). A Comparison of 3 Ways of Conventional Pap Smear, Liquid-Based Cytology and Colposcopy vs Cervical Biopsy for Early Diagnosis of Premalignant Lesions or Cervical Cancer in Women with Abnormal Conventional Pap Test. *Int J Biomed Sci* 9(4): 205-210.

Kurman, R. J. (2011). *Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva: AFIP Atlas of Tumor Pathology Series*.

Lacruz C (2003). Nomenclatura de las lesiones cervicales. (De Papanicolau a Bethesda 2001). *Rev. Esp. Esp.* 36(1): 5-10.

Lazcano-Ponce, E. C., P. A. de Ruiz, L. López-Carrillo, M. E. Vázquez-Manríquez and M. Hernández-Ávila (1994). Quality control study on negative gynecological cytology in Mexico. *Diagn Cytopathol* 10(1): 10-14.

Lazcano-Ponce, E. C., S. Moss, P. Alonso de Ruiz, J. Salmeron Castro and M. Hernández Ávila (1999). Cervical cancer screening in developing countries: why is it ineffective? The case of Mexico. *Arch Med Res* 30(3): 240-250.

Leung, K. M., M. Lam, J. W. Lee, G. P. Yeoh and K. W. Chan (2009). The significance of endocervical cells and metaplastic squamous cells in liquid-based cervical cytology. *Diagn Cytopathol* 37(4): 241-243.

Lo, L. and J. Jordan (1995). Comparative yield of endocervical and metaplastic cells. Two sampling techniques: wooden spatula and cytology brush. *Can Fam Physician* 41: 1497-1502.

Marchand, L., M. Mundt, G. Klein and S. C. Agarwal (2005). Optimal collection technique and devices for a quality pap smear. *WMJ* 104(6): 51-55.

McCord, M. L., T. G. Stovall, J. L. Meric, R. L. Summitt, Jr. and S. A. Coleman (1992). Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. *Am J Obstet Gynecol* 166(6 Pt 1): 1772-1777; discussion 1777-1779.

Mintzer, M., P. Curtis, J. C. Resnick and D. Morrell (1999). The effect of the quality of Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities. *Cancer* 87(3): 113-117.

Mitchell, H. and G. Medley (1992). Influence of endocervical status on the cytologic prediction of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol* 36(6): 875-880.

Murillo, R. (2003). La prevención del cáncer: más allá de las pruebas de tamizaje. *Rev. Colomb Cancerol* 7: 23-33.

Murillo, R., R. Cendales, C. Wiesner, M. Pineros and S. Tovar (2009). Effectiveness of cytology-based cervical cancer screening in the Colombian health system. *Biomedica* 29(3): 354-361.

Nanda, K., D. C. McCrory, E. R. Myers, L. A. Bastian, V. Hasselblad, J. D. Hickey and D. B. Matchar (2000). Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 132(10): 810-819.

Narine, N. and W. Young (2007). Transformation zone sampling rate is a useful performance indicator for practitioners collecting cervical samples using SurePath liquid-based cytology system. *Cytopathology* 18(4): 220-224.

Nazzari O, Reiner M, L. R. Abarzúa A and Palma C (2001). Patología preinvasora del cervix. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 68(3): 189-196.

Ngai, M. Y., C. D. Crowder, K. Kjeldahl, R. Gamez, S. Paulson, D. M. McKeon, P. Goyal and S. E. Pambuccian (2009). Broom versus broom-and-brush: a comparison of Surepath liquid-based Papanicolaou test (LBPT) collection devices. *Cytojournal* 6: 20.

Papanicolaou, G. N. (1954). Cytologic studies in diagnosis of carcinoma. *J Int Coll Surg* 21(4:1): 419-426.

Parkin, D. M., F. Bray, J. Ferlay and P. Pisani (2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55(2): 74-108.

Peto, J., C. Gilham, O. Fletcher and F. E. Matthews (2004). The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 364(9430): 249-256.

Pineros, M., R. Cendales, R. Murillo, C. Wiesner and S. Tovar (2007). Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005. *Rev Salud Publica (Bogota)* 9(3): 327-341.

Pineros, M., R. Cendales, R. Murillo, C. Wiesner and S. Tovar (2007). Pap test coverage and related factors in Colombia, 2005. *Rev Salud Publica (Bogotá)* 9(3): 327-341.

Pritchard J (1996). Quality Assurance Guidelines for the Cervical Screening Programme – Report of a Working Party Convened by the NHS Cervical Screening Programme, NHSCSP.

Quinn, M., P. Babb, J. Jones and E. Allen (1999). Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 318(7188): 904-908.

Richart, R. M. (1969). A theory of cervical carcinogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 24(7 Pt 2): 874-879.

Rowe, L. R., C. J. Marshall, M. Berry, M. A. Larson and J. S. Bentz (2003). Accuracy of a slide profiler for endocervical cell detection in no-further-review conventional Pap smears. *Acta Cytol* 47(4): 602-604.

Sánchez M, Sardá M, Verdaguer A, Llongueras S and Autonell J (2004). Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino. *Rev. Esp. Patol.* 37(4): 395-400.

Selvaggi, S. M. and B. J. Guidos (2000). Specimen adequacy and the ThinPrep Pap Test: the endocervical component. *Diagn Cytopathol* 23(1): 23-26.

Selvaggi, S. M. and B. J. Guidos (2002). Endocervical component: is it a determinant of specimen adequacy? *Diagn Cytopathol* 26(1): 53-55.

Siebers, A. G., P. J. Klinkhamer, J. E. Vedder, M. Arbyn and J. Bulten (2012). Causes and relevance of unsatisfactory and satisfactory but limited smears of liquid-based compared with conventional cervical cytology. *Arch Pathol Lab Med* 136(1): 76-83.

Solomon, D., D. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, D. O'Connor, M. Prey, S. Raab, M. Sherman, D. Wilbur, T. Wright, Jr. and N. Young (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 287(16): 2114-2119.

Sultana, F., D. R. English, J. A. Simpson, K. Canfell, D. M. Gertig and M. Saville (2014). High-grade cervical abnormalities and cervical cancer in women

following a negative Pap smear with and without an endocervical component: a cohort study with 10 years of follow-up. *Int J Cancer* 135(5): 1213-1219.

Valente, P. T., H. D. Schantz and J. F. Trabal (1991). The determination of Papanicolaou smear adequacy using a semiquantitative method to evaluate cellularity. *Diagn Cytopathol* 7(6): 576-580.

Vooijs, P. G., A. Elias, Y. van der Graaf and S. Veling (1985). Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of cervical smears. *Acta Cytol* 29(3): 323-328.

Wiesner C, C. R., Murillo R, Piñeros M, Tovar S, (2010). Seguimiento de mujeres con anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia. *Rev. Salud Pública* 12(1): 1-13.

Capítulo 6.

Concordancia diagnóstica entre la citología cérvico-uterina y el estudio histopatológico confirmatorio, en una institución de salud de referencia en la región Caribe colombiana

Lía Barrios García, Carolina Negrete Spath, Stephany Montenegro Castañeda

El cáncer de cérvix es un problema de salud pública en países en vías de desarrollo, sobre todo en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, por lo cual, aportar evidencias sobre la calidad de los métodos de tamización en lo que concierne a efectividad, concordancia y exactitud, es pertinente cuando se quiere mejorar la detección de sus lesiones premalignas.

Con el objeto de establecer el nivel de concordancia diagnóstica entre el resultado de las citologías cérvico-uterinas anormales y el posterior estudio histopatológico diagnóstico, se llevó a cabo un estudio de concordancia diagnóstica de conformidad, que incluyó todas las citologías anormales informadas durante un período de un año, registradas en la base de datos del Laboratorio de Patología de un centro de referencia de atención ginecológica de la ciudad de Cartagena, Colombia, las cuales fueron comparadas con los resultados de los estudios histopatológicos del cuello uterino que les siguieron.

Se estudiaron 160 casos de pacientes con un promedio de edad de 36 años. La prevalencia de lesiones premalignas o malignas en el estudio histológico fue de 83%. La concordancia bruta para el resultado citológico anormal respecto al estudio histopatológico fue de 59,38%,

con un índice Kappa de 0,315: bajo ($p < 0,05$). El índice de Kappa ponderado por defecto para el programa STATA 11, arrojó un valor de 0,233: bajo ($p < 0,05$).

En el estudio se concluyó que hubo una concordancia leve entre la citología cérvico-uterina y el estudio histopatológico posterior para el diagnóstico de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

Introducción

El cáncer de cuello uterino ocupa el cuarto lugar de incidencia y mortalidad a nivel mundial, comportamiento similar a lo observado en Latinoamérica y en Colombia donde se encuentra una incidencia del 12.7% y una mortalidad del 5.7%, la cual aumenta al asociarse a un bajo índice de desarrollo humano y condiciones de pobreza, llegando a ocupar el segundo lugar en esta población (World Health Organization, 2018). Esto continúa representando un reto para países en vía de desarrollo y se considera un problema de salud pública a pesar de la disminución de la mortalidad en los últimos años, requiriendo la implementación de estrategias de tamización que permitan el diagnóstico temprano de esta enfermedad y la reducción de desenlaces fatales.

El cáncer de cuello uterino se asocia a factores de riesgo como la infección por Virus del Papiloma Humano principalmente los genotipos 16 y 18 (Cómbita et al., 2003) (Muñoz et al., 2003), relaciones sexuales sin protección, múltiples parejas sexuales, hábito de tabaquismo, sexarquia temprana, multiparidad entre otros (Muñoz et al., 2003). La mortalidad por cáncer de cérvix es prevenible gracias a los métodos de detección temprana como la citología cérvico-uterina y/o las pruebas moleculares para detectar la infección por Virus de Papiloma Humano de alto riesgo.

La citología cérvico-uterina cuenta con mayor especificidad que las pruebas moleculares que detectan la infección por el Virus de Papiloma Humano, estudia las células exfoliadas de la mucosa del cuello uterino con tinción de Papanicolaou con el fin de evaluar su morfología en busca de cambios atípicos (Lacruz 2003; Oddó).

Sin embargo, a pesar de su éxito como método de tamización, la citología no provee los suficientes criterios para realizar el diagnóstico de cáncer por sí sola, ya que no permite diferenciar una lesión *in situ* de un cáncer infiltrante. Debido a esto, es necesario que, en las pacientes con citologías anormales, se evalúe la arquitectura histológica del epitelio cervical con estudios histopatológicos confirmatorios de los tejidos obtenidos mediante la realización de colposcopia más biopsia dirigida (Sellors, 2003; Kumar, 2015; Philp, 2018).

El esquema de acción frente al cáncer de cuello uterino incluye la cobertura de la totalidad de la población en riesgo, y el acceso a la realización de la citología cérvico-uterina de rutina (Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, 2014). Con el fin de garantizar la calidad del método de cribado con relación a la fidelidad y exactitud del diagnóstico, se hacen necesarios los estudios de concordancia diagnóstica entre la citología y la biopsia cervical (Cerda, 2008), los cuales se encargan de evaluar el grado de acuerdo al interpretar estas pruebas diagnósticas, o la exactitud con que las mismas orientan hacia un diagnóstico correcto.

Con el objeto de aportar evidencia adicional en este aspecto, se realizó el presente estudio que buscó determinar el nivel de concordancia entre los resultados de citologías cérvico-uterinas anormales y los respectivos diagnósticos histopatológicos asociados, en el estudio de las lesiones intraepiteliales o malignas del cuello uterino.

Métodos

Se realizó un estudio de concordancia diagnóstica de conformidad, en donde se comparó el resultado de las citologías cérvico-uterinas anormales y los estudios histológicos de comprobación, informados en el Laboratorio de Patología de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, en la ciudad de Cartagena de Indias, entidad de referencia en patología cervical, en el Departamento de Bolívar, costa norte de Colombia, que atiende a la población de bajo nivel socioeconómico con régimen de salud subsidiado por el Estado.

Se incluyeron todas las citologías anormales informadas en el periodo comprendido entre enero 1 y diciembre 31 del año 2012, y los respectivos resultados de los estudios anatomopatológicos del cuello uterino que les siguieron. Las muestras de los extendidos citológicos fueron analizadas por patólogos institucionales, así mismo, las muestras de tejido de biopsia o legrado endocervical fueron diagnosticadas por los patólogos institucionales teniendo acceso al resultado citológico y colposcópico previo.

Se recopilaron los datos de las bases de datos disponibles, los cuales se agruparon y organizaron por rangos de edad y por categorías diagnósticas de los resultados de las pruebas a comparar (citologías y biopsias de cuello uterino).

Los hallazgos citológicos anormales fueron clasificados según Bethesda 2001 como: Atipias en Células Escamosas (ASC), con ASC-US y ASC-H para: atipias de significado indeterminado a favor de lesión de bajo grado, y sugestiva de lesión de alto grado respectivamente. Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIE-BG), Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIE-AG), carcinoma escamocelular invasor (CEI), células glandulares atípicas (AGC), adenocarcinoma in situ (AIS), y adenocarcinoma.

Los diagnósticos histológicos en biopsia o legrado endocervical fueron clasificados como Neoplasia Intraepitelial Cervical de bajo grado (NIC I), Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado (NIC II y NIC III), carcinoma escamocelular invasor y adenocarcinoma. También se recogieron como otras entidades no neoplásicas, los estudios histopatológicos del cérvix clasificados como: epitelio cervical normal, cervicitis crónica y cervicitis atrófica,

Se utilizó el índice Kappa para medir el nivel de concordancia diagnóstica de conformidad inter-estudio a través de la herramienta gratuita Epi-Info™. Se calculó el coeficiente Kappa de Cohen, que mide el nivel entre dos categorías de valores, teniendo en cuenta que un valor Kappa de 1 significa un acuerdo perfecto.

Se consideró que existía concordancia diagnóstica:

- Si, y solo si, el diagnóstico de la citología es ASCUS/LIEBG y el del estudio histológico es NIC I.
- Si, y solo si, el diagnóstico de la citología es ASC-H/LIEAG y el del estudio histológico es NIC II/NIC III.
- Si, y solo si, el diagnóstico de la citología es Carcinoma Escamoso (CE) y el del estudio histológico es Carcinoma Escamoso Invasivo (CEI)
- Si, y solo si, el diagnóstico de la citología es AGC/AIS y el del estudio histológico es Adenocarcinoma in situ o invasivo.
- Si, y solo si, el diagnóstico de la citología es Adenocarcinoma y el del estudio histológico es Adenocarcinoma.

Se clasificó correspondencia de los estudios en 0 a 0,2 = malo; 0,2 a 0,4 = bajo; 0,4 a 0,6 = moderado; 0,6 a 0,8 = bueno y 0,8 a 1 = muy bueno, según Landis y Koch (Landis y Koch, 1977).

Resultados

Se incluyeron un total de 160 casos de pacientes con resultados de citologías anormales que contaron con estudio histopatológico posterior. La distribución por grupos etarios se muestra en la Figura 15. La edad de las pacientes pudo obtenerse en 132 casos, tuvo una mediana de 36 años (RI: 28-45) con edades extremas de 14 y 73 años. La distribución de las edades según los diagnósticos citológicos e histopatológicos se muestran en las Tablas 16 y 17, respectivamente.

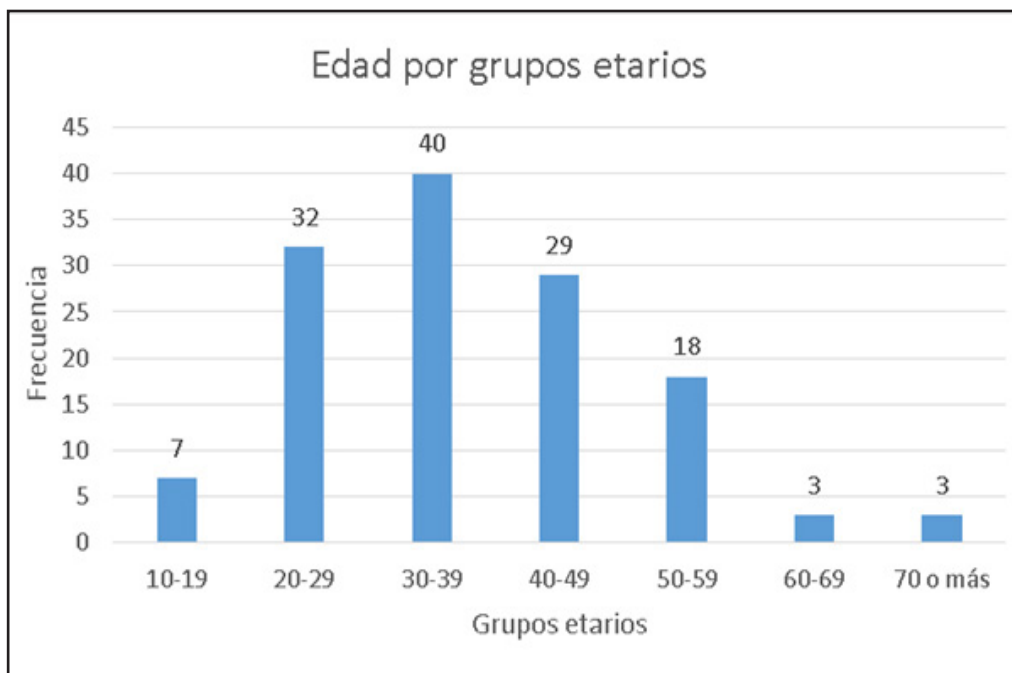


Figura 15. Distribución de los casos de citologías anormales por grupos etarios.

Tabla 16. Promedio de edad según diagnóstico citológico en casos con citología anormal

Diagnóstico citológico	Edad (n=132)	
	n	Me (RI)
ASC-US	15	32 (26-39)
LIE-BG	71	31 (24-39)
ASC-H	5	56 (55-64)
LIE-AG	31	44 (37-52)
Carcinoma infiltrante	4	62 (46-68,5)
ACG	6	42 (39-44)

ASC-US: Atipia de células escamosas significado indeterminado; LIE-BG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, ASC-H: Atipia de células escamosas con posible lesión de alto grado, LIE-AG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, ACG: Atipia en células glandulares.

Tabla 17. Promedio de edad según diagnóstico histológico en biopsias de pacientes con resultado de citología anormal

Diagnóstico histopatológico	Edad (n=160)	
	n	Me (RI)
Otras lesiones	27	43,5 (34-46)
NIC I	79	30 (23-39)
NIC II / NIC III	48	40 (34-50)
Carcinoma escamoso infiltrante	6	49 (40-58)
Lesiones glandulares	0	-

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical.

La proporción de resultados citológicos anormales se muestra en la Figura 16, donde se observa que el mayor porcentaje está en las lesiones de bajo grado y en las ASC-US. La proporción de diagnósticos histológicos se muestra en la Figura 17. No se reportaron casos de lesiones glandulares endocervicales in situ ni invasivas.

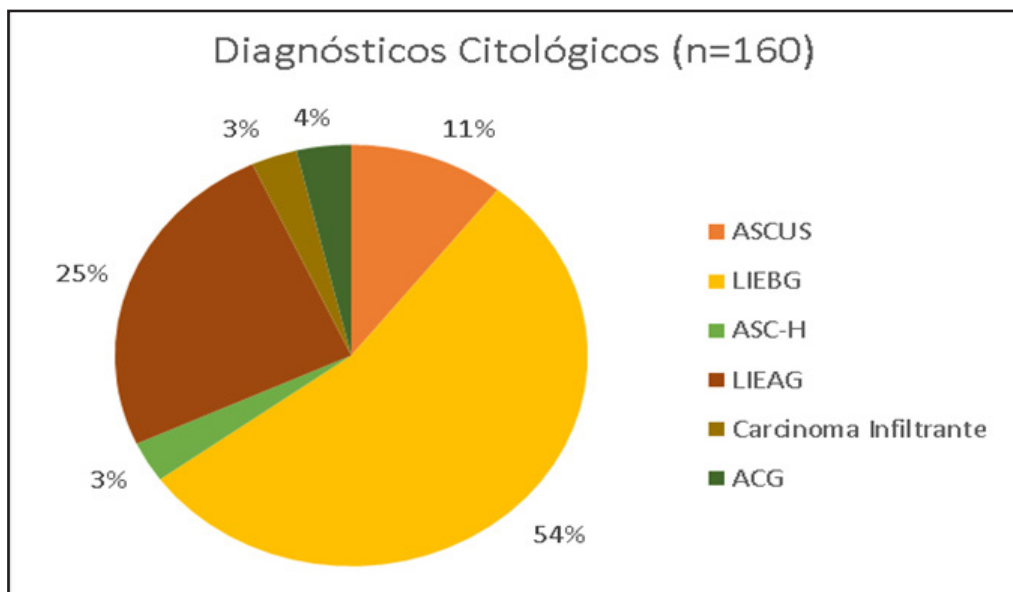


Figura 16. Proporción de resultados citológicos anormales con estudio histológico.

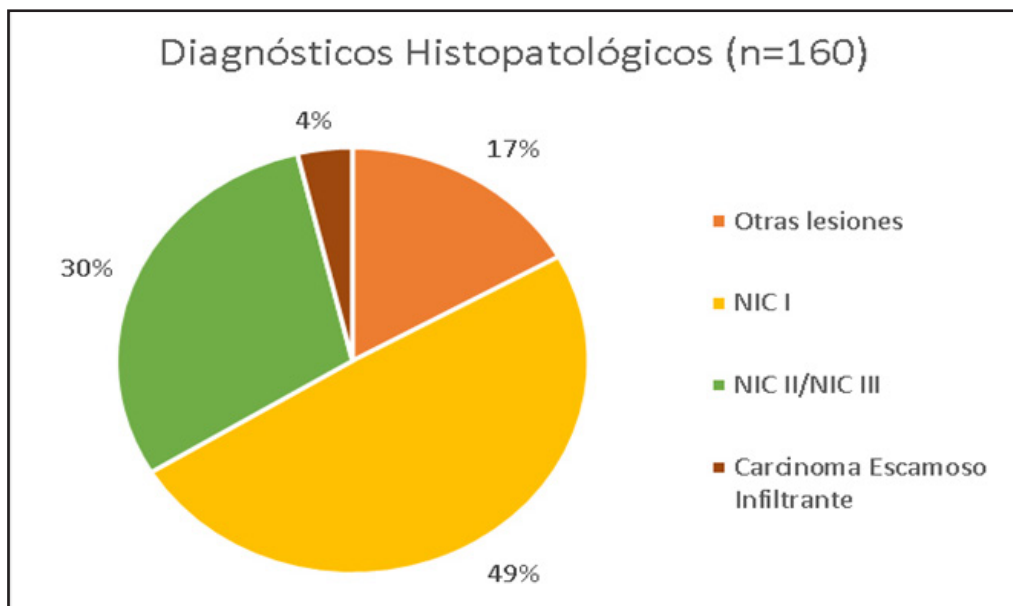


Figura 17. Proporción de diagnósticos histopatológicos, después de resultado de citología anormal.

La correlación entre los diagnósticos citológicos e histopatológicos se representa en la Tabla 18.

Tabla 18. Correlación entre los diagnósticos citológicos e histopatológicos en 160 casos de citología anormal con estudio histopatológico.

RESULTADO CITOLOGÍCO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO					Total
	Otros resultados no neoplásicos	NIC I	NIC II NIC III	CEI	AIS o Adenocarcinoma invasivo	
ASCUS/LIEBG	18	66	18	2	0	104
ASC-H/LIEAG	6	12	26	1	0	45
CEI	1	0	1	3	0	5
ACG	2	1	3	0	0	6
TOTAL	27	79	48	6	0	160

ASC-US: Atipia de células escamosas significado indeterminado; LIE-BG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, ASC-H: Atipia de células escamosas con posible lesión de alto grado, LIE-AG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, CEI: cáncer escamocelular invasor, ACG: Atipia en células glandulares.

La concordancia bruta entre el estudio citológico e histopatológico fue de 59,38%, obteniendo un índice Kappa de 0,315 (bajo) ($p < 0,05$). Al realizar el índice de Kappa ponderado por defecto, para el programa STATA 11, se encontró un valor de 0,233 (bajo) ($p < 0,05$).

El estudio citológico subestimó la lesión al realizar la confrontación con el estudio histopatológico en un 27,5% de los casos, la sobrestimó en 13,1%, con discrepancias mayores en 6,8% de los casos.

Discusión

Medir el nivel de concordancia diagnóstica de conformidad citología-biopsia en los laboratorios de citopatología, permite evaluar la calidad de este método de cribado frente a la prueba de oro. La realización de

una tamización altamente sensible permite diagnósticos tempranos, intervenciones oportunas, menor tasa de mortalidad y mayor expectativa de vida y menores costos para el sistema de salud. La principal limitación del uso del índice Kappa para evaluar la concordancia, es que este se encuentra influenciado por la prevalencia de la enfermedad y que requiere que el mismo número y tipo de categorías sean utilizados por ambos métodos diagnósticos, por esta razón se realizó una correspondencia entre la clasificación citológica de Bethesda 2001 con la histológica de Richart, para poder encontrar un acuerdo entre ellas (La Cruz et al, 2003).

El bajo nivel de concordancia obtenido en este estudio puede obedecer a varios factores como: defectos en la toma muestra o en la transferencia del material obtenido del cérvix a la lámina para hacer el extendido citológico, (Reeve et al, 2019; Malpica et al, 2005; Robertson et al, 1989), a la carencia de parámetros estandarizados y objetivos que permitan a los que leen las citologías identificar cada tipo de lesión. Así mismo, la obtención de la biopsia dirigida bajo colposcopia es operador-dependiente, y la interpretación de la misma, está sujeta a variabilidad inter e intraobservador (Basu et al, 2013; Feliz et al, 2011).

Otros países latinoamericanos, como República Dominicana, han encontrado un porcentaje de concordancia entre el diagnóstico citológico, la colposcopia y biopsia superior al 60% en un estudio realizado con una muestra de 118 pacientes (Feliz et al, 2011), porcentaje ligeramente superior al obtenido en nuestro estudio. Sin embargo, en un estudio realizado en Brasil se obtuvo un índice de $k= 0.408$, es decir, acuerdo moderado, cuando se repitió la citología cervical al momento de la colposcopia; pero al comparar los resultados de la primera citología con los resultados obtenidos por biopsia, el índice de Kappa fue de 0.261 lo que la clasifica como bajo (Correia et al, 2012), estos resultados indican un mayor grado de acuerdo cuando se realizan los estudios a comparar en un estrecho margen de tiempo.

El ASCUS-LSIL Triage Study Group (ALTS) en Estados Unidos (Sherman et al 2001; Stoler et al, 2001) y el National Cervical Screening Program en Australia (2019), demostraron un mayor grado de concordancia cuando la citología tenía resultados positivos para Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, mientras que las lesiones de bajo grado tuvieron resultados divergentes, con un grado de acuerdo hasta seis veces mayor que el resto de los parámetros de la prueba, con un Kappa general de al menos 0,19, situación similar a la nuestra, donde se encontró mayor concordancia conforme aumentaba el grado de la lesión.

Estos resultados son equiparables a lo observado en un estudio realizado en España, en donde se estudiaron 416 pacientes en las que se practicó citología cervical, de las cuales únicamente el 50,2% tuvo indicación para biopsia, obteniendo una correlación citológico-histológica insignificante según un índice Kappa general de 0,21. Sin embargo, los investigadores destacan el grado de acuerdo de ambos métodos en las pacientes con sospecha de lesiones de alto grado, en donde se encontró que el 83% de estos, presentaron algún tipo de lesión evidenciada en el estudio histológico (Abolafia-Cañete et al, 2017), lo cual, nuevamente es comparable con nuestras estadísticas, la correlación diagnóstica aumenta directamente proporcional al grado histológico.

Una manera de optimizar los resultados de la citología cervical fue evaluada en China, en donde desarrollaron una técnica modificada, en la cual se realiza la toma de muestra cervical guiada por colposcopia, con lo que se obtuvo un aumento en la sensibilidad de un 76% a un 95% en lesiones de alto grado principalmente, evaluada con el *gold standard* realizado el mismo día de la toma de muestra de tamización modificada. Estos hallazgos podrían mejorar el rendimiento de las pruebas obtenidas actualmente en nuestra población, como mencionamos previamente, la calidad de la toma de la muestra constituye uno de los principales retos para realizar el diagnóstico (Lin Tao et al, 2018).

Los antecedentes de estudios de concordancia diagnóstica en patología cervical realizados en Colombia (Mogollón et al, 2004), muestran un coeficiente de Kappa de 0,57: moderado, entre los resultados obtenidos por biopsias de cérvix y los resultados obtenidos en espécimen de histerectomías. Aplicando el coeficiente Kappa, la concordancia entre el diagnóstico citológico y el diagnóstico histológico de la Neoplasia Intraepitelial Cervical es baja, y entre la biopsia y la histerectomía es moderada. El porcentaje de concordancia, tanto al comparar la citología con la biopsia como entre los diagnósticos anatomopatológicos, es bajo en las categorías Neoplasia Intraepitelial Cervical I y Neoplasia Intraepitelial Cervical II y mejora en la Neoplasia Intraepitelial Cervical III.

En Cartagena, (Barrios et al, 2012), se evaluó la concordancia de la citología, el legrado endocervical y la biopsia para lesiones premalignas del cérvix en pacientes posmenopáusicas respecto al estudio histopatológico del espécimen de resección quirúrgica, con un índice Kappa de 0,056 (pobre) frente a legrado endocervical, y de 0,090 frente la biopsia; en nuestro caso donde se evaluó solamente la concordancia entre la citología y la biopsia, se encontró un porcentaje de concordancia en un valor mayor al 50%, obteniendo un índice Kappa de 0,315 (débil).

En este estudio llama la atención el alto porcentaje de citologías con resultado ASC-US (11%), que sobrepasa los porcentajes recomendados para las evaluaciones de calidad de los laboratorios de citopatología, que han considerado que esta categoría no debería representar más de un 2,5% del universo total de estudios realizados; se considera que la judicialización de la medicina ha generado su sobreuso, y que, en aras de disminuir los falsos negativos del método, se ha disminuido la especificidad de la citología (Nazzal et al, 2006).

Conclusiones

Este estudio demostró una concordancia baja entre citología y biopsia según el índice Kappa y Kappa ponderado, sobre todo en las lesiones de menor grado, resultados que son equiparables a la concordancia encontrada en otros países de América Latina.

Estos resultados llevan a establecer las siguientes recomendaciones:

- Seguir mejorando en la precisión diagnóstica, mediante evaluación permanente de los laboratorios de citopatología, con estudios de concordancia y variabilidad intra e interobservador, estableciendo programas de capacitación permanente del personal que toma y lee las citologías para optimizar la toma y estandarizar la interpretación de los cambios citológicos.
- Optimizar la colposcopia que, dada su sensibilidad y especificidad, origina sobrediagnóstico y por ende sobretratamiento, con estudios de evaluación del desempeño de los colposcopistas.
- Seguir incursionando en la utilización de nuevas tecnologías en las pruebas de tamización para aportar mayor sensibilidad y especificidad en la detección de las lesiones premalignas del cuello uterino.
- Continuar con la realización de visitas periódicas de asistencia técnica y control de calidad externo a los laboratorios de citopatología, a cargo de los entes territoriales, garantizando así, el cumplimiento de las disposiciones sanitarias del Ministerio de Salud por parte de las instituciones públicas y privadas.

Referencias

Álvarez L, López E. Regulación genética de los papilomavirus humanos genitales. *Salud Públ Mex*, 1995;37: 240 -247.

Barrios-García L, Contreras-Borrego E. Concordancia diagnóstica de la citología, el legrado y la biopsia respecto al estudio histopatológico del espécimen de resección quirúrgica para lesiones premalignas del cérvix en pacientes posmenopáusicas de la E.S.E. Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena de Indias, Colombia, 2007-2011. *Rev Colomb Obstet Ginecol* Vol. 63 No. 2 • Abril-Junio 2012 • (134-139).

Basu P, Kamal M et al: Interobserver agreement in the reporting of cervical biopsy specimens obtained from women screened by visual inspection with acetic acid and hybrid capture 2. *Int J Gynecol Pathol* 2013 September; 32 (5) 509-15.

Cerda J, Villarroel L, Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (1): 54-58.

Cómbita A, Coursaget P, y Bravo M. Detección de anticuerpos neutralizantes contra virus del papiloma humano tipo 16. *Rev.Colomb.Cancerol* 2003.

Correia L, Rolland A, Melo de Moraes J, Ramos M. Is it necessary to repeat cervical cytology at the time of a colposcopy? *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* vol.12 no.3 Recife Aug./Sept. 2012. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v12n3/a11v12n3.pdf>

Delfino M., Morel M y cols. Discrepancias diagnósticas entre citología y biopsia de cuello uterino. Cuatro años de revisión en el Hospital "Dr. J. R. Vidal" Universidad Nacional Del Nordeste. *Comunicaciones Científicas y Tecnológicas* 2003. Disponible en: <http://www.unne.edu.ar/unnevieja/Web/cyt/cyt/2003/comunicaciones/03-Medicas/M-073.pdf>

Devet HCW et al. Interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43:1395-8.

Félix, L. Sánchez M. y cols. Correlación diagnóstica entre citología, colposcopia y biopsia en la Neoplasia Intraepitelial Cervical, Hospital de la Mujer Dominicana. (República Dominicana). Rev Med Dom. 2011;72 (3). Disponible en: <http://www.bvs.org.do/revistas/rmd/2011/72/03/RMD-2011-72-03-107-110.pdf>

Gonzales C, Gonzales R, et al. Guía de práctica clínica (GPC) para el manejo del cáncer de cuello uterino invasivo. Guía No. GPC 2014 – 45.

Instituto Costarricense de Sexología, Tratamientos de displasia: conización cervical, quirúrgica, (1994 Mar-Apr) Disponible en: <http://drmauro.com/91-conizacion-cervical.html>

Jenson, AB, Kurman, RJ and Lancaster, WD, Tissue Effects of and Host response to Human Papillomavirus Infection. En MT Goldfarb and R Reid, Dermatologic Clinics. Human Papillomavirus Infection 1991;9(2):203-209.

Katz, L. M. C., Souza, A. S. R., Guerra, J. M. D. M., & Amorim, M. M. R. (2012). Is it necessary to repeat cervical cytology at the tie of a colposcopy?. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 12(3), 319-326.

Kumar, V, Abbas A, Fausto N and. Aster J. Robbins y Cotran - Patología estructural y funcional Ed. Elsevier, 9ª ed. 2015.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74.

Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolaou a Bethesda 2001). *Rev Esp Patol* 2003, Vol 36, nº1; 5-10.

Malpica A, Maticic JP, Niekirk DV, Crum CP, Staerke GA, Yamal JM, et al. Kappa statistics to measure interrater and intrarater agreement for 1790 cervical biopsy specimens among twelve pathologists: qualitative histopathologic analysis and methodologic issues. *Gynecol Oncol* 2005;99(3 Suppl 1):S38-52.

Mogollón J: Concordancia diagnóstica entre la citología cervicovaginal, la biopsia de cérvix y la histerectomía en pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical en el Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta, Colombia. *Disponible en:* <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195214307004>

Morillo, L.E. Métodos para la evaluación de una prueba diagnóstica. *Acta Médica Colombiana*. Vol. 11 (6): 297-305. 1986. Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/06-1986-03.pdf>

Muñoz N, Bosch FX, et al. From the International Agency for Research on Cancer (IARC). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *New Eng J Med* 2003, 348(6): 518-527.

National Health and Medical Research Council, Australian Government, Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities. National Cervical Screening Program. Disponible en: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/wh39.pdf

Nazzari O, et al. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [revista en la Internet]. 2006 [citado 2015 Jun 09]; 71(5): 341-348. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262006000500009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000500009>.

Oddó D. George Nicholas Papanicolaou: Vida y obra de uno de los médicos más conocidos del siglo XX (partes I y II). Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/georgenicholaspapanicolaou.pdf>

Philp, L., Jembere, N., Wang, L., Gao, J., Maguire, B., & Kupets, R. (2018). Pap tests in the diagnosis of cervical cancer: Help or hinder?. *Gynecologic oncology*, 150(1), 61-66.

Profamilia. Cáncer de cuello uterino. Disponible en: <http://www.profamilia.org.co/cancerdecuellouterino/>. Fecha de consulta: 7 de septiembre de 2013.

República de Colombia, Ministerio de Protección Social. Resolución 00412 del 2000, Norma técnica para la detección del cáncer cervicouterino y guía de atención de lesiones preneoplásicas de cuello uterino. Visitado junio 8, 2015. Disponible en: www.minsalud.gov.co/normatividad

Reeve, R., & Gottlieb, K. (2020). Sequentially Determined Measures of Interobserver Agreement (Kappa) in Clinical Trials May Vary Independent

of Changes in Observer Performance. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 1-6.

Robertson AJ et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimen. *J Clin Pathol*. 1989; 42 – 231.

Sánchez V, Valencia G, Marlenys A. Perspectivas en la detección y control del virus de papiloma humano. *Bioanálisis: Revista de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia*, 2001 Vol. 1, Nº 1.

Sellers J and Sankaranarayanan R. *Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual*. IARC Lyon 2003. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/doc/colpochapterforword.pdf>

Sherman M E, Salomon D, Schiffman M. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001;116:386-394.

Shyamala-Kumary B, Sreedevi A, et al. Performance of visual inspection after acetic acid application (VIA) in the detection of cervical cancer precursors. *Cancer* (1998).

Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance–Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver Reproducibility of Cervical Cytologic and Histologic Interpretations Realistic Estimates. From the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001 Mar 21;285(11):1500-5.

Tao, L., Amanguli, A., Li, F., Wang, Y. H., Yang, L., Mohemaiti, M., ... & Maimaiti, M. (2018). Cervical screening by Pap test and visual inspection enabling same-day biopsy in low-resource, high-risk communities. *Obstetrics & Gynecology*, 132(6), 1421-1429.

Urpín de M. Programa informativo sobre las medidas preventivas del cáncer cérvico-uterino dirigido a las usuarias que asisten a la consulta de control ginecológico del Hospital Universitario “Dr. Manuel Núñez Tovar” de Maturín Estado–Monagas. Disponible en: <http://saber.ucv.ve/jspui/handle/123456789/1142>

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999 Sep;189(1):12-9.

World Health Organization. Cancer today [Internet]. Available from: Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home> . Accessed in 2020 (Ago 1).

Capítulo 7.

Desempeño diagnóstico de la citología en base líquida del cuello uterino, en pacientes con citología convencional anormal con Atipias en Células Escamosas

Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón

El diagnóstico de las lesiones premalignas del cuello uterino es el objetivo de los programas de prevención del cáncer de cérvix. Al identificarlas oportunamente es posible orientar a las mujeres afectadas hacia los servicios de diagnóstico definitivo y definir de manera adecuada y oportuna el tratamiento, tendiente a incrementar las posibilidades de curación y el tiempo de supervivencia. Dentro de dichos programas, la citología cérvico-uterina convencional con sus limitaciones, sigue siendo uno de los métodos de tamización en muchos países, aunque actualmente existen otras alternativas que ayudan en la detección de tales lesiones como la citología en base líquida. Las acciones tendientes a mejorar el diagnóstico citológico permitirían alcanzar completamente este objetivo y así mismo reducirían enormemente el número de pacientes seguidas y tratadas innecesariamente.

El objetivo de esta investigación fue comparar el desempeño de dos técnicas ofrecidas comercialmente para citología en base líquida: SurePath® y ThinPrep®, para detectar lesiones intraepiteliales escamosas o cáncer, en preparados de pacientes con resultado de Atipias en Células Escamosas (ASC) en citología convencional. Fueron incluidas 50 pacientes con citología anormal ASC, a las que se les tomó una

muestra para citología en base líquida, y se compararon los resultados con los de la colposcopia y la biopsia de cérvix.

Se seleccionaron pacientes con diagnóstico citológico anormal con ASC en citología convencional, durante la colposcopia se tomó una muestra para citología en base líquida. Se siguieron los resultados de colposcopia y biopsia de cérvix. La presencia o ausencia de lesiones intraepiteliales o malignas en la citología en base líquida se comparó con los resultados de la colposcopia y la biopsia. La sensibilidad y la especificidad de la citología en base líquida para detectar LIE-AG/NIC2+ fue de 50% y 97.6% respectivamente. El VPP para LIE-AG/NIC2+ cuando el punto de corte fuera un diagnóstico citológico de LIE-AG fue 80%. El VPN fue 90.9%. La concordancia con el estudio histológico fue moderada ($k=0.56$). En conclusión, con la citología en base líquida es posible disminuir los resultados dudosos y reclasificar con mayor precisión las citologías. La sensibilidad y los valores predictivos para LIE-AG/NIC2+ no fueron significativamente diferentes entre la citología convencional y la citología en base líquida.

Introducción

En Latinoamérica, el cáncer de cérvix continúa teniendo un impacto importante, a pesar de la implementación hace varias décadas de los programas de tamización basados en citología convencional (Murillo 2008; Murillo, Herrero et al. 2016), siendo un problema importante de salud pública que afecta predominantemente a mujeres de edad media en países poco desarrollados (Bray, Ferlay et al. 2018; Arbyn, Weiderpass et al. 2019; Jeyakumar 2019).

En los últimos años, varios países de esta región iniciaron la tamización con otros métodos. En Colombia por ejemplo, la Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino

recomienda usar pruebas de detección de ADN de VPH de alto riesgo, y citología convencional, o citología en base líquida, para la clasificación diagnóstica de las mujeres positivas a esta prueba (Social. 2014).

Un componente crítico de estos programas de prevención es el manejo apropiado de las pacientes con un resultado impreciso de Atipias en Células Escamosas (ASC del inglés *Atypical Squamous Cells*). El diagnóstico citológico de ASC no permite clasificar en forma precisa, (negativa o con presencia de lesión premaligna), a la población usuaria de la citología puesto que incluye cambios citológicos ambiguos. No hay aún una prueba morfológica o molecular capaz de discriminar entre estas posibilidades, por lo que estas pacientes son remitidas a colposcopia y posiblemente a procedimientos diagnósticos invasivos, en muchos casos innecesarios. En este grupo de pacientes existen también algunas que tienen un alto riesgo de tener una lesión precancerosa y requieren de un diagnóstico preciso y un manejo adecuado.

El término ASC-US corresponde a las siglas de «Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance» o células escamosas atípicas de significado indeterminado o incierto, este término fue introducido para incluir los hallazgos citológicos imprecisos correspondientes a una zona gris entre cambios celulares reactivos y Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado. El término ASC-H corresponde a las siglas de «Atypical Squamous Cells can not rule out a High grade lesion», en el se recogen aquellos casos en los que las alteraciones celulares son más severas pero, bien por las características cualitativas del extendido citológico (inflamación, hemorragia, etc.), o bien por el número de células atípicas, no pueden considerarse totalmente conclusivas. (Solomon, Davey et al., 2002).

El diagnóstico de ASC-US ha causado confusión y controversia con respecto a su significado y al manejo de estas pacientes, el seguimiento

clínico ideal para estos casos ha sido controversial y persisten dudas en cuanto a cuáles son las mejores estrategias de tratamiento y manejo (Yarandi, Izadi Mood et al., 2004).

La premisa fundamental para tratar o seguir a las mujeres con ASC se basa en el riesgo de la existencia probable de una lesión de alto grado el cual es mínimo en las ASC-US, mientras que en las mujeres con diagnóstico citológico de ASC-H se ha demostrado mayor asociación con NIC II/III (62.6%) (Barcelos, Michelin et al. 2011).

El manejo apropiado de las pacientes con ASC es un componente crítico de los programas de prevención de cáncer de cuello uterino, debido a que un manejo inadecuado puede aumentar el riesgo de cáncer cervical por un lado y por otro llevar al uso innecesario de métodos de diagnóstico ablativos o de resección y seguimientos citocolposcópicos que causan costos emocionales a las pacientes y económicos al sistema.

Desde finales del siglo XX, en los países desarrollados, se ha introducido la citología en base líquida a los programas de tamización de cáncer de cérvix, principalmente porque permite hacer diagnóstico morfológico y pruebas moleculares para VPH en la misma muestra. Pero, aunque se conoce su mejor sensibilidad y valor predictivo positivo que la citología convencional, no se ha considerado esta como una posible herramienta útil en la disminución de los casos de citologías con ASC, e incluso algunos estudios muestran mayor índice de este diagnóstico, que en la citología convencional (Sueli, 2012; Klug, 2013).

En la citología en base líquida la lectura es más rápida y fácil, en los preparados todas las células están bien preservadas debido a que el 100% de ellas están en contacto con el medio preservativo, el fondo es limpio, pues se eliminan otros elementos que puedan interferir en la interpretación mediante un sistema de filtros que retienen solo las

células epiteliales y la superposición celular es mínima dando como resultado láminas con preparados en monocapa o capa fina. Las desventajas de este método están relacionadas con el alto costo de los equipos y reactivos, y la necesidad de entrenamiento del personal sobre los aspectos citológicos diferentes a la citología convencional, que contribuyen a la tendencia, con esta técnica, al sobrediagnóstico de los cambios reactivos como atipias, por ejemplo los asociados a la atrofia (Sueli, 2012). La citología en base líquida permite, además, que en la misma muestra se realicen otras pruebas como las moleculares o la utilización de marcadores de inmunocitoquímica (Juric, Mahovlić, et al. 2010) (Denton, Bergeron et al. 2010).

Desde la implementación de la citología en base líquida se han efectuado múltiples estudios para evaluar su eficacia diagnóstica, obteniéndose resultados variables (Ronco, Cuzick et al. 2007; Arbyn, Bergeron et al. 2008; Beerman, van Dorst et al. 2009; Klug, Neis et al. 2013; Haghighi, Ghanbarzadeh et al. 2016; Jeong, Hong et al. 2017), la mayoría realizados en otros países, con poca evidencia del desempeño de esta prueba en pacientes colombianas. Por lo cual, teniendo en cuenta la relevancia del manejo de las pacientes con resultado de ASC, en el contexto de la implementación de la citología en base líquida dentro del programa de detección temprana de cáncer de cuello uterino, el objeto de este estudio fue determinar su desempeño en la detección de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en pacientes colombianas con un resultado previo de ASC en citología convencional.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de prueba diagnóstica, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Las muestras se obtuvieron de pacientes que asistieron a la consulta de colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena, con diagnóstico

de ASC en citología convencional, en cumplimiento del protocolo establecido por el Ministerio de Salud para el manejo de la patología cervical, que aceptaron participar en el estudio, para lo cual firmaron un consentimiento informado. Fueron excluidas las pacientes con antecedentes de: histerectomía, tratamientos ablativos del cérvix, neoplasia intraepitelial o cáncer de cérvix. A las pacientes incluidas se les tomó una muestra cervical para estudio citológico en base líquida con dos tipos de técnica SurePath® y ThinPrep®, y se diligenció un registro detallado con sus características sociodemográficas y los factores de riesgo para cáncer de cérvix. El estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes.

Técnica e interpretación de la citología en base líquida

El material para el estudio de citología en base líquida fue tomado por el ginecólogo antes de la colposcopia, siguiendo las recomendaciones de cada fabricante SurePath® (BD Diagnostic, Burlington, NC), y ThinPrep® (Hologic Inc., Bedford, MA) para optimizar la muestra; sin eliminar exhaustivamente el moco, se insertó el citocepillo en el cuello del útero hasta que solo las fibras inferiores fuesen visibles, girando lentamente de $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ vuelta en una dirección. Una vez obtenida la muestra, se sacudió vigorosamente el cepillo en el líquido de preservación y se rotuló el envase con el nombre de la paciente y el número de identificación. El procesamiento del material se hizo según las indicaciones del proveedor de la tecnología para citología en base líquida, en un laboratorio de referencia, al cual se remitieron las muestras acompañadas del formato de datos epidemiológicos y del consentimiento informado.

Análisis citológico

Las citologías fueron interpretadas por dos patólogos quienes no tuvieron acceso al resultado de la citología convencional, de la colposcopia ni

del estudio histológico, si lo hubo. Se evaluó la calidad del extendido citológico verificando que cumpliera los criterios de celularidad de acuerdo al Sistema Bethesda 2014 (2015). La interpretación de los cambios morfológicos se hizo de acuerdo al grado de atipia nuclear y las características citoplasmáticas. En los casos en los que no se observó anormalidad celular se consideró la citología como negativa. Los casos anormales fueron reevaluados por un segundo patólogo investigador. Para confirmar el resultado, los casos en desacuerdo se discutieron en conjunto para llegar a un consenso. Para el informe citológico se siguieron las directrices del Sistema Bethesda 2014 (2015).

Análisis estadístico

Se consideró como prueba de oro el resultado del estudio histológico (biopsia o legrado endocervical), o de la colposcopia, en los casos en los que el colposcopista consideró la colposcopia satisfactoria negativa. Se establecieron la sensibilidad, especificidad, y los valores predictivos positivo y negativo, se consideró un intervalo de confianza de 95% en el desempeño de la prueba de detección (citología en base líquida) confirmada por biopsia/legrado endocervical, en caso de diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical. Se consideró normal/negativo para Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado: si la colposcopia no reveló lesión o si la colposcopia fue anormal pero no hubo lesión en la biopsia, o hubo Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado. Se consideró anormal/positivo cuando hubo un diagnóstico en la biopsia \geq Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II.

Adicionalmente, se realizó Test de Fisher y Test de McNemar para hacer comparaciones entre las pruebas aplicadas. Se hizo prueba de concordancia diagnóstica de conformidad buscando el índice de concordancia Kappa entre la citología en base líquida y el estudio histológico. Se dividieron los diagnósticos en dos grupos: negativo/

ASCUS/LSIL y ASC- H/AGC/HSIL. En todos los cálculos se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los datos fueron procesados y almacenados en el paquete estadístico SPSS versión 16 para Windows.

Resultados

Fueron incluidas 50 pacientes, con un promedio de edad de 37.8 años (DE ± 14.8). De las 50 citologías en base líquida, solo una (2%), fue insatisfactoria. La Tabla 19 muestra los diferentes resultados histológicos o colposcópicos en la población estudiada, y la Tabla 20 resume los resultados de los estudios de citología en base líquida.

La frecuencia total de resultados citológicos anormales fue de 34.6 %. La proporción de mujeres con Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado y Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado en citología en base líquida fue la misma.

La proporción de mujeres con citología de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado y resultado de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 2 o más (NIC2+) en la biopsia tomada por colposcopia fue de 100% (n=5). La proporción de mujeres con Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado en citología y NIC2+ en la biopsia bajo colposcopia fue de 20 % (n=1).

El 65.3 % (n=32) de los casos tuvo un resultado negativo en la citología en base líquida, de los cuales, 13 casos tuvieron un resultado final de cérvix sano, 16 tuvieron un resultado final de NIC1, y 3 casos (9,4%), tuvieron un resultado final de NIC2+.

Tabla 19. Resultados de la prueba de oro (colposcopia o biopsia), de pacientes con citología convencional anormal ASC

Diagnóstico histo/colposcópico	n	%
Fragmentos de epitelio escamoso atípico	1	2,0%
Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado	8	16,3%
Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado	22	44,9%
Negativo	19	38%
Total	50	100,0%

Tabla 20. Resultados de citología en base líquida en pacientes con citología convencional anormal ASC

Resultado de citología en base líquida	n	%
Atipias de células glandulares	3	6,1%
Atipias de células escamosas de significado indeterminado ASC-US	4	8,1%
Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado	5	10,2%
Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado	5	10,2%
Negativo	32	65,3%
Total	49	100,0%

El número de colposcopias que se necesitarían para diagnosticar NIC2+ en las pacientes con citología en base líquida fue 2.4 veces menor que el necesario con citología convencional. La frecuencia total de colposcopias que se necesitarían en pacientes con citología en base líquida fue 2.88 menor que las necesarias con citología convencional. La Tabla 21 muestra la correlación entre el resultado de la citología en base líquida y los resultados de la colposcopia y del estudio histológico en los casos en que lo hubo (prueba de oro).

Tabla 21. Correlación entre el resultado de citología en base líquida y el diagnóstico colposcópico o histológico

Resultado de citología en base líquida	Diagnóstico colposcópico o histológico n (%)				
	Fragmento de epitelio escamoso atípico	LIE-AG	LIE-BG	Negativo	Total
AGC	0,0%	0,0%	0,0%	3 (100,0%)	3
ASC-US	0,0%		3 (75,0%)	1 (25,0%)	4
LIE-AG	1 (20,0%)	4 (80,0%)	0,0%	0,0%	5
LIE-BG	0,0%	1 (20,0%)	3 (60,0%)	1 (20,0%)	5
Negativa	0,0%	3 (9,4%)	16 (50,0%)	13 (40,6%)	32
Total	1	8	22	18	49

*Citología en base líquida: citología en base líquida; AGC: Células glandulares atípicas; ASC-US Atipias en células escamosas de significado indeterminado; LIE-AG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado. LIE-BG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.

La sensibilidad y la especificidad de la citología en base líquida para detectar NIC2+ fue del 50% y del 97.6% respectivamente, para un punto de corte de diagnóstico citológico de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado. Considerando negativo para NIC2+ el caso reportado como "Fragmento de epitelio escamoso atípico". El valor predictivo positivo para NIC2+ cuando el punto de corte fue un diagnóstico citológico de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado fue del 80%. El valor predictivo negativo fue del 90.9% y para la citología convencional fue de 83.7%.

La referencia innecesaria a colposcopia para detectar NIC2+ fue del 3,4%. La concordancia con el valor de Kappa, entre el diagnóstico

arrojado por la citología en base líquida y el resultado histológico o de la colposcopia resultó ser de 0,56 ($p=0,000$). Teniendo en cuenta que el valor ideal sería 1 con una concordancia perfecta, este valor muestra una concordancia moderada.

Discusión

El diagnóstico de las lesiones premalignas del cuello uterino es el objetivo de los programas de prevención de cáncer de cérvix, porque identificándolas oportunamente, es posible orientar a las mujeres afectadas hacia los servicios de diagnóstico definitivo y definir de manera adecuada y oportuna el tratamiento, tendiente a incrementar las posibilidades de curación y el tiempo de sobrevida.

La citología en base líquida ha reemplazado a la citología convencional en la tamización para detección temprana del cáncer de cuello uterino en muchos países industrializados (Hoda, Loukeris et al. 2013). Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios científicos, el debate sobre la superioridad de la citología en base líquida sobre la citología convencional aún está en curso, pues no se ha establecido si es más efectiva para detectar esta neoplasia y sus lesiones premalignas (Ito, Kimura et al. 2019).

Los estudios que han comparado la sensibilidad de la citología en base líquida con la de la citología convencional han tenido resultados controversiales (Ronco, Cuzick et al. 2007, Arbyn, Bergeron et al. 2008, Siebers, Klinkhamer et al. 2009, Haghghi, Ghanbarzadeh et al. 2016, Jeong, Hong et al. 2017). En este estudio, la frecuencia total de citología en base líquida anormal fue significativamente menor en comparación con la prueba de Papanicolaou tradicional, lo que indica una menor sensibilidad de esta. Los valores encontrados en esta investigación, concuerdan con los resultados que han reportado que la citología en

base líquida no es más sensible que la citología convencional en la detección de NIC2+, como el ensayo controlado aleatorio realizado por Siebers et al. (2009), los estudios de Sigurdsson et al. (2013), y Ronco et al. (2007) y el metaanálisis llevado a cabo por Arbyn et al. (2008).

Al considerar las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado como punto de corte, en el presente estudio la sensibilidad de la citología en base líquida fue la misma que la reportada para la citología convencional en varios trabajos previos (50%) (Koliopoulos, Arbyn et al. 2007; Arbyn, Sankaranarayanan et al. 2008), valor que también fue descrito para la citología en base líquida en el estudio de Klug, et al. (2013), y que es mucho más alto que el valor de sensibilidad de la citología en base líquida del 25%, reportado por Longatto-Filho et al. (2012), quienes solo encontraron una sensibilidad de la citología en base líquida mayor que la de la citología convencional cuando tomaron como punto de corte la Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (Longatto-Filho, Naud et al. 2012).

En un estudio llevado a cabo en Brasil en el 2013 por Fregnani (2013), la citología en base líquida detectó significativamente más lesiones (ASC-US+) que la citología convencional ($p=0,001$), sin embargo, cuando se dividieron los diagnósticos en dos grupos: negativo/ASCUS/LSIL y ASC-H/AGC/HSIL como lo hicimos en este trabajo, no hubo una diferencia estadísticamente importante ($p= 0,213$), entre la tasa de detección mediante citología convencional y la tasa de detección mediante citología en base líquida.

Hubo una mayor proporción de mujeres con diagnóstico de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado y de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en la citología en base líquida mostrando una mayor precisión de la prueba, disminuyendo los ASC-US que es la anormalidad citológica más común en todas las poblaciones de

tamización y que impone una carga pesada para su seguimiento y además genera estrés psicológico a las mujeres (Wong, Lo et al. 2011).

Cuando se correlacionaron los resultados de la citología en base líquida con los de la biopsia, los casos con diagnóstico de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en citología en base líquida Sure-Path® tuvieron una concordancia completa con el diagnóstico histológico, al igual que lo encontrado previamente por Longatto-Filho et al. (2005).

Aunque la concordancia absoluta calculada por el índice Kappa fue moderada, coincide con los valores obtenidos en otros estudios en citología convencional, mientras la concordancia de las pruebas moleculares como *HR-HPV* por Captura Híbrida 2 y *High Risk HPV RealTime test* de Abbott, para muestras citológicas diagnosticadas como ASCUS, mostraron alta concordancia entre sí (absolute agreement: 90%; Kappa =0.800, con 100% sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN), para detectar casos de LIE-AG/NIC2+ subyacentes (Wong, Lo et al. 2011).

Los resultados de VPP reportados en este trabajo son mucho mejores que los encontrados por Longatto et al., de 50.0 %, en la citología en base líquida, cuando el punto de corte del diagnóstico citológico fue Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (Longatto-Filho, Naud et al. 2012). El VPN de este estudio en cambio, es similar al 99.1 % encontrado por Longatto et al. (2012).

Una de las ventajas del uso de la citología en base líquida es que ha demostrado, en este y en otros estudios, tener un porcentaje significativamente menor de muestras insatisfactorias que la citología convencional, siendo, por ejemplo, del 1.38% en el estudio de Siebers et al. (2009), de 1,61 en el estudio Pankaj et al. (2018), y del 2% en el presente estudio. La técnica de la citología en base líquida disminuye la tasa de muestras insatisfactorias al reducir el número de extendidos inadecuados debido

a oscurecimiento del frotis por células inflamatorias y sangre, o debido a distribución no homogénea, o, a mala fijación de las células, dejando solo la escasa celularidad como causa de muestra insatisfactoria (Siebers, Klinkhamer et al. 2012), tal como sucedió en el único caso de citología en base líquida insatisfactoria reportado en este trabajo.

Aunque la citología en base líquida disminuyó el número total de citologías anormales, aumentó la detección de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado y de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, mejorando la precisión diagnóstica; la sensibilidad y los valores predictivos para Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado/NIC2+ no fueron significativamente diferentes entre la citología convencional y la citología en base líquida.

Está claro que las ventajas de la citología en base líquida son: menor porcentaje de muestras insatisfactorias, disponibilidad de muestra residual a partir de la cual se pueden realizar pruebas moleculares para detección ADN del Virus del Papiloma Humano (Cuzick, Arbyn et al. 2008; Cox 2009; Albrow, Kitchener et al. 2012; Boone, Erickson et al. 2012), posibilidad de utilizar tamización asistida por computador y de preservación de la muestra para bloque celular y aplicación de otras técnicas como inmunocitoquímica que permiten determinar la expresión de biomarcadores que mejoran la seguridad en el diagnóstico (Nandini, Nandish et al. 2012; Hoda, Loukeris et al. 2013; Ikenberg, Bergeron et al. 2013; Palmer, Nicoll et al. 2013). Sin embargo, los resultados controversiales al comparar la citología en base líquida con la citología convencional, y los reportes de tasas similares de detección de anomalías epiteliales entre ambas técnicas, sumados al valor de su implementación, han llevado a que en muchos países poco desarrollados se mantenga la tamización con citología convencional por su costo-efectividad.

Conclusiones

La citología en base líquida tiene sensibilidad y valor predictivo para Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado/NIC2+ similares a los observados con la citología convencional. Su validez diagnóstica para detectar NIC2+, tomando como criterio de positividad un resultado ASCUS+, se encuentra dentro del rango observado para la citología convencional.

Referencias

2015. The 2014 Bethesda System and Bethesda Atlas, Third edition. Nayar R, Wilbur DC (Eds). The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. Springer, 2015

Albrow, R., H. Kitchener, N. Gupta and M. Desai (2012). "Cervical screening in England: the past, present, and future." *Cancer Cytopathol* 120(2): 87-96.

Arbyn, M., C. Bergeron, P. Klinkhamer, P. Martin-Hirsch, A. G. Siebers and J. Bulten (2008). "Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis." *Obstet Gynecol* 111(1): 167-177.

Arbyn, M., R. Sankaranarayanan, R. Muwonge, N. Keita, A. Dolo, C. G. Mbalawa, H. Nouhou, B. Sakande, R. Wesley, T. Somanathan, A. Sharma, S. Shastri and P. Basu (2008). "Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India." *Int J Cancer* 123(1): 153-160.

Arbyn, M., E. Weiderpass, L. Bruni, S. de Sanjose, M. Saraiya, J. Ferlay and F. Bray (2019). "Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis." *Lancet Glob Health*.

Barcelos, A. C., M. A. Michelin, et al. (2011). "Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus." *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011: 904674.

Beerman, H., E. B. van Dorst, V. Kuenen-Boumeester and P. C. Hogendoorn (2009). "Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program." *Gynecol Oncol* 112(3): 572-576.

Boone, J. D., B. K. Erickson and W. K. Huh (2012). "New insights into cervical cancer screening." *J Gynecol Oncol* 23(4): 282-287.

Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre and A. Jemal (2018). "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA Cancer J Clin* 68(6): 394-424.

Cox, J. T. (2009). "History of the use of HPV testing in cervical screening and in the management of abnormal cervical screening results." *J Clin Virol* 45 Suppl 1: S3-S12.

Cuzick, J., M. Arbyn, R. Sankaranarayanan, V. Tsu, G. Ronco, M. H. Mayrand, J. Dillner and C. J. Meijer (2008). "Overview of human papillomavirus-based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries." *Vaccine* 26 Suppl 10: K29-41.

Denton, K. J., C. Bergeron, et al. (2010). "The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results." *Am J Clin Pathol* 134(1): 12-21.

Fregnani, J. H., C. Scapulatempo, R. L. Haikel, Jr., T. Sacitología convencionalheto, N. Campacci, E. C. Mauad, A. Longatto-Filho and R. S. Team (2013). "Could alarmingly high rates of negative diagnoses in remote rural areas be minimized with liquid-based cytology? Preliminary results from the RODEO Study Team." *Acta Cytol* 57(1): 69-74.

Haghighi, F., N. Ghanbarzadeh, M. Ataee, G. Sharifzadeh, J. S. Mojarrad and F. Najafi-Semnani (2016). "A comparison of liquid-based cytology with conventional Papanicolaou smears in cervical dysplasia diagnosis." *Adv Biomed Res* 5: 162.

Hoda, R. S., K. Loukeris and F. W. Abdul-Karim (2013). "Gynecologic cytology on conventional and liquid-based preparations: a comprehensive review of similarities and differences." *Diagn Cytopathol* 41(3): 257-278.

Ikenberg, H., C. Bergeron, D. Schmidt, H. Griesser, F. Alameda, C. Angeloni, J. Bogers, R. Dachez, K. Denton, J. Hariri, T. Keller, M. von Knebel Doeberitz, H. H. Neumann, L. M. Puig-Tintore, M. Sideri, S. Rehm, R. Ridder and P. S. Group (2013). "Screening for cervical cancer precursors with p16/Ki-67 dual-stained cytology: results of the PALMS study." *J Natl Cancer Inst* 105(20): 1550-1557.

Ito, K., R. Kimura, H. Konishi, N. Ozawa, N. Yaegashi, Y. Ohashi, M. Suzuki and T. Kakizoe (2019). "A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society." *Jpn J Clin Oncol*.

Jeong, H., S. R. Hong, S. W. Chae, S. Y. Jin, H. K. Yoon, J. Lee, E. K. Kim, S. T. Ha, S. N. Kim, E. J. Park, J. J. Jung, S. H. Sung and S. C. Lim (2017). "Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test." *J Pathol Transl Med* 51(3): 314-319.

Jeyakumar, A. M. M., Swarnalath (2019). "A comparison of cervical cancer screening methods: pap smear, liquid based cytology and VIA VILI." *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 8(5): 1738-1744.

Juric D, Mahovlić V, Rajhvajn S, et al. Liquid-based cytology--new possibilities in the diagnosis of cervical lesions. *Coll Antropol*. 2010;34(1):19-24.

Klug, S. J., K. J. Neis, W. Harlfinger, A. Malter, J. Konig, S. Spieth, F. Brinkmann-Smetanay, F. Kommos, V. Weyer and H. Ikenberg (2013). "A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance." *Int J Cancer* 132(12): 2849-2857.

Koliopoulos, G., M. Arbyn, P. Martin-Hirsch, M. Kyrgiou, W. Prendiville and E. Paraskevaidis (2007). "Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies." *Gynecol Oncol* 104(1): 232-246.

Longatto-Filho, A., M. Y. Maeda, M. Erzen, M. Branca, C. Roteli-Martins, P. Naud, S. F. Derchain, L. Hammes, J. Matos, R. Gontijo, L. O. Sarian, T. P. Lima, S. Tatti, S. Syrjanen and K. Syrjanen (2005). "Conventional Pap smear and liquid-based cytology as screening tools in low-resource settings in Latin America: experience of the Latin American screening study." *Acta Cytol* 49(5): 500-506.

Longatto-Filho, A., P. Naud, S. F. Derchain, C. Roteli-Martins, S. Tatti, L. S. Hammes, L. O. Sarian, M. Erzen, M. Branca, J. C. de Matos, R. Gontijo, M. Y. Maeda, T. Lima, S. Costa, S. Syrjanen and K. Syrjanen (2012). "Performance characteristics of Pap test, VIA, VILI, HR-HPV testing, cervicography, and colposcopy in diagnosis of significant cervical pathology." *Virchows Arch* 460(6): 577-585.

Murillo, R. (2008). "[Cervical cancer control in Colombia: achievements and challenges of cytology based programs]." *Biomedica* 28(4): 467-470.

Murillo, R., R. Herrero, M. S. Sierra and D. Forman (2016). "Cervical cancer in Central and South America: Burden of disease and status of disease control." *Cancer Epidemiol* 44 Suppl 1: S121-S130.

Nandini, N. M., S. M. Nandish, P. Pallavi, S. K. Akshatha, A. P. Chandrashekar, S. Anjali and M. Dhar (2012). "Manual liquid based cytology in primary screening for cervical cancer--a cost effective proposition for scarce resource settings." *Asian Pac J Cancer Prev* 13(8): 3645-3651.

Palmer, T. J., S. M. Nicoll, M. E. McKean, A. J. Park, D. Bishop, L. Baker and J. E. Imrie (2013). "Prospective parallel randomized trial of the MultiCyte ThinPrep((R)) imaging system: the Scottish experience." *Cytopathology* 24(4): 235-245.

Pankaj, S., S. Nazneen, S. Kumari, A. Kumari, A. Kumari, J. Kumari, V. Choudhary and S. Kumar (2018). "Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology: A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar." *Indian J Cancer* 55(1): 80-83.

Ronco, G., J. Cuzick, P. Pierotti, M. P. Cariaggi, P. Dalla Palma, C. Naldoni, B. Ghiringhello, P. Giorgi-Rossi, D. Minucitología convencional, F. Parisio, A. Pojer, M. L. Schiboni, C. Sintoni, M. Zorzi, N. Segnan and M. Confortini (2007). "Accuracy of liquid based versus conventional cytology: overall results of new technologies for cervical cancer screening: randomised controlled trial." *BMJ* 335(7609): 28.

Siebers, A. G., P. J. Klinkhamer, J. M. Grefte, L. F. Massuger, J. E. Vedder, A. Beijers-Broos, J. Bulten and M. Arbyn (2009). "Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial." *JAMA* 302(16): 1757-1764.

Siebers, A. G., P. J. Klinkhamer, J. E. Vedder, M. Arbyn and J. Bulten (2012). "Causes and relevance of unsatisfactory and satisfactory but limited smears of liquid-based compared with conventional cervical cytology." *Arch Pathol Lab Med* 136(1): 76-83.

Sigurdsson, K. (2013). "Is a liquid-based cytology more sensitive than a conventional Pap smear?" *Cytopathology* 24(4): 254-263.

Social., M. d. S. y. P. (2014). *Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía para profesionales. Colombia.*

Solomon, D., D. Davey, et al. (2002). "The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology." *JAMA* 287(16): 2114-2119.

Sueli Aparecida Batista Stabile (2012). "Comparative study of the results from conventional cervico-vaginal oncotoc cytology and liquid-based cytology". *einstein*;10(4):466-72.

Wong, O. G., C. K. Lo, E. Szeto and A. N. Cheung (2011). "Efficacy of Abbott RealTime High Risk HPV test in evaluation of atypical squamous cells of undetermined significance from an Asian screening population." *J Clin Virol* 51(2): 136-138.

Yarandi, F., N. Izadi Mood, et al. (2004). "Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44(6): 514-516.

Capítulo 8.

Valor predictivo del marcador p16 en Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I

Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Ines Benedetti Padrón

El diagnóstico de las lesiones premalignas del cuello uterino es el objetivo de los programas de prevención de cáncer de cérvix, cuya fase inicial está determinada por las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I). Sin embargo, solo un pequeño porcentaje de estas tiene un riesgo real de progresar a cáncer, por lo cual mejorar la precisión del diagnóstico reduciría enormemente el número de pacientes seguidas y tratadas innecesariamente. El Virus del Papiloma Humano es un factor necesario, pero no suficiente, para su desarrollo; el potencial oncogénico de los tipos de alto riesgo depende de la expresión de las oncoproteínas virales E6/E7, que integradas al genoma de la célula huésped, alteran el ciclo celular produciendo la sobreexpresión de la proteína p16ink4a, la cual puede ser detectada en el tejido del cérvix por métodos de inmunohistoquímica. El p16INK4a ha sido propuesto recientemente como un biomarcador para lesiones cervicales, que mejora la evaluación de las lesiones premalignas y aumenta la reproducibilidad del diagnóstico histológico.

Con el objeto de aportar evidencias que ayuden a disponer de herramientas para distinguir la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I con real riesgo de persistir y/o progresar a cáncer, y así evitar la realización de procedimientos diagnósticos innecesarios y el sobretratamiento, se

realizó un estudio en el que se buscó determinar el valor del p16 como marcador de progresión de dichas lesiones.

Fueron estudiadas 40 pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, en cuyas biopsias se determinó la presencia del marcador p16, se planearon citas para seguimiento a los seis y doce meses en las que se evaluó la persistencia o regresión de la lesión. De las 40 mujeres incluidas en el estudio, que fueron ingresadas al manejo conservador, 17 (42.5%) incumplieron el seguimiento, de los 23 casos restantes con seguimiento, 11 (47.8%) pacientes acudieron a control según lo recomendado y se documentó la evolución. El valor predictivo positivo de p16 no fue diferente entre las positivas y negativas y el riesgo relativo tuvo un valor de 1, lo que puede estar relacionado con el bajo número de pacientes cuya evolución pudo ser evaluada en el tiempo.

Introducción

Las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I) del cuello uterino corresponden en su mayoría a infecciones agudas por el Virus del Papiloma Humano, que se encuentran más frecuentemente en mujeres jóvenes en edad reproductiva, las cuales en un alto porcentaje regresan espontáneamente (de Sanjosé et al., 2018; Bosch et al., 2008; Ramanakumar et al., 2016). Diversos estudios describen cifras de regresión que van del 60% al 90% de estas lesiones en un lapso de dos años, inclusive las asociadas a Virus del Papiloma Humano de alto riesgo que corresponden a alrededor del 85% de las lesiones de bajo grado (Ciavatinni et al., 2017; Schlecht, 2003; Nobbenhuis, 2001). Un 30% de las lesiones de bajo grado puede persistir, el 10% puede progresar a NIC III y el 1% puede evolucionar a un cáncer invasor (Tainio et al., 2018; Ostor, 1993; Melnikow, 1998). Otros investigadores han reportado que el riesgo de desarrollar NIC III o

cáncer, después de un diagnóstico colposcópico de NIC I es muy bajo, descrito por algunos autores en menos de 1,9% (Ciavatinni et al., 2017; Pretorius 2006; Moscicki et al., 2004; Cox et al., 2003).

Algunos han considerado que la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, es una entidad biológicamente diferente, caracterizada por un estado no integrado del Virus del Papiloma Humano y altas tasas de regresión espontánea (Wright, 2002). Se ha postulado que las alteraciones producidas por tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano podrían aparecer como Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II desde el inicio, mientras que las producidas por virus no oncogénicos inician como Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, y después desaparecen (Pinto, 2000).

La habilidad para detectar y tratar las lesiones preneoplásicas del cuello uterino con riesgo de progresión conlleva a cambiar la historia natural del cáncer cervical. Las características citohistológicas asociadas a estas lesiones se encuentran identificadas y bien descritas, considerando el estudio histológico con microscopía óptica en coloraciones de rutina con Hematoxilina-Eosina, como el “Gold Standard”. Sin embargo, estas características son subjetivas y existe una gran variabilidad interobservador, que lleva a problemas en la reproducibilidad de la graduación histológica de las neoplasias intraepiteliales cervicales, incluso entre patólogos expertos, sobre todo en el diagnóstico de las lesiones de bajo grado. (Stoler, 2001; Parker et al., 2002; Kruse et al., 2003; Palma et al., 2008).

El manejo de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I debe ser conservador (Massad et al., 2012), su diagnóstico está basado en la clasificación histológica que estima el riesgo de cáncer cervical solo por los cambios morfológicos, los cuales están limitados por su subjetividad y pobre reproducibilidad. El problema se complica porque muchos tipos de Virus de Papiloma Humano de bajo y alto riesgo causan lesiones

morfológicamente indistinguibles, sumado al hecho que la presencia de un tipo de alto riesgo, se detecta aproximadamente en 85% de los casos de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, y esta en sí misma no es predictiva de progresión a lesión de alto grado o cáncer (Ramanakumar et al., 2016).

El estudio citológico, colposcópico e histopatológico de procesos reactivos y lesiones intraepiteliales cervicales involucra una variabilidad de interpretaciones, demostrando que las metodologías basadas en la morfología, no son las más eficaces para la detección temprana de lesiones que progresan a cáncer cervical. En muchos casos existen dificultades en la distinción entre Neoplasia Intraepitelial Cervical y lesiones no neoplásicas como: cambios reparativos o reactivos, atrofia o metaplasia inmadura y debido a que el tratamiento de las lesiones depende de una adecuada evaluación, en consecuencia, estas dificultades pueden llevar a un sobre o subtratamiento. (Baak, 2005).

Lo anterior lleva a la necesidad de buscar métodos adyuvantes que permitan realizar un diagnóstico más confiable con respecto a las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado (Christal et al., 2006; Zhang et al., 2018); dichos métodos, deben estar encaminados a mejorar la interpretación de los cambios morfológicos, arrojando datos reales de la presencia de una lesión intraepitelial escamosa en términos dinámicos, en lugar de categorías morfológicas estáticas. Tales métodos adyuvantes no solo servirán para diferenciar una Neoplasia Intraepitelial Cervical de lesiones no neoplásicas, sino también deben tener la capacidad para predecir, en forma mucho más precisa, el riesgo de progresión de las lesiones de bajo grado y la regresión de las lesiones de alto grado. Pequeñas mejoras en la precisión del pronóstico reducirán enormemente el número de pacientes tratadas erróneamente o innecesariamente.

En la búsqueda encaminada a mejorar la interpretación de los cambios morfológicos, se han propuesto marcadores. La proteína p16ink4a, es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) que desacelera el ciclo celular, la sobreexpresión de esta proteína del ciclo celular indica una injerencia temprana de las oncoproteínas del Virus de Papiloma Humano de alto riesgo, con las proteínas celulares implicadas en la regulación de la proliferación de las células (Sano et al., 1998; Von Knebel et al., 2002; Kalof et al., 2006; Ordi et al., 2009).

Las ciclinas y los inhibidores de CDK, son moléculas claves que controlan el ciclo celular al coordinar la síntesis de ADN, la separación de los cromosomas y la división celular; las oncoproteínas virales interfieren directa o indirectamente con varias de estas CDK (Cho et al., 2002). La p16INK4A inhibe la interacción CDK4/6 con la ciclina D1, para prevenir la progresión a través del control G1/S del ciclo celular. La célula normal utiliza la proteína p16ink4a para mantener en reposo los procesos de división celular; cuando una célula del epitelio cervical es alterada por el Virus de Papiloma Humano, la p16ink4a no es utilizada, por lo que se acumula a nivel intracelular, esta acumulación es un indicador de posibilidad de transformación maligna de las células infectadas (Keating et al., 2010; Barrios et al., 2009).

Lo anteriormente descrito lleva a la conclusión de que la acumulación de la proteína p16ink4a, está asociada a una infección persistente con Virus de Papiloma Humano y con alto riesgo de desarrollo de neoplasia. Este biomarcador muestra una fuerte sobreexpresión tanto en los carcinomas como en las lesiones premalignas del cérvix uterino (Queiroz et al., 2006) y ha demostrado utilidad en distinguir lesiones reactivas de cambios displásicos, (Liu et al., 2017; von Knebel Doeberitz, et al., 2002; Sano et al., 1998); su detección se hace por medios inmunohistoquímicos comunes, se puede observar al microscopio óptico de luz, y se caracteriza

por ser muy eficiente al utilizarlo en muestras histológicas y citológicas (Denton et al., 2010).

La validación de un biomarcador con valor predictivo de progresión permitiría pasar del manejo basado en una morfología estática a una forma dinámica de interpretar y prever los cambios a nivel tisular. Este debe marcar la diferencia entre una infección productiva y autolimitada por Virus de Papiloma Humano, y una lesión premaligna con real riesgo de progresión. Por esto, con el objeto de aportar evidencias que ayuden a disponer de herramientas para distinguir la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I con real riesgo de persistir y/o progresar a cáncer, y así evitar la realización de procedimientos diagnósticos innecesarios y el sobretratamiento, se realizó un estudio en el que se buscó comparar la evolución de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I p16-positivas, con la de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I p16-negativas.

Métodos

Con el objeto de evaluar el valor predictivo de p16 como marcador de progresión en Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, se llevó a cabo un estudio piloto con muestras obtenidas de pacientes que asistieron entre los meses de marzo a junio de 2012, remitidas por sus médicos tratantes en cumplimiento del protocolo establecido por el Ministerio de la Protección Social para el manejo de la patología cervical, a la consulta de colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena, entidad de referencia, que atiende pacientes de bajos recursos pertenecientes, en su mayoría, al régimen subsidiado de salud.

El estudio tuvo una duración de 18 meses, estuvo dividido en tres etapas, durante las cuales se seleccionaron pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, a cuyas biopsias se les determinó por

métodos inmunohistoquímicos la presencia del marcador p16, con acompañamiento en sus consultas de seguimiento, según la norma, a los seis y doce meses, en los que se evaluó la persistencia o regresión de la lesión.

Fueron incluidas pacientes mayores de edad, que, en un lapso de dos meses, asistieron a consulta de colposcopia de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo de la ciudad de Cartagena, con un resultado de citología anormal, que consintieron voluntariamente participar en el estudio y firmaron un consentimiento informado, a quienes previamente se les tomó una biopsia cervical y les fue reportado un diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I. Los datos recopilados incluyeron: información socio-demográfica y reproductiva como: procedencia, edad, paridad, menarquia, inicio de las relaciones sexuales, número de compañeros sexuales, método de planificación y tabaquismo, así como el resultado de la citología previa a la colposcopia.

Fueron excluidas las pacientes con antecedente de neoplasia intraepitelial o cáncer de cérvix, o aquellas con diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, en cuyos bloques de parafina no se encontró una lesión representativa de este, para tinción inmunohistoquímica. También fueron excluidas aquellas pacientes que a pesar de tener diagnóstico colposcópico o histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, el ginecólogo consideró que no debían ser manejadas con observación o manejo expectante.

Detección del marcador p16 por tinción de inmunohistoquímica

Al tejido obtenido de las biopsias, una vez evaluado con la coloración de rutina (H&E), se le realizó tinción inmunohistoquímica con el marcador p16 la cual colorea el núcleo y el citoplasma de color marrón; brevemente, se tomaron nuevos cortes de 4 μ que fueron desparafinizados, se les

practicó recuperación antigénica en cámara de Pascal, posteriormente fueron incubados con el anticuerpo primario anti-p16, anticuerpo secundario biotinilado y el cromógeno, utilizando la técnica de la casa fabricante (CINtec Histology Kit Roche® Ref.9517 Lote 5.121601).

La inmunohistoquímica fue interpretada por un patólogo investigador, informada según los criterios de Klaes et al., (2001). De acuerdo a estos, se consideró positiva para Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I la tinción difusa intensa en el tercio inferior del epitelio escamoso. Los otros patrones de tinción fueron considerados negativos (focal disperso) o como una lesión de alto grado (dos tercios o todo el espesor del epitelio).

Todas las pacientes fueron seguidas por un período de doce meses, con controles a los seis meses, en los cuales se les realizó: 1. Citología cérvico-uterina, 2. Colposcopia, 3. Biopsia si había lesión visible.

A los seis meses del diagnóstico inicial, se realizó al primer control a las pacientes, en el que se realizó estudio de citología vaginal y colposcopia. Independiente del resultado de la citología, en los casos en que la colposcopia mostraba lesión, se les tomó una biopsia, que fue sometida a estudio histopatológico. Las pacientes fueron programadas para un segundo control en seis meses.

A los doce meses del diagnóstico inicial, asistieron al segundo control, donde se les realizó colposcopia y toma de una nueva citología. Independiente del resultado de la citología, solo en los casos en los que la colposcopia mostraba lesión se les tomó una biopsia que fue sometida a estudio histopatológico.

Categorización de las pacientes según su evolución

Las pacientes fueron agrupadas de acuerdo a su evolución de la siguiente manera:

Se consideró regresión o curación, cuando los resultados de citología, y biopsia, si la hubiese, fueron negativos en el último control (a los doce meses de la biopsia inicial).

Se consideró persistencia de la lesión, cuando se encontró un resultado de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I en citología o biopsia, si la hubiese, a los doce meses.

Se consideró progresión de la lesión, la aparición de una lesión de mayor grado (NIC II, NIC III) en la biopsia, durante el seguimiento, independiente del resultado de la citología. Teniendo en cuenta que las pacientes que a los seis meses tuvieron una lesión de mayor grado pasaron a tratamiento ablativo, y por lo tanto en esos casos no se realizó un segundo control.

Metodología del análisis de prueba diagnóstica

Persistencia/Progresión (Estudio histológico/Colposcopia)				
		SI	NO	Total
P16	Positivo	<i>a(VP)</i>	<i>b(FP)</i>	<i>(VP+FP)</i>
	Negativo	<i>c(FN)</i>	<i>d(VN)</i>	<i>(FN+VN)</i>
	Total	<i>(VP+FN)</i>	<i>(FP+VN)</i>	

VP: Verdadero +, FP: Falso +, VN: Verdadero -, FN: Falso -

Valor Predictivo Positivo (VPP)

Probabilidad que tiene una paciente con p16 positivo de tener persistencia/progresión de la lesión premaligna del cérvix.

$$\text{VPP} = \frac{\text{Verdaderos positivos (vp)}}{\text{Verdaderos positivos (vp) + Falsos positivos (fp)}}$$

Valor Predictivo Negativo (VPN)

Probabilidad que tiene una paciente con p16 negativo de no tener persistencia/progresión de la lesión premaligna del cérvix.

$$\text{VPN} = \frac{\text{Verdaderos negativos (vn)}}{\text{Verdaderos negativos (vn) + Falsos negativos (fn)}}$$

Estudio de cohorte

Se realiza el seguimiento de un grupo de mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y p16 positivo (a+b en el esquema), para detectar la aparición de persistencia/progresión (a). Al mismo tiempo se compara con unas mujeres con NIC I que tienen p16 negativo (c+d). La característica p16 positivo, sería un factor de riesgo de persistencia/progresión de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I.

El análisis del estudio de cohorte se hace por el denominado riesgo relativo (RR), que es igual a la proporción de mujeres con p16 positivo (a/

a+b), dividido por la proporción de mujeres con persistencia/progresión de NIC 1 entre las que no tienen positividad de p16 (c/c+d).

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

Resultados

Durante el período establecido asistieron 95 pacientes no embarazadas, mayores de edad, que habían sido remitidas para colposcopia a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo de Cartagena, Colombia, dentro de su esquema de manejo y no tenían antecedente de histerectomía previa, lesión premaligna o maligna, radiación o terapia ablativa en el cuello uterino. De estas pacientes que asistieron a la consulta de colposcopia, 45 tuvieron un diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, de las cuales, 40 fueron seleccionadas para manejo conservador e incluidas en el estudio.

Características de la población estudiada

La edad media de la población estudiada fue de 28 años (rango: 18-52 años). El 25% de las pacientes no tenía antecedentes de embarazo, con una mediana de 2 (rango: 0 – 10 embarazos). El 17% de las pacientes refirió el antecedente de 1 o más abortos. El 55% utilizó algún método de planificación familiar, siendo el más frecuentemente reportado el quirúrgico en 40,9%. El 40% reportó haber tenido solo un compañero sexual, seguido de dos compañeros sexuales en 37,5% de los casos. El inicio de la vida sexual se encontró entre los 14 y los 25 años. El 27,5% de las pacientes provenían del área rural.

El 55% de las pacientes con diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, acudieron a colposcopia por un resultado de citología anormal. De las mujeres que consintieron y fueron ingresadas al manejo conservador, 17 (42.5%) incumplieron el seguimiento, de estas, 9 (22,5%) nunca pudieron ser contactadas. La mayor pérdida de seguimiento se dio entre las nulíparas y con inicio de la vida marital antes de los 16 años, mientras que la mayor adherencia fue observada en aquellas pacientes que acudieron a colposcopia por un resultado de citología anormal.

La lesión progresó en una paciente y se llevó a cabo tratamiento ablativo. En una mujer, al final del seguimiento la lesión de bajo grado persistió, se introdujo en el canal y fue sometida a conización cervical. 9 de las 40 pacientes que ingresaron al estudio abandonaron el manejo expectante y fueron sometidas a tratamiento destructivo local por médicos externos a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia (Tabla 22), (Figura 18).

Tabla 22. Estado de las pacientes con diagnóstico inicial de NIC I a los doce meses de seguimiento

Seguimiento con evolución evaluable	Pacientes	%
Lesión persistente	3	27.3
Regresión	7	63.6
Progresión	1	9.1

Detección del marcador p16 por tinción de inmunohistoquímica

En el mismo tejido de las biopsias, de todas las pacientes incluidas en el estudio, en el cual se diagnosticó Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, se realizó tinción inmunohistoquímica para p16, utilizando la técnica de la casa fabricante (CINtec Histology Kit Roche Ref.9517

Lote 5.121601), la cual, en caso de expresión del marcador, colorea el núcleo y el citoplasma de color marrón (Figura 19). Siete de los casos fueron positivos para el marcador p16 (17%) y el 82% fueron negativos al marcador.

Análisis prueba diagnóstica Valor Predictivo de p16

Persistencia/Progresión (Estudio histológico/Colposcopia)					
		SI	NO	Total	
P16	Positivo	1 a(VP)	1 b(FP)	2 (VP+FP)	
	Negativo	5 c(FN)	5 d(VN)	10 (FN+VN)	
	Total	(VP+FN)	(FP+VN)	12	

VP: Verdadero +, FP: Falso +, VN: Verdadero -, FN: Falso -

Valor Predictivo Positivo (VPP)

Probabilidad que tiene una paciente con p16 positivo de tener persistencia/progresión de la lesión premaligna del cérvix.

$$\text{VPP} = \frac{1 \text{ (vp)}}{1 \text{ (vp)} + 1 \text{ (fp)}} \quad 0,5 \text{ o } 50\%$$

Valor Predictivo Negativo (VPN)

Probabilidad que tiene una paciente con p16 negativo de no tener persistencia/progresión de la lesión premaligna del cérvix

$$\text{VPN} = \frac{5 \text{ (vn)}}{5 \text{ (vn)} + 5 \text{ (fn)}} \quad 0,5 \text{ o } 50\%$$

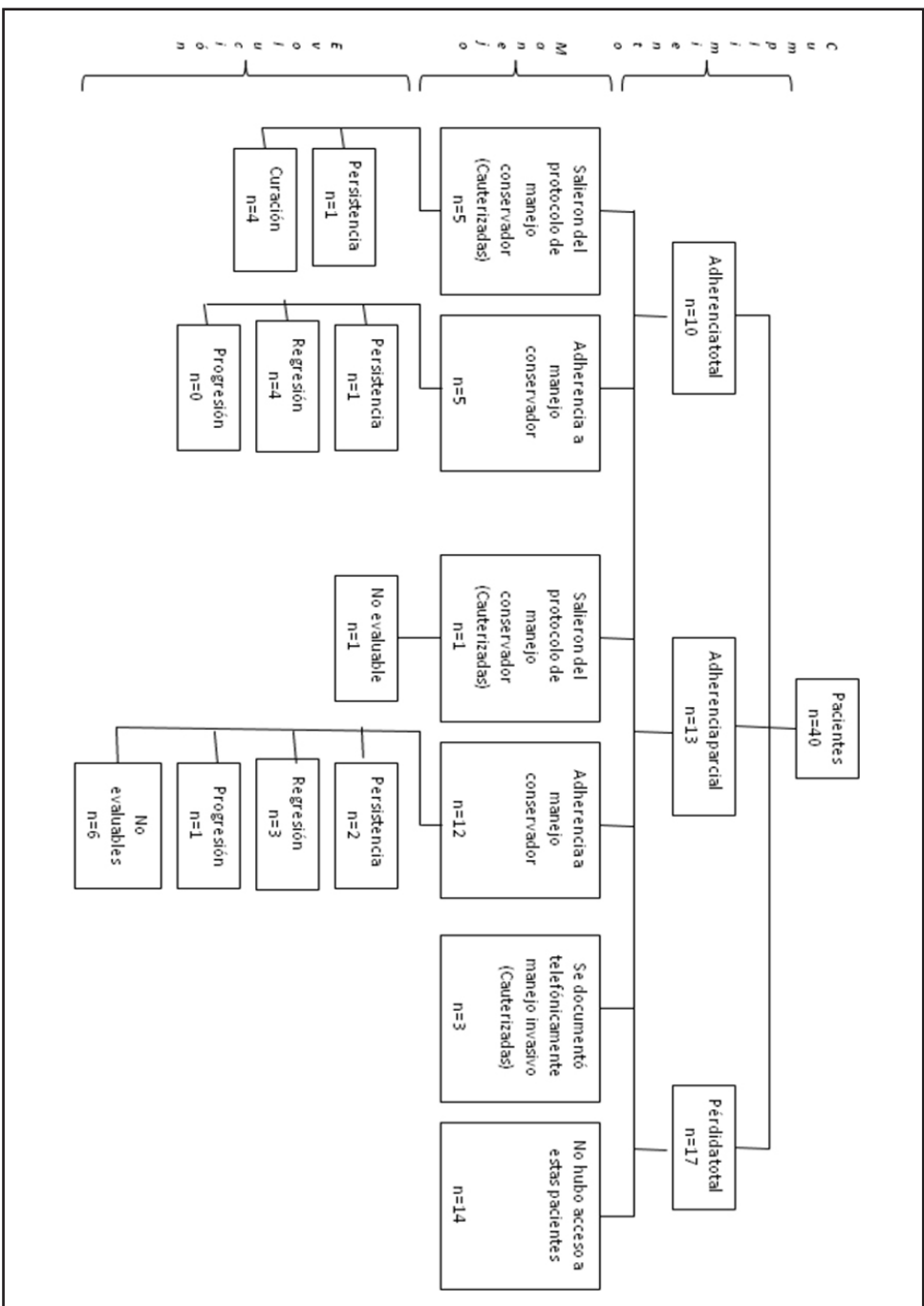


Figura 18. Diagrama de flujo de la adherencia y evolución de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I.

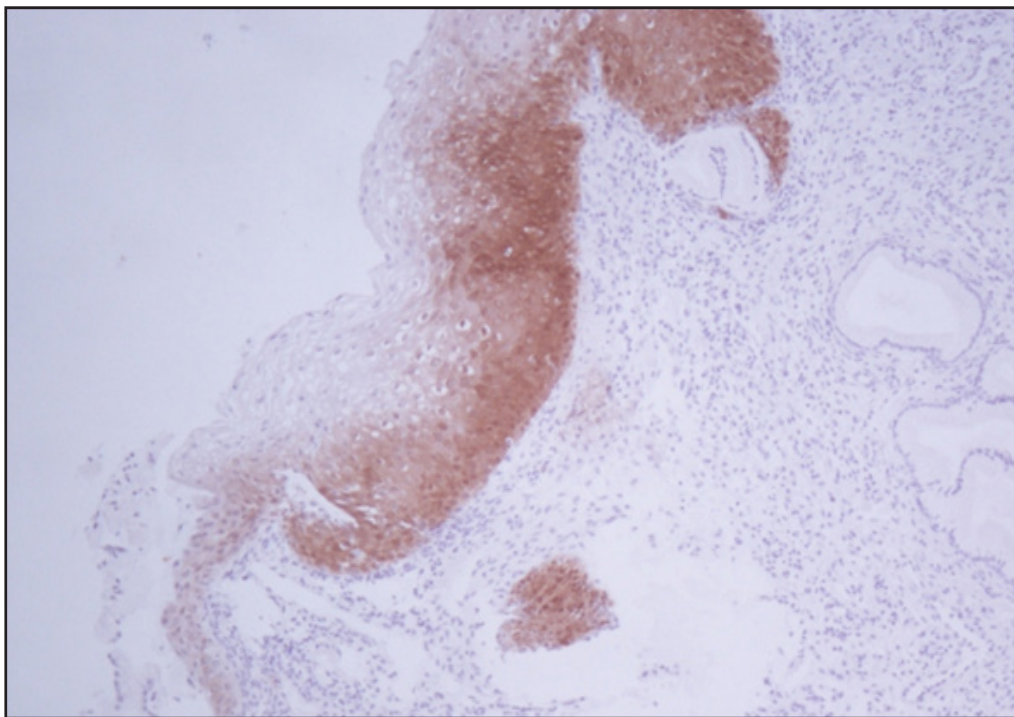


Figura 19. Tejido de biopsia cervical con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I y positividad del marcador p16, por inmunohistoquímica, en el tercio inferior. Inmunohistoquímica, p16, 10X. Fotografía tomada en el Laboratorio de Histotecnología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Estudio de cohorte

Se realizó el seguimiento del grupo de pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I (12 de 40), que cumplieron con el seguimiento y prueba de referencia (Gold Standard) para detectar la aparición de persistencia/progresión (a). El grupo con tinción positiva para p16 en la biopsia se comparó con las mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I, que tuvieron tinción negativa para p16.

El análisis del estudio de cohorte se hizo por el denominado riesgo relativo (RR) el cual tuvo un valor de 1. Significando que no hubo diferencia entre

las que tuvieron p16 positivo y las que lo tuvieron negativo. De acuerdo a esto, la característica p16-positivo, no sería un factor de riesgo de persistencia/progresión de la Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I.

Discusión

La premisa fundamental para tratar o seguir a las mujeres jóvenes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I se basa en el riesgo de evolución hacia una lesión de alto grado o cáncer. El manejo apropiado de las mujeres con estas lesiones es un componente crítico de los programas de prevención de cáncer de cuello uterino, debido a que un tratamiento inadecuado de estas puede, por un lado, aumentar el riesgo de esta neoplasia, y por otro, el sobretratamiento con técnicas ablativas puede dar lugar a complicaciones en la futura vida obstétrica de las pacientes (Kyrgiou et al., 2006; Sadler, 2007).

De acuerdo a lo que establece la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I deben ser manejadas solo con seguimiento debido a que en la mayoría de los casos estas lesiones regresan en forma espontánea, con progresión eventual en solo una minoría de los casos (Stewart et al., 2013).

Es relevante determinar el verdadero riesgo de que una lesión de bajo grado progrese, para determinar su manejo adecuado. En este sentido, el p16INK4a ha sido propuesto como un biomarcador que mejora la evaluación histológica de las lesiones precursoras y el cáncer, y aumenta la reproducibilidad del diagnóstico histológico (Del Pino et al., 2009); p16INK4a se expresa virtualmente en todos los casos de displasia, sin expresión en la mucosa cervical normal o inflamada, por lo que puede ser utilizado como marcador de pronóstico de riesgo para desarrollar cáncer cervical en mujeres con lesiones asociadas a infección por Virus

del Papiloma Humano (Klaes et al., 2001; Queiroz et al., 2006; Negri et al., 2008; Álvarez et al., 2010).

Se ha demostrado que la sobreexpresión está asociada con progresión de la enfermedad. También se ha sugerido que la expresión de p16INK4a puede ayudar a identificar lesiones cervicales de bajo grado asociadas con los tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y, por lo tanto, tienen mayor probabilidad de progresión a displasia de alto grado o carcinoma (Del Pino et al., 2009; Barrios et al., 2012).

En el estudio de Zhang et al., (2018), la positividad para p16INK4a fue del 21.2% en las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I, con diferencias significativas en la positividad entre los tres grupos que conformaron: progresión, persistencia, y regresión. En el presente estudio la positividad para p16 fue del 17% en las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I, y en relación a los grupos, 4,34% de las que tuvieron p16 positivo, en la NIC 1 de la biopsia inicial, tuvieron persistencia/progresión de la lesión y en las que la lesión persistía a los 12 meses, la lesión inicial fue negativa al marcador en 83% de los casos.

La expresión de p16 por si sola ha mostrado ser un factor de riesgo para la progresión de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I (Liu et al., 2017). Negri et al. (2008) demostraron que las NIC 1 p16-positivas tienen un riesgo significativamente mayor de progresión comparadas con las mismas lesiones p16-negativas. En otro estudio se reporta que entre el 18% y el 44% de las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I que sobreexpresan p16 progresaron a una Neoplasias Intraepitelial Cervical grado II o mayor en un tiempo mucho más corto, (2.5–7.0 años), que las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I p16-negativas (van Bogaert et al. 2014). En el presente estudio, el valor predictivo positivo de p16 no fue diferente entre las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I que fueron p16-positivas,

y las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I que no mostraron tinción con el marcador p16. Sin embargo, estos hallazgos pueden estar relacionados con el hecho de que solo se pudo hacer seguimiento a un porcentaje de la población, pues, de las 40 mujeres incluidas en el estudio que fueron ingresadas al manejo conservador, el 42.5% incumplió las citas de seguimiento, y de los 23 casos con seguimiento, solo el 47.8% acudieron a control según lo recomendado y por lo tanto se les pudo documentar la evolución.

En contraste, estudios como el LAST (Squamous epithelial lesion group, LAST Project), reportaron que la positividad a p16INK4a en las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I no se correlacionó en forma significativa con la progresión a una lesión de alto grado. Ellos sugirieron que el rol de p16INK4a en las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I debería limitarse a los casos dudosos, en los que se necesite hacer diagnóstico diferencial con una Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II (Nuño et al. 2013). Igualmente, en un gran estudio retrospectivo en que se estudió la expresión de p16 en las biopsias de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I, se encontró una pobre capacidad de p16 como predictor de riesgo de progresión a lesiones de alto grado, y tuvo un muy bajo valor como marcador de progresión de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I en la práctica clínica (Sagasta et al., 2016).

Es de resaltar que, en este estudio piloto, la frecuencia global de no-adherencia al seguimiento fue del 47,2%, lo que indica que casi la mitad de las mujeres que fueron remitidas, atendidas y diagnosticadas con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I en la entidad de prestación de servicios de salud abandonaron el proceso de seguimiento correcto. Solo el 10% de las pacientes ingresadas cumplió con las citas y las pruebas de referencia para hacer posible aplicar el valor predictivo y el riesgo relativo de la detección de p16. Estos resultados exponen

la debilidad en las estrategias de retención de pacientes, del régimen subsidiado de salud, con lesiones cervicales y plantea la necesidad en próximos estudios, en este contexto, de un número relativamente grande de mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I para obtener resultados significativos

Conclusiones

Se requieren más estudios precisos y rigurosos en los que se incluyan muestras de mayor tamaño para analizar y definir el rol de p16INK4a en las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales grado I.

A futuro se debe mejorar la fase de selección y asignación con individuos menos susceptibles a pérdidas, por ejemplo población del régimen contributivo de salud, implementar estrategias educativas, de llamado y búsqueda para reducir al mínimo las pérdidas al seguimiento, aumentar el tiempo de recolección y triplicar el número de individuos para asumir las pérdidas sin amenazar la validez de los resultados.

Referencias

Álvarez A. Barrios L., Borré O., Arzuza O., Búsqueda del marcador de progresión p16ink4a en las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales asociadas a papillomavirus humanos, en mujeres de Cartagena de Indias, Rev.cienc.biomed. 2010, 1(2):208-216.

Baak JP, Kruse AJ Use of biomarkers in the evaluation of CIN grade and progression of early CIN. Methods Mol Med. 2005;119:85-99.

Barrios L. Arroyo B. Álvarez A. Borré O. Arzuza O. Villalba V. Alvis L.: P16ink4a en mujeres con LIEs de Cartagena de indias. Revista Latinoamericana de Patología, 2009, Noviembre: Vol. 57 No. 4.

Barrios, L., I. Benedetti, and E. Contreras, p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo

grado (NIC-I): serie de casos. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 2012. 77(2): p. 106-110.

Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N (2008) Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 26(Suppl 10): K1–K16.

Cho, N.H., Y.T. Kim, and J.W. Kim, Alteration of cell cycle in cervical tumor associated with human papillomavirus: cyclin-dependent kinase inhibitors. *Yonsei Med J*, 2002. 43(6): p. 722-8.

Christal JL and Valente PT. The Utility of p16 Immunohistochemistry in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Pathology Case Reviews*, Volume 11, Number 3, May/June 2006.

Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, et al. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be?. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;295(4):997-1003. doi:10.1007/s00404-017-4335-7.

Cox JT, Schiffman M, Solomon D (2003) ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 188(6):1406–1412.

de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015.

Del Pino M, García S, Fusté V, et al. Value of p16INK4a as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:488.e1-7.

Denton, K.J., et al., The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol*, 2010. 134(1): p. 12-21.

Keating, J.T., et al., Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol*, 2001. 25(7): p. 884 - 891.

Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, et al. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001;92:276-84.

Kruse AJ, Baak JP, Helliesen T, et al. Prognostic value and reproducibility of koilocytosis in cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22: 236- 239.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006;367:489-98.

Liu C, Du H, Wang C, Belinson JL, Yang B, Zhang W, Tang J, Wu R. HPV L1 and P16 expression in CIN1 to predict future CIN2. *Int J Gynecol Pathol* 2017; 36: 281-288.

Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW (2013) 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 17(5 Suppl 1):S1–S27.

Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 pt 2):727Y35.

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton KL, Farhat S, Broering JM, Darragh TM (2004) Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 364(9446):1678–1683.

Negri G, Bellisano G, Zannoni GF. p16ink4a and HPV L1 immunohistochemistry is helpful for estimating the behavior of low-grade dysplastic lesions of the cervix uteri. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1715–1720.

Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358: 1782-3.

Nuño T and García F. The lower anogenital squamous terminology project and its implications for clinical care. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40: 225-233.

Ordi J, García S, del Pino M, et al. p16INK4a Immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women. *Int J Gynecol Pathol* 2009;28:90-7.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12: 186–92.

Palma D., Rossi G., Collina P., Buccoliero G., Ghiringhello A. The Risk of False-Positive Histology According to the Reason for Colposcopy Referral in Cervical Cancer Screening. *Am J Clin Pathol* 2008;129: 75-80.

Parker MF, Zahn CM, Vogel KM, et al. Discrepancy in the interpretation of cervical histology by gynecologic pathologists. *Obstet Gynecol.* 2002;100:277–280.

Pinto AP, Crum CP, Hirsch MS, Molecular markers of early cervical neoplasia. *Diagnostic histopathology.* Volume 16, Issue 10, Pages 445-454, October 2010.

Pinto AP, Crum CP; Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin. Obst. Gynecol.* 2000;43:352-362.

Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, et al. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1260–1265.

Queiroz, C., et al., P16(INK4a) expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Pathol Res Pract*, 2006. 202(2): p. 77-83.

Ramanakumar AV, Naud P, Roteli-Martins CM, et al. Incidence and duration of type-specific human papillomavirus infection in high-risk HPV-naïve women: results from the control arm of a phase II HPV-16/18 vaccine trial [published correction appears in *BMJ Open*. 2016 Sep 02;6(9):e011371corr1]. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011371. doi:10.1136/bmjopen-2016-011371.

Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. *J Perinat Med* 2007;35:5-9

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998;153:1741-8.

Sagasta A, Castillo P, Saco A, Torné A, Esteve R, Marimon L, Ordi J, Del Pino M. p16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Mod Pathol* 2016; 29: 51-59.

Sano T, Oyama T, Kashiwabara K, Fukuda T, Nakajima T. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J Pathol* 1998;153:1741-8.

Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E, Costa MC, Sobrinho JP, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 3 2003;95:1336-43.

Stewart LM, Mark HE, Warner KH, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:s1-27.

Stoler MH, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285: 1500-5.

Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499. Published 2018 Feb 27. doi:10.1136/bmj.k499.

Van Bogaert LJ. Cervical preneoplasia biomarkers: a conundrum for the community based gynecologic surgical pathologist. *J Gynecol Oncol* 2014;25:3–5.

Von Knebel DM. New markers for cervical dysplasia to visualize the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections. *Eur J Cancer* 2002;38:2229-42.

Wright TC, Kurman RJ, Ferenczy A. Precancerous lesions of the cervix. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed. New York, NY: Springer; 2002:253-272.

Zhang X, Shen D. p16INK4a and Ki-67 measurement predict progression of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(8):4109-4116. Published 2018 Aug 1.

Capítulo 9.

Evaluación del desempeño diagnóstico de p16/Ki-67 en la detección de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado del cuello uterino, en pacientes con resultado de citología Atipias en Células Escamosas (ASC)

Lía Barrios García, Luis Alvis Estrada, Inés Benedetti Padrón

El diagnóstico citológico de Atipias en Células Escamosas, (ASC por su sigla del inglés, Atypical Squamous Cells). no permite clasificar en forma precisa (negativa o con presencia de lesión premaligna) a la población usuaria de la citología puesto que incluye cambios citológicos ambiguos. No existe una prueba morfológica o molecular capaz de discriminar entre estas posibilidades, por lo que estas pacientes son remitidas a colposcopia y posiblemente a procedimientos diagnósticos invasivos, en muchos casos innecesarios. En este grupo de pacientes, existen también algunas que tienen un alto riesgo de tener una lesión precancerosa y requieren un diagnóstico preciso y un manejo adecuado.

En los últimos años se han propuesto varios marcadores moleculares como candidatos para clasificar adecuadamente las citologías con resultados no conclusivos ASC, como el p16 y el Ki-67 por separado, y posteriormente en una doble tinción.

El objetivo de esta investigación fue evaluar el desempeño diagnóstico de la inmunotinción doble p16/Ki-67 en la detección de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en extendidos de citología cérvico-vaginal, de pacientes con resultado de Atipias en Células Escamosas (ASC).

Se realizó un estudio prospectivo que incluyó a todas las pacientes con diagnóstico citológico ASC, referidas a colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo E.S.E. en un período de dieciocho meses, en sus extendidos citológicos se determinó la expresión simultánea de los marcadores p16 y Ki-67 por inmunocitoquímica, con seguimiento de sus resultados de colposcopia y biopsia de cérvix. La positividad o negatividad de la tinción doble se comparó con los resultados de la colposcopia y la biopsia, teniendo como punto final Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.

Fueron incluidas 119 pacientes con ASC-US. La doble expresión p16/Ki-67 en citología fue positiva en 15,1% (18/119), la cual se incrementó con la severidad de la lesión (82% en alto grado). Mostró una sensibilidad para Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado del 52.9% y especificidad del 91.2%, con un valor predictivo negativo de 92.1%. El valor predictivo positivo fue mayor en las mujeres menores de 30 años (60%).

La doble inmunotinción p16/Ki-67 tiene alta especificidad, mostrando evidencia para su uso en la reclasificación de las citologías con diagnóstico de ASC en la prueba de cribado. Su alto valor predictivo negativo podría prevenir costosos e innecesarios seguimientos en las mujeres sin riesgo real de cáncer.

Introducción

En los últimos años se han propuesto varios marcadores moleculares como candidatos para clasificar adecuadamente las citologías con resultados no conclusivos ASC, como el p16 y el Ki-67 que por separado mostraron limitaciones. Posteriormente, se desarrolló una inmunotinción doble con p16/Ki-67, que permite el reconocimiento de células anormales, demostrando proliferación celular mediante el marcador Ki-67, en células con el ciclo celular alterado evidenciado por

la positividad al marcador p16 simultáneamente, como ocurre en las lesiones intraepiteliales de alto grado y el cáncer; gracias a que pueden coexpresarse e identificarse en extendidos citológicos, independiente de los parámetros morfológicos tradicionales, se constituye esta tinción como una posible herramienta útil en la discriminación diagnóstica precisa de los casos de citologías con ASC.

Orientar la investigación, en el caso de la tamización de cáncer cervical, hacia la búsqueda de herramientas morfológicas o moleculares con alta sensibilidad y especificidad, que categoricen adecuadamente los casos con diagnóstico de ASC y que además sean de fácil implementación en los laboratorios de citología, tendría gran utilidad en el contexto clínico. Su impacto permitiría mejorar las estrategias de manejo de estos casos, identificando y orientando las mujeres con citologías positivas hacia los servicios de diagnóstico definitivos y disminuyendo enormemente el número de pacientes seguidas y tratadas innecesariamente con los costos económicos y emocionales que esto conlleva.

Conceptualización

El papel del Virus del Papiloma Humano en la etiología del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras ha sido demostrado más allá de la duda razonable. El virus ha sido propuesto como la primera causa “necesaria” de esta neoplasia, lo cual implica que no se puede desarrollar en ausencia de dicha infección persistente. (Walboomers, Jacobs et al. 1999; Muñoz 2000; Bosch, Lorincz et al. 2002; Munoz, Bosch et al. 2003; International Agency for Research on Cancer 2007). Cuando el genoma del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo se integra al de la célula huésped, la oncoproteína E6 se une al gen supresor tumoral p53 y acelera su degradación proteolítica, mientras que la oncoproteína E7 se une a la proteína Retinoblastoma y desplaza los factores de transcripción que controlan la entrada al ciclo celular,

normalmente secuestrados por la proteína Retinoblastoma. Ambas propiedades influyen en la alteración de la regulación del ciclo celular producida por el virus (Brown, Bogers et al. 2012).

Las infecciones por Virus del Papiloma Humano, aun en los tipos de alto riesgo, son muy comunes y se estima que alrededor del 70% de las mujeres son infectadas por este durante su vida (Baseman and Koutsky 2005). La mayoría de estas infecciones curan espontáneamente en un período de uno hasta tres años, sin embargo, algunas infecciones pueden persistir aumentando el riesgo de carcinoma, dicha infección persistente ha sido considerada un prerequisite para el desarrollo de cáncer de cuello uterino (Bosch, Lorincz et al. 2002).

Manejo de las pacientes con diagnóstico citológico de Atipias en Células Escamosas (ASC)

El Sistema Bethesda incluye dentro de la categoría de anormalidades celulares epiteliales, las atipias en células escamosas (ASC por su sigla del inglés, Atypical Squamous Cells), subclasificadas en: atipias de significado indeterminado (ASC-US, por su sigla del inglés: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) y células escamosas atípicas en las que no puede excluirse una lesión de alto grado (ASC-H, por su sigla del inglés: Atypical Squamous Cells can not rule out a High grade lesion) (1989, 1993, Solomon, Davey et al. 2002).

El término ASC-US fue introducido para incluir los hallazgos citológicos imprecisos correspondientes a una zona gris entre cambios celulares reactivos y la Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado. El término ASC-H recoge aquellos casos en los que las alteraciones celulares son más severas, pero, bien por las características del extendido citológico (inflamación, hemorragia, etc.), o bien por el número de células atípicas, dichas alteraciones no pueden considerarse totalmente conclusivas (Solomon, Davey et al. 2002).

El diagnóstico de ASC-US ha causado confusión y controversia con respecto a su significado y al manejo de estas pacientes, el seguimiento clínico ideal para estos casos ha sido controversial y persisten dudas en cuanto a cuáles son las mejores estrategias para su tratamiento y manejo (Yarandi, Izadi Mood et al. 2004), la frecuencia con la que se hace un diagnóstico de ASC-US varía entre los diferentes laboratorios encontrándose cifras que oscilan entre el 1.6% y el 9% (Davey, Naryshkin et al. 1994; Gerber, De Grandi et al. 2001).

La premisa fundamental para tratar o seguir a las mujeres con ASC se basa en el riesgo de la existencia probable de una lesión de alto grado el cual es mínimo en las ASC-US, mientras que en las mujeres con diagnóstico citológico de ASC-H se ha demostrado mayor asociación con NIC II/III (62.6%) (Barcelos, Michelin et al. 2011).

El manejo apropiado de las pacientes con ASC es un componente crítico de los programas de prevención de cáncer de cuello uterino, debido a que un manejo inadecuado puede aumentar el riesgo de cáncer de cérvix, por un lado, y por otro, llevar al uso innecesario de métodos de diagnóstico ablativos o de resección, y seguimientos citocolposcópicos, que causan costos emocionales a las pacientes y económicos al sistema.

Herramientas de mejoramiento de los diagnósticos morfológicos en citología que permiten una aproximación más precisa encaminada a un manejo específico de los casos de ASC.

En la búsqueda dirigida a mejorar la interpretación de los cambios morfológicos premalignos, se han propuesto biomarcadores que identifican cambios asociados con la transformación neoplásica del epitelio escamoso del cuello uterino, en lugar de los cambios asociados a la infección por Virus del Papiloma Humano. Dentro de ellos encontramos la proteína p16INK4a (p16), regulador del ciclo celular ampliamente validado, y

Ki-67, un marcador de proliferación celular activa. Estudios clínicos que incluyeron más de 32.000 mujeres han demostrado que cuando se usan juntos, la combinación de estos dos biomarcadores es altamente sensible y específica para identificar a aquellas mujeres con más probabilidad de tener realmente una lesión de alto grado (Petry, Schmidt et al. 2011) y se ha propuesto su utilización para facilitar la detección de células anormales dentro de muestras de citología mediante su determinación por medio de técnicas basadas en la inmunocitoquímica.

Los informes publicados sobre estos biomarcadores en las muestras de citologías convencionales han indicado su capacidad de distinción entre los casos de citologías con lesiones de bajo grado y ASC, y aquellos casos con verdadera enfermedad de alto grado del cuello uterino. La utilidad del marcador Ki-67 por inmunocitoquímica ha sido demostrada tanto en muestras de Papanicolaou convencionales como en citologías en base líquida (Brown, Bogers et al. 2012). Sin duda, p16 y Ki-67 son los biomarcadores predictivos más robustos, estables, fuertes y ampliamente disponibles actualmente en el contexto clínico (Baak, Kruse et al. 2006).

Marcador p16ink4a

La proteína p16ink4a, codificada por el gen supresor CDKN2A (MTS1, INK4A) situado en el cromosoma 9p21, es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (cdk) que desacelera el ciclo celular inactivando la función de los complejos cdk4- y cdk6- ciclinas D. Estos complejos regulan el punto de control de la fase G1 del ciclo celular mediante la fosforilación y la subsiguiente inactivación de la proteína del gen Retinoblastoma (pRb), lo cual libera E2F y permite a la célula entrar en la fase S. Se ha demostrado la existencia de una correlación recíproca entre pRb y p16ink4a, razón por la cual existe una fuerte sobreexpresión de p16ink4a tanto en los carcinomas como en las lesiones premalignas del cérvix uterino (Queiroz, Silva et al. 2006).

Las alteraciones celulares causadas por la infección del VPH incluyen la producción de proteínas que alteran los proto-oncogenes llevando a la célula a una división incontrolada. La célula normal utiliza la proteína p16ink4a para mantener en reposo los procesos de división celular; cuando una célula es alterada por el Virus del Papiloma Humano la p16ink4a no es utilizada, por lo que se acumula a nivel intracelular. Por esta razón es un indicador de posibilidad de progresión a cáncer en aquellas células epiteliales cervicales infectadas (Barrios L, Arroyo B et al. 2009).

Su sobreexpresión indica una injerencia temprana de las oncoproteínas virales del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo con las proteínas celulares implicadas en la regulación del ciclo celular. Su detección se hace por medios inmunohistoquímicos comunes, se puede observar al microscopio óptico de luz, y ha mostrado ser muy eficiente en muestras histológicas y citológicas ya que se expresa en prácticamente el 100% de los casos de NIC II, NIC III y carcinoma de células escamosas, pero rara vez se detecta en lesiones benignas o en la mucosa cervical sana. Por esto p16INK4a ha sido propuesto como un biomarcador para lesiones cervicales, a una infección persistente por Virus del Papiloma Humano y alto riesgo de desarrollo de neoplasia (Sano, Oyama et al. 1998; Giarre, Caldeira et al. 2001; Von Knebel Doeberitz 2002; Kalof and Cooper 2006; Ordi, García et al. 2009).

También se ha sugerido que la expresión de p16INK4a puede ayudar a identificar lesiones cervicales de bajo grado que están asociadas con los tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y, por lo tanto, tienen mayor probabilidad de progresión a displasia de alto grado o carcinoma (Barrios, Benedetti et al. 2012). Otros estudios han revelado que el marcador p16ink4a es útil en diferenciar células con discariosis (núcleos anormales en células escamosas) causadas por la infección por los tipos 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano (Klaes, Friedrich et al. 2001; Murphy, Ring et al. 2003; Wang, Trunk et al. 2004; Dehn, Torkko et al. 2007).

Los reportes publicados sobre el uso de este biomarcador en extendidos cervicales han demostrado su capacidad para clasificar aquellas citologías anormales al resaltar las células potencialmente anormales en un frotis constituido por células normales y reactivas, a través de un método colorimétrico que enfoca la atención del evaluador hacia las células de interés.

Las células positivas para p16INK4a usualmente muestran tinción de color pardo en el núcleo y el citoplasma, mientras que las células del epitelio cervical normal en general no muestran tinción, con excepción de algunas células atróficas y metaplásicas, por lo que su interpretación requiere correlación con los hallazgos morfológicos como la relación núcleo/citoplasma, el tamaño del núcleo y el aspecto de la cromatina, que se evidencian con la coloración de rutina (Papanicolaou) (Wentzensen, Bergeron et al. 2005).

Marcador Ki-67

El grado de proliferación celular del epitelio displásico se puede visualizar mediante Ki-67, que puede ser detectado en los tejidos de biopsias cervicales y en extendidos citológicos por técnicas de inmunohistoquímica e inmunocitoquímica. Usa un anticuerpo monoclonal que identifica un antígeno nuclear presente en las células durante las fases proliferativas del ciclo celular (G1, S, G2 y M), la función de la proteína Ki-67 es permitir el avance de cada una de las fases proliferativas del ciclo celular. (Sabath and Graur 2010).

Dado que la infección por Virus del Papiloma Humano conlleva a proliferación celular incrementada en los tejidos infectados, el aumento en la tinción de Ki-67 puede ser un indicador de esta infección. La utilidad del Ki-67 en inmunocitoquímica ha sido demostrada tanto en extendidos citológicos convencionales como en citología en base líquida. En el epitelio escamoso de la mucosa cervical normal la expresión del Ki-67 se

limita al estrato basal y parabasal, sin embargo, en las NIC III y carcinoma se extiende a través de todo el epitelio y el número de células positivas se incrementa mostrando una correlación directa con la severidad de la lesión (Brown, Bogers et al. 2012).

En la interpretación del Ki-67, se debe tener en cuenta que también será positivo en lesiones proliferativas y reactivas no neoplásicas, por lo que no permite determinar que una lesión es benigna o maligna (Sabath and Graur 2010) y requiere correlacionar con los hallazgos morfológicos.

Eficiencia de los marcadores p16 y Ki-67 en la detección de lesiones de alto grado en casos de citologías diagnosticadas con ASC

Muchos autores han descrito la aplicación exitosa de la inmunocitoquímica para p16 en extendidos de citología en base líquida (Saiki, Buggawan et al. 1986; Bibbo, Klump et al. 2002; Murphy, Ring et al. 2003) y convencional (Pientong, Ekalaksananan et al. 2004) con buena concordancia entre p16 y los resultados de los extendidos (Duncan, Jacob et al. 2008). Esta tinción puede ayudar a evitar ambigüedades en la interpretación de las muestras de citología y facilitar un diagnóstico más rápido (Trunk, Dallenbach-Hellweg et al. 2004).

En las pacientes con ASC-US y Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, Ki-67 demostró una sensibilidad de 96% y especificidad de 67%, un 49% de valor predictivo positivo y 98% de valor predictivo negativo y sensibilidad de 98% para la detección de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (Brown, Bogers et al. 2012).

Aunque la eficiencia de los marcadores p16 y Ki-67 por separado ha sido ampliamente descrita, su interpretación está asociada a los cambios morfológicos, los cuales pueden estar sujetos a variabilidad inter-observador.

Aunque fisiológicamente estos dos marcadores deben excluirse mutuamente en células normales, en los casos con desregulación del ciclo celular, como ocurre en las lesiones intraepiteliales de alto grado y el cáncer, pueden coexpresarse e identificarse en extendidos citológicos, independiente de los parámetros morfológicos tradicionales; de esta forma la identificación de células con reactividad a la tinción doble (p16/Ki-67) puede usarse como indicador de la presencia de una lesión de alto grado (NIC II-III). Esta detección basada en un método colorimétrico se interpreta como positiva cuando una o más células epiteliales cervicales muestran dentro de ellas mismas las dos tinciones en forma simultánea: rojo nuclear y pardo oscuro citoplasmático, indicando positividad para Ki-67 y p16 respectivamente (Schmidt, Bergeron et al. 2011).

Esta inmunotinción doble con p16/Ki-67, permite el reconocimiento de células anormales, demostrando proliferación celular mediante el marcador Ki-67, en las células con el ciclo celular alterado por el Virus del Papiloma Humano, evidenciado por la positividad al marcador p16, simultáneamente.

Estudios clínicos con más de 32.000 mujeres han demostrado que cuando se usan juntos, la combinación de estos dos biomarcadores es altamente sensible y específica para identificar aquellas mujeres con más probabilidad de tener realmente una lesión de alto grado (Petry, Schmidt et al. 2011).

La positividad de la tinción dual p16/Ki-67 aumenta con el grado histológico de la lesión, va de 26.8% con biopsia de cérvix normal, 46.5% en NIC I, 82.8% en NIC II y 92.8% en NIC III (Wentzensen, Bergeron et al. 2005).

Herramientas moleculares de detección de Virus del Papiloma Humano, de utilidad en el manejo de los casos con citologías categorizadas como ASC

Debido a que en la mayoría de los casos el cáncer de cérvix es causado por la infección persistente con un Virus del Papiloma Humano de alto riesgo, las pruebas que detectan su presencia se han incorporado en el manejo de los resultados de citología categorizados como ASC-US.

Se ha demostrado que las pacientes con ASC-US negativas para Virus del Papiloma Humano de alto riesgo tienen un riesgo bajo de tener una lesión intraepitelial de alto grado (2003). Sin embargo, a pesar de la alta sensibilidad para la detección de lesión de alto grado dentro del grupo de casos con ASC-US, las pruebas moleculares que detectan la presencia del virus tienen limitaciones especialmente en términos de especificidad, debido a que la mayoría muestran positividad para VPH de alto riesgo, sin una lesión de alto grado subyacente. Además, dada la alta prevalencia de la infección, sobre todo en pacientes jóvenes, la efectividad de la clasificación de los casos basados en las pruebas de Virus del Papiloma Humano es variable dependiendo de la edad y otros factores (Denton, Bergeron et al. 2010).

La identificación de la infección persistente ha sido objeto de los estudios moleculares de detección del ADN del Virus del Papiloma Humano, debido a que tiene mayor probabilidad de llevar a cambios celulares que produzcan lesiones preinvasoras o invasoras del cérvix (Burger, Kornor et al. 2011). Hasta ahora la detección del VPH se ha enfocado principalmente en el ADN, sin embargo, la mayoría de estas infecciones son no transformantes lo que lleva a poca especificidad y bajo valor predictivo positivo de estas pruebas.

Las oncoproteínas virales E6/E7 son la principal causa de transformación maligna de la célula. Su sobrerregulación implica integración del Virus del Papiloma Humano en el genoma, que desencadena la desregulación del ciclo celular por degradación de p53 y pRb que conlleva al cáncer cervical. Por esto el potencial oncogénico de los genotipos de alto riesgo del Virus del Papiloma Humano reside en su habilidad para expresar estos oncogenes y su detección puede ser útil para evaluar el riesgo de desarrollar displasia severa o carcinoma (Molden, Kraus et al. 2007, Coquillard, Palao et al. 2011).

Varios estudios publicados que evalúan la sensibilidad y especificidad de las pruebas de ADN del Virus del Papiloma Humano y los marcadores descritos en los casos de ASC-US, han mostrado que el uso del p16 solo, comparado con las pruebas de detección de ADN del Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (Captura híbrida 2), tuvo una sensibilidad similar o algo menor pero especificidad sustancialmente mayor, sin embargo dichos estudios no fueron diseñados para demostrar diferencias estadísticamente significativas en las tasas de sensibilidad y carecen de un control clínico apropiado para analizar la ganancia de especificidad del p16 (Denton, Bergeron et al. 2010).

Métodos

Se llevó a cabo un estudio prospectivo, de prueba diagnóstica. Se incluyeron todas las pacientes, mayores de edad que aceptaron participar del estudio, remitidas por sus médicos tratantes a la consulta de colposcopia de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, de la ciudad de Cartagena, con diagnóstico citológico de ASC, durante un período de dieciocho meses.

Se determinó en sus extendidos citológicos por métodos de inmunocitoquímica la presencia simultánea de los marcadores p16/Ki-67. Fueron

excluidas las pacientes con antecedente de neoplasia intraepitelial o cáncer de cérvix, embarazadas o con antecedentes de procedimientos ablativos del cuello uterino.

Detección de marcadores p16/Ki-67 en tinción doble simultánea por inmunocitoquímica

La técnica e interpretación de la inmunocitoquímica fue aplicada sobre los preparados citológicos de muestras obtenidas del cuello uterino de las pacientes incluidas en el estudio, tomados antes de la colposcopia.

Las muestras citológicas obtenidas del cuello uterino fueron conservadas en PreservCyt y procesadas en un ThinPrep 2000 slide processor (Hologic) para obtener un preparado citológico que fue sometido a inmunocitoquímica con CINtec Plus Kit (Roche mtm laboratories AG) Este estuche comercial contiene un coctel de anticuerpos primarios listos para usar, compuestos por un anticuerpo monoclonal de ratón (clon E6H4) contra la proteína p16ink4a humana (p16) y un anticuerpo monoclonal de conejo (clon 274-11AC3) contra la proteína Ki-67 humana, luego se aplicaron reactivos de detección secundarios basados en peroxidasa con la utilización de diaminobenzidina y fosfatasa alcalina, como cromógenos, que permiten la aparición de los colores rojo y café, asociados a la presencia de Ki-67 y p16 respectivamente. Se utilizó hematoxilina acuosa como coloración de contraste y se procedió al montaje en dos pasos que incluyeron: primero un medio de montaje acuoso seguido por un medio de montaje permanente de las láminas con colocación de cubreobjetos. Se evaluó la celularidad del preparado según los criterios de Bethesda 2001.

La inmunocitoquímica en el preparado citológico fue interpretada por dos patólogos investigadores entrenados quienes no tuvieron acceso a los resultados de la colposcopia, la biopsia, ni de las pruebas moleculares.

Los extendidos fueron observados bajo el microscopio óptico de luz, omitiendo el Sistema Bethesda para la clasificación de la citología, en búsqueda de la inmunorreactividad para los dos marcadores evidenciada por la presencia de una o más células epiteliales cervicales con inmunotinción citoplasmática color marrón del p16 y el rojo nuclear del Ki-67 (Figura 20).

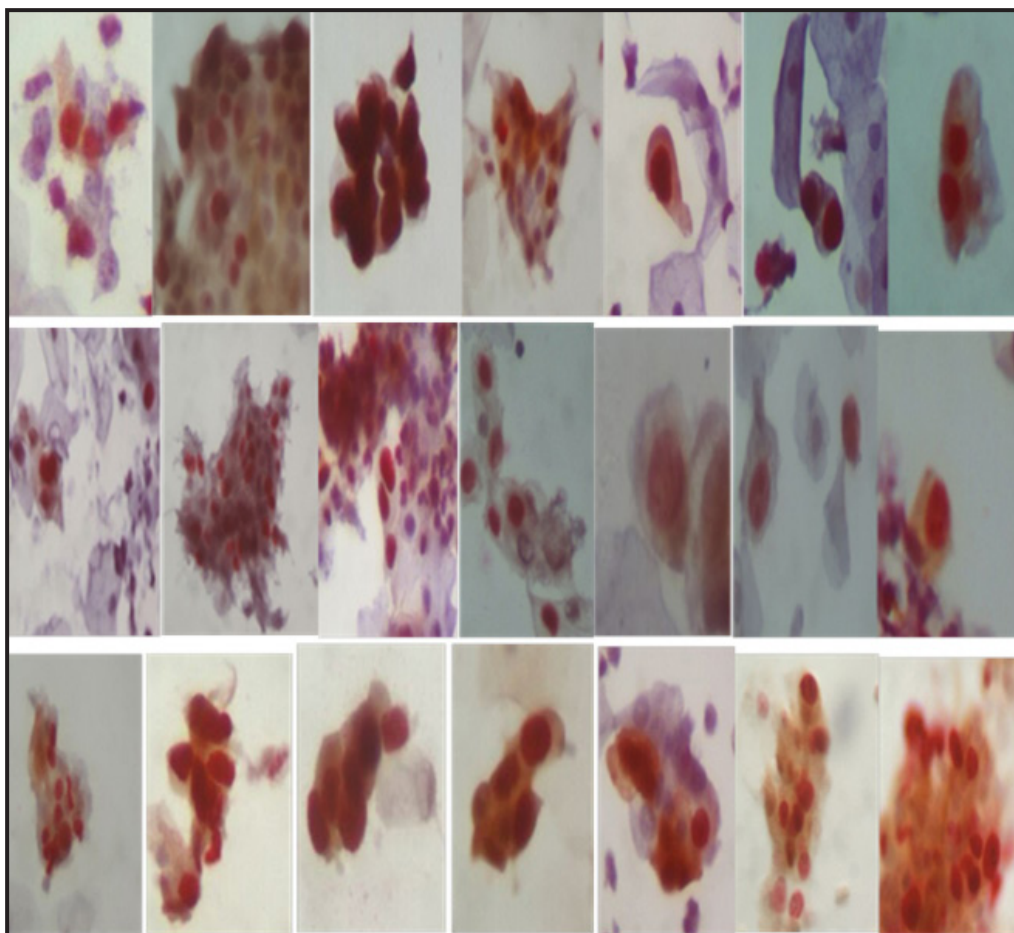


Figura 20. Extendidos citológicos con células positivas para la tinción dual p16/Ki-67. Fotografías microscópicas propias de los autores, tomadas en el Laboratorio de Histopatología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Inmunocitoquímica, p16/Ki-67., 40X.

Cuando se encontró la doble tinción en una o más células los extendidos se consideraron positivos para Lesión Intraepitelial Escamosa de alto grado o más independientes de los cambios morfológicos. Cuando no se observó la doble tinción en ninguna célula se consideraron negativos. Los casos dudosos fueron revisados en consenso.

Diagnóstico colposcópico e histológico (*Gold Standard*)

El reporte de la colposcopia contó con los siguientes criterios:

- Satisfactoria
- Insatisfactoria
- Negativa o normal
- Positiva o anormal

Incluyó también una descripción de los diferentes hallazgos colposcópicos, localización, extensión, causas por las cuales la colposcopia es insatisfactoria, descripción de los cambios inflamatorios y en caso de colposcopia anormal, indicación de los diferentes cambios menores, mayores, y los relacionados con la presencia de lesiones virales. Finalmente, se hizo una impresión diagnóstica y se señalaron los sitios de donde fueron tomadas las biopsias en los casos de colposcopia anormal, y cuando el colposcopista lo consideró necesario se obtuvieron biopsias y/o LEC.

Las muestras fueron remitidas al laboratorio de patología, para el estudio histológico de rutina, según los protocolos de la Norma Técnica para la Detección Temprana del Cáncer de Cuello Uterino del Ministerio de Salud. Los análisis histológicos fueron realizados por los patólogos asignados en la Unidad de Patología Cervical de la Clínica Maternidad Rafael Calvo, conociendo el resultado de la citología previa y el diagnóstico colposcópico. En caso de diagnóstico de lesión de alto grado (NIC 2 o +) en la biopsia o LEC, se adicionaron también los resultados del estudio de espécimen de resección (cono).

Resultados

En total 121 mujeres con diagnóstico de ASC-US en edades comprendidas entre 18 y 82 años (media=38,6) fueron elegibles para ser incluidas en el estudio; a todas se les practicó colposcopia y se les tomó muestra de extendido citológico del cérvix para inmunocitoquímica con p16/Ki-67.

Tuvieron estudio histológico 90 mujeres (75%). El estudio histológico consistió en 62 biopsias (68,9%) y 28 legrados endocervicales (31,1%). Los casos con colposcopia satisfactoria negativa fueron considerados negativos para lesiones intraepiteliales o malignas. Una muestra fue excluida del análisis debido a material insuficiente en la citología, y otra por una colposcopia insatisfactoria y legrado endocervical que resultó inadecuado; por lo tanto, un total de 120 muestras contaron con tinción dual pero solo 119 con diagnóstico final.

Hubo 17 casos de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (17,7%). No se encontró ningún caso de cáncer invasor. La Tabla 23 muestra la positividad de la tinción dual en relación al diagnóstico final. En siete lesiones de alto grado diagnosticadas por biopsia con H&E, la tinción con p16 en tejido fue negativa y de estas cinco mostraron tinción dual negativa. La Tabla 24 muestra en detalle la distribución de las tres categorías diagnósticas de acuerdo a la expresión de la doble tinción. Se observa que la positividad de la doble tinción aumenta en relación al incremento de la severidad de la lesión.

En los estudios histológicos diagnosticados como lesión de bajo grado con tinción de rutina, el estudio con p16 fue negativo en todos los casos, mientras que dos citologías fueron positivas para la doble tinción. En los 27 casos con diagnóstico histológico negativo para lesión intraepitelial o maligna, el p16 en las biopsias fue negativo así mismo la tinción dual

en los preparados citológicos. De los 30 casos que no tuvieron estudio histológico, hubo siete resultados positivos a la doble tinción en la citología.

Tabla 23. Resultado de tinción dual con p16/Ki-67 y resultado del diagnóstico final (colposcopia y/o biopsia), en mujeres de todas las edades con citología ASC-US

Diagnóstico final LIE-AG (≥ NICII)			
TD p16/Ki-67	Negativo n (%)	Positivo n (%)	Total
Negativa	93 (91%)	8 (47%)	101(84.87%)
Positiva	9 (9%)	9 (53%)	18(15.12%)
Total	102 (85.7%)	17 (14,28%)	119 (100%)

Abreviatura:TD: tinción dual. LIE-AG: Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.

Tabla 24. Porcentaje de resultados positivos para p16/Ki-67 en cada categoría de diagnóstico final

Tinción dual p16/Ki-67						
Diagnóstico final	Negativa	%	Positiva	%	Total	Valor p
LIE-AG	8	47,1	9	52,9	17	
LIE-BG	42	95,5	2	4,5	44	0,000
NEGATIVO	51	87,9	7	12,1	58	
Total	101	84,9	18	15,1	119	

Abreviaturas: LIE-AG Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado. LIE-BG Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.

Los resultados fueron estratificados en dos categorías ≥ 30 años y < 30 años, (Tabla 25), de acuerdo a la edad de corte utilizada para el cribado primario a base de prueba de ADN de Virus del Papiloma Humano (30 y más años) (Wentzensen et al, 2012). La positividad de la doble tinción fue ligeramente mayor en las ≥ 30 años (16%), mientras en las menores de 30 años fue 13,1%. En ambas categorías la positividad estuvo de acuerdo con el diagnóstico final de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado en la mitad de los casos con proporción semejante en lesiones de bajo grado, lesiones benignas y pacientes sin lesión evidente a la colposcopia que se categorizaron como negativas. Es interesante el hallazgo de 10% de positividad en mujeres ≥ 30 años que no tuvieron diagnóstico final de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado contra 2% de positividad para la doble inmunotinción, en este mismo parámetro, en mujeres menores de 30 años.

Se analizaron las características de rendimiento clínico de p16/Ki-67 para la detección de \geq NIC II en toda la población de estudio y estratificadas por edad (Tabla 26). En general la positividad para p16/Ki-67 fue del 15,2 %, lo que indica que la remisión a colposcopia se habría reducido a este porcentaje si la prueba p16/ Ki-67 fuera utilizada como una prueba de la clasificación adicional en esta población. La sensibilidad y especificidad para la detección de \geq NIC II fue 53% y 91,2% para toda la población referida a colposcopia por un resultado de citología ASC-US en instituciones externas.

El riesgo absoluto de \geq NIC2 entre las mujeres p16/Ki-67 negativas fue del 7,9 % (VPN). Para un diagnóstico final \geq NIC II, p16/Ki-67 tuvo una sensibilidad baja en relación a las pruebas de ADN de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo, pero una mayor especificidad y desempeño clínico (VPP) sobre todo en mujeres menores de 30 años.

Tabla 25. Resultados de tinción dual p16/Ki-67 contrastados con diagnóstico final en mujeres mayores y menores de 30 años de edad

Diagnóstico final (LIE-AG)				
Edad	TD p16/Ki-67	Negativo	Positivo	Total
≥ 30 años	Negativo	63	5	68
	Positivo	7	6	13
<30 años	Negativo	30	3	33
	Positivo	2	3	5

Abreviaturas: LIE-AG Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, TD Tinción dual.

Tabla 26. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la inmunotinción dual p16/Ki-67 para detectar LIE-AG en todas las mujeres y en mujeres mayores y menores de 30 años

Todas las mujeres (n=119)		<30 años (n=38)		≥ 30 años (n=81)	
Sensibilidad	52,9%	Sensibilidad	50,0%	Sensibilidad	54,5%
Especificidad	91,2%	Especificidad	93,8%	Especificidad	90,0%
VPP	50,0%	VPP	60,0%	VPP	46,2%
VPN	92,1%	VPN	90,9%	VPN	92,6%

Abreviatura: VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo

Discusión

El reconocimiento del Virus del Papiloma Humano como factor necesario, pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino ha dado lugar a un cambio de paradigma en los programas de prevención del cáncer cervical. Las pruebas de ADN del virus cada vez están siendo más consideradas para la detección primaria del cáncer de cuello de

útero. Mientras que dicha prueba es muy sensible para la detección de lesiones precancerosas del cuello uterino, lo que proporciona gran seguridad de no desarrollo de cáncer de cuello uterino en los siguientes 5-10 años, después de una prueba negativa, carece de especificidad y no puede discriminar entre infecciones transitorias comunes y lesiones verdaderamente precancerosas asociadas a infección persistente (Schiffman, Wentzensen, 2010).

Recientemente, se ha desarrollado una prueba que combina la tinción para p16 con la tinción para el marcador de proliferación celular Ki-67 en preparados citológicos, la coexpresión de p16 y Ki-67 en la misma célula indica la transformación relacionada con el Virus de Papiloma Humano de alto riesgo y además obvia la necesidad de una interpretación morfológica. La combinación de estos dos biomarcadores ha mostrado una fuerte correlación entre su positividad, mediante pruebas inmunocitoquímicas y la presencia de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado del cuello uterino (Ordi, Sagasta et al. 2014), la cual tiene un riesgo real de progresar a cáncer.

La mayoría de estudios publicados sobre el uso de la doble tinción en citología para clasificación en resultados anormales de citología de referencia, tales como ASC-US y Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, han sido evaluaciones retrospectivas. Recientemente se han publicado dos estudios prospectivos con muestra tomada en colposcopia, en mujeres con prueba de Virus del Papiloma Humano positiva o resultados anormales en la citología (Ordi, Sagasta et al. 2014) (Bergeron, Ikenberg et al. 2015), así mismo sobre el alto nivel de reproducibilidad para la interpretación de la tinción dual en preparaciones citológicas (Uijterwaal et al. 2015).

Se llevó a cabo una evaluación de p16/Ki-67 en citología, en una población de mujeres referidas a colposcopia en un centro de referencia para el

programa de control de cáncer cervical en Cartagena, en una población de estrato socioeconómico bajo, afiliada a régimen subsidiado de salud, que es la población con mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical. Se encontró que p16/Ki-67 fue positivo en 15,2 % de todas las mujeres remitidas por resultado de citología externa de ASC-US, incluidas en el estudio, con una sensibilidad del 52.9 % para \geq NIC II. La positividad y las estimaciones de sensibilidad en nuestro estudio fueron menores a lo que se ha informado en estudios anteriores, patrocinados por la industria e independientes, utilizando p16/Ki-67. (Schmidt, Bergeron et al. 2011; Petry, Schmidt et al. 2011; Wentzensen, Schwartz et al. 2012).

La positividad y negatividad de p16/Ki-67 en las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado reflejaría la heterogeneidad de estas y detecta de mejor manera el subgrupo con más alto riesgo de invasión. Como no hubo cáncer en nuestro estudio, para verificar la positividad en este, no podemos afirmar que sea seguro no remitir a colposcopia las mujeres negativas a p16/Ki-67.

En este estudio, todas las mujeres con un resultado de citología ASC-US de referencia, se evaluaron mediante colposcopia y biopsia, si estaba clínicamente indicado. Para estas mujeres, p16/Ki-67 alcanzó una significativamente mejor especificidad que las reportadas para las pruebas de ADN de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (Denton, Bergeron et al. 2010). La especificidad mayor de 90% en todas (mayores y menores de 30 años) superó los valores publicados en otros estudios sobre esta doble tinción (Wentzensen, Schwartz et al., 2012; Schmidt, Bergeron et al. 2011; Bergeron, Ikenberg et al., 2015; Ordi, Sagasta et al. 2014; Yu et al., 2016; Wright et al. 2017).

En el estudio PALMS hubo cierta variabilidad observada al examinar las estimaciones de sensibilidad para casos de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajoo Grado en citología, dependientes de si se usó

citología en base líquida por método ThinPrep o SurePath, pero como el número de casos con enfermedad fue cada vez más pequeño para los subgrupos de casos de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado con los diferentes métodos de citología, no arrojó una conclusión definitiva con respecto a un posible efecto del método de la citología, de los medios de preservación o la preparación de las láminas en el desempeño de p16/Ki-67 en la clasificación de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (Ikenberg, Bergeron et al. 2013). Nosotros no hicimos este análisis, aunque contamos con muestras en ambos métodos de citología en base líquida.

Esto nos permite analizar el rendimiento de p16/Ki-67 para la clasificación de las pacientes de esta categoría citológica, y proponer esta herramienta como una posible alternativa en la práctica clínica para la remisión a colposcopia.

Los resultados apoyan que la tinción dual p16/Ki-67 puede ser una opción viable para la clasificación citológica, sí se demuestra su costo efectividad, aunque no se buscó p16/Ki-67 en la muestra de citología de referencia, para simular cómo sería la remisión a colposcopia contando con esta tinción, este estudio proporciona datos para una evaluación, en esta categoría, con p16/Ki67.

Uno de los puntos fuertes de este trabajo fue la realización de colposcopia y la toma prospectiva de biopsias de cuello uterino con patrón de oro establecido en las muestras de tejido. Con respecto a las debilidades tenemos varias: la tasa de enfermedad dentro de la cohorte de ASC-US fue alta (17,7%) comparada con lo bastante baja (4,2%) en los estudios de Schiffman (2003) y Bergeron et al (2015), lo que resulta en un número mayor de lo esperado en los casos de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado confirmados por biopsia en la categoría ASC-US afectando de este modo la potencia estadística para la sensibilidad estimada en

esta cohorte. La falta de seguimiento a largo plazo de las pacientes negativas no permite la evaluación precisa del Valor Predictivo Negativo de los resultados de la prueba negativa. Las pacientes negativas a la colposcopia carecen de estudio histológico y sabemos que esta prueba es operador-dependiente y que existen lesiones no visibles en colposcopias negativas satisfactorias, por lo que algunas guías de manejo sugieren tomar biopsias de la zona de transformación cuando no hay lesión visible, pero la opinión del consenso es observar siguiendo con citología cada seis meses hasta obtener tres negativas (Bentley, 2012; Borré et al., 2010). En un estudio realizado en los Países Bajos se ha mostrado un muy alto VPN a largo plazo en mujeres con citologías con doble tinción negativas y positivas al Virus del Papiloma Humano con resultados previos de citología ASC-US o Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (Uijterwaal et al., 2014).

Conclusiones

Los programas de detección de cáncer cervical en todo el mundo están pasando de la citología cervical a la prueba de detección de ADN del Virus de Papiloma Humano, esta prueba ofrece altos valores de sensibilidad y valor predictivo negativo, pero su especificidad para las lesiones precancerosas del cuello uterino es limitada. Por lo tanto, se necesitan más marcadores secundarios específicos de la enfermedad, tales como p16/Ki-67, para decidir entre los resultados positivos de la tamización quiénes requieren seguimiento y tratamiento.

En una población de mujeres referidas a colposcopia en una institución de segundo nivel de complejidad en Cartagena, con una excelente comprobación de la enfermedad, se muestra que la tinción inmunocitoquímica p16/Ki-67 tiene una sensibilidad comparable, y significativamente mayor especificidad que las pruebas de ADN del Virus del Papiloma Humano. Se demuestra que la tinción dual p16/Ki-67 se comporta mejor

en la detección de lesiones premalignas con mayor riesgo de progresión a cáncer sobre todo en mujeres menores de 30 años, y entre las mujeres de 30 años y mayores, la población objetivo para la tamización con prueba de Virus del Papiloma Humano, se observó una mayor especificidad siendo una prueba de utilidad en la clasificación del riesgo y la necesidad de remitir a colposcopia.

Referencias

(1989). "The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop." *JAMA* 262(7): 931-934.

(1993). "The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: revised after the second National Cancer Institute Workshop, April 29-30, 1991." *Acta Cytol* 37(2): 115-124.

(2003). "Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance." *Am J Obstet Gynecol* 188(6): 1383-1392.

Baak, J. P., A. J. Kruse, S. J. Robboy, E. A. Janssen, B. van Diermen and I. Skaland (2006). "Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with molecular biomarkers." *J Clin Pathol* 59(10): 1017-1028.

Barcelos, A. C., M. A. Michelin, S. J. Adad and E. F. Murta (2011). "Atypical squamous cells of undetermined significance: Bethesda classification and association with Human Papillomavirus." *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011: 904674.

Barrios L, Arroyo B, Álvarez A, Borre O, Arzuza O, Villalba V and A. L. (2009). "P16ink4a en mujeres con LIEs de Cartagena de indias." *Revista latinoamericana de patología* 57(4).

Barrios L, Benedetti P and Contreras E (2012). "p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I): serie de casos." *Rev. chil. obstet. ginecol.* 77(2): 106-110.

Baseman, J. G. and L. A. Koutsky (2005). "The epidemiology of human papillomavirus infections." *J Clin Virol* 32 Suppl 1: S16-24.

Bentley J; Executive council of the society of canadian colposcopists; special contributors. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(12):1188-1202. doi:10.1016/S1701-2163(16)35468-8

Bergeron C, Ikenberg H, Sideri M, Denton K, Bogers J, Schmidt D, Alameda F, Keller T, Rehm S, Ridder R, Prospective evaluation of p16/Ki-67 dual-stained cytology for managing women with abnormal Papanicolaou cytology: PALMS study results, PALMS Study Group. *Cancer Cytopathol.* 2015 Jun; 123(6):373-81.

Bibbo, M., W. J. Klump, J. DeCecco and A. J. Kovatich (2002). "Procedure for immunocytochemical detection of P16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens." *Acta Cytol* 46(1): 25-29.

Borré Arrieta, O., Barrios García, L., Pérez Olivo, J. L., & Rivero Rasgos, A. E. Legrado y cepillado endocervical durante la evaluación colposcópica en pacientes con citología anormal y colposcopia satisfactoria negativa. *Revista Ciencias Biomédicas*, 1(2), 155–161. <https://doi.org/10.32997/rcb-2010-3082>

Bosch, F. X., A. Lorincz, N. Munoz, C. J. Meijer and K. V. Shah (2002). "The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer." *J Clin Pathol* 55(4): 244-265.

Brown, C. A., J. Bogers, S. Sahebali, C. E. Depuydt, F. De Prins and D. P. Malinowski (2012). "Role of protein biomarkers in the detection of high-grade disease in cervical cancer screening programs." *J Oncol* 2012: 289315.

Burger, E. A., H. Kornor, M. Klemp, V. Lauvrak and I. S. Kristiansen (2011). "HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review." *Gynecol Oncol* 120(3): 430-438.

Coquillard, G., B. Palao and B. K. Patterson (2011). "Quantification of intracellular HPV E6/E7 mRNA expression increases the specificity and positive predictive value of cervical cancer screening compared to HPV DNA." *Gynecol Oncol* 120(1): 89-93.

Davey, D. D., S. Naryshkin, M. L. Nielsen and T. S. Kline (1994). "Atypical squamous cells of undetermined significance: interlaboratory comparison and quality assurance monitors." *Diagn Cytopathol* 11(4): 390-396.

Dehn, D., K. C. Torkko and K. R. Shroyer (2007). "Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma." *Cancer* 111(1): 1-14.

Denton, K. J., C. Bergeron, P. Klement, M. J. Trunk, T. Keller and R. Ridder (2010). "The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results." *Am J Clin Pathol* 134(1): 12-21.

Duncan, L., S. Jacob and E. Hubbard (2008). "Evaluation of p16INK4a as a diagnostic tool in the triage of Pap smears demonstrating atypical squamous cells of undetermined significance." *Cancer* 114(1): 34-48.

Gerber, S., P. De Grandi, P. Petignat, A. Mihaescu and J. F. Delaloye (2001). "Colposcopic evaluation after a repeat atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) smear." *Int J Gynaecol Obstet* 75(3): 251-255.

Giarre, M., S. Caldeira, I. Malanchi, F. Ciccolini, M. J. Leao and M. Tommasino (2001). "Induction of pRb degradation by the human papillomavirus type 16 E7 protein is essential to efficiently overcome p16INK4a-imposed G1 cell cycle Arrest." *J Virol* 75(10): 4705-4712.

International Agency for Research on Cancer (2007). *Human papillomaviruses IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 90.* Lyon, France.

Kalof, A. N. and K. Cooper (2006). "p16INK4a immunoexpression: surrogate marker of high-risk HPV and high-grade cervical intraepithelial neoplasia." *Adv Anat Pathol* 13(4): 190-194.

Klaes, R., T. Friedrich, D. Spitkovsky, R. Ridder, W. Rudy, U. Petry, G. Dallenbach-Hellweg, D. Schmidt and M. von Knebel Doeberitz (2001). "Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri." *Int J Cancer* 92(2): 276-284.

Li Y, Liu J, Gong L, Sun X, Long W. Combining HPV DNA load with p16/Ki-67 staining to detect cervical precancerous lesions and predict the progression of CIN1-2 lesions. *Virology*. 2019;16(1):117. Published 2019 Oct 16. doi:10.1186/s12985-019-1225-6

Molden, T., I. Kraus, H. Skomedal, T. Nordstrom and F. Karlsen (2007). "PreTect HPV-Proofer: real-time detection and typing of E6/E7 mRNA from carcinogenic human papillomaviruses." *J Virol Methods* 142(1-2): 204-212.

Muñoz, N. (2000). "Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence." *J Clin Virol* 19(1-2): 1-5.

Muñoz, N., F. X. Bosch, S. de Sanjose, R. Herrero, X. Castellsague, K. V. Shah, P. J. Snijders and C. J. Meijer (2003). "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer." *N Engl J Med* 348(6): 518-527.

Murphy, N., M. Ring, A. G. Killalea, V. Uhlmann, M. O'Donovan, F. Mulcahy, M. Turner, E. McGuinness, M. Griffin, C. Martin, O. Sheils and J. J. O'Leary (2003). "p16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears." *J Clin Pathol* 56(1): 56-63.

Ordi, J., S. Garcia, M. del Pino, S. Landolfi, I. Alonso, L. Quinto and A. Torne (2009). "p16 INK4a immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV-positive women." *Int J Gynecol Pathol* 28(1): 90-97.

Petry, K. U., D. Schmidt, S. Scherbring, A. Luyten, A. Reinecke-Luthge, C. Bergeron, F. Kommos, T. Loning, J. Ordi, S. Regauer and R. Ridder (2011). "Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology." *Gynecol Oncol* 121(3): 505-509.

Pientong, C., T. Ekalaksananan, B. Kongyingyoes, O. Kritpetcharat, U. Swadpanich, P. Pengsa and P. Yuenyao (2004). "Immunocytochemical staining of p16INK4a protein from conventional Pap test and its association with human papillomavirus infection." *Diagn Cytopathol* 31(4): 235-242.

Queiroz, C., T. C. Silva, V. A. Alves, L. L. Villa, M. C. Costa, A. G. Travassos, J. B. Filho, E. Studart, T. Cheto and L. A. de Freitas (2006). "P16(INK4a)

expression as a potential prognostic marker in cervical pre-neoplastic and neoplastic lesions." *Pathol Res Pract* 202(2): 77-83.

Sabath, N. and D. Graur (2010). "Detection of functional overlapping genes: simulation and case studies." *J Mol Evol* 71(4): 308-316.

Saiki, R. K., T. L. Bugawan, G. T. Horn, K. B. Mullis and H. A. Erlich (1986). "Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes." *Nature* 324(6093): 163-166.

Sano, T., T. Oyama, K. Kashiwabara, T. Fukuda and T. Nakajima (1998). "Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions." *Am J Pathol* 153(6): 1741-1748.

Schmidt, D., C. Bergeron, K. J. Denton and R. Ridder (2011). "p16/ki-67 dual-stain cytology in the triage of ASCUS and LSIL papanicolaou cytology: results from the European equivocal or mildly abnormal Papanicolaou cytology study." *Cancer Cytopathol* 119(3): 158-166.

Solomon, D., D. Davey, R. Kurman, A. Moriarty, D. O'Connor, M. Prey, S. Raab, M. Sherman, D. Wilbur, T. Wright, Jr. and N. Young (2002). "The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology." *JAMA* 287(16): 2114-2119.

Trunk, M. J., G. Dallenbach-Hellweg, R. Ridder, K. U. Petry, H. Ikenberg, V. Schneider and M. von Knebel Doeberitz (2004). "Morphologic characteristics of p16INK4a-positive cells in cervical cytology samples." *Acta Cytol* 48(6): 771-782.

Uijterwaal MH, Witte BI, Van Kemenade FJ, Rijkaart D, Ridder R, Berkhof J. et al. Triage of borderline/mild dyskaryotic Pap cytology with p16/Ki-67 dual-stained cytology testing: cross-sectional and longitudinal outcome study. *Br J Cancer*. 2014;110:1579-86

von Knebel Doeberitz, M. (2002). "New markers for cervical dysplasia to visualise the genomic chaos created by aberrant oncogenic papillomavirus infections." *Eur J Cancer* 38(17): 2229-2242.

Walboomers, J. M., M. V. Jacobs, M. M. Manos, F. X. Bosch, J. A. Kummer, K. V. Shah, P. J. Snijders, J. Peto, C. J. Meijer and N. Munoz (1999). "Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide." *J Pathol* 189(1): 12-19.

Wang, S. S., M. Trunk, M. Schiffman, R. Herrero, M. E. Sherman, R. D. Burk, A. Hildesheim, M. C. Bratti, T. Wright, A. C. Rodriguez, S. Chen, A. Reichert, C. von Knebel Doeberitz, R. Ridder and M. von Knebel Doeberitz (2004). "Validation of p16INK4a as a marker of oncogenic human papillomavirus infection in cervical biopsies from a population-based cohort in Costa Rica." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(8): 1355-1360.

Wright TC Jr, Behrens CM, Ranger-Moore J, Rehm S, Sharma A, Stoler MH. et al. Triaging HPV-positive women with p16/Ki-67 dual-stained cytology: Results from a sub-study nested into the ATHENA trial. *Gynecol Oncol*. 2017;144:51–6

Wentzensen, N., C. Bergeron, F. Cas, D. Eschenbach, S. Vinokurova and M. von Knebel Doeberitz (2005). "Evaluation of a nuclear score for p16INK4a-stained cervical squamous cells in liquid-based cytology samples." *Cancer* 105(6): 461-467.

Yarandi, F., N. Izadi Mood, F. Mirashrafi and Z. Eftekhar (2004). "Colposcopic and histologic findings in women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 44(6): 514-516.

Yu LL, Chen W, Lei XQ, Qin Y, Wu ZN, Pan QJ. et al. Evaluation of p16/Ki-67 dual staining in detection of cervical precancer and cancers: a multicenter study in China. *Oncotarget*. 2016;7:21181–9.

Capítulo 10.

DetECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO: EXPERIENCIA DEL MANEJO DE UN PROGRAMA EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN LA REGIÓN CARIBE COLOMBIANA

Katherine Redondo D., Jannik Ramírez A., César Redondo B.

Conceptualización

La carcinogénesis del cuello uterino se puede definir como un complejo mecanismo de división celular no controlada, que involucra la integración del Virus del Papiloma Humano junto con otros cambios celulares y factores epigenéticos (Chee K, 2019). Esto lleva a pensar que, al ser una enfermedad asociada a un agente externo, en este caso viral, adquirido a través de una transmisión sexual, pudiese ser una enfermedad prevenible. Las técnicas más comunes recomendadas por la OMS para el cribado y diagnóstico precoz de esta enfermedad son la prueba de Papanicolaou y la genotipificación del Virus del Papiloma Humano (Chee K, 2019; Kurt G, 2019). Sin embargo, en la actualidad, a pesar de tener una imagen relativamente clara de los algoritmos de historia natural, propiedades oncogénicas, detección y prevención de la infección por Virus del Papiloma Humano, las tasas de infección continúan persistiendo, especialmente en los países en desarrollo, donde la incidencia y prevalencia del cáncer de cuello uterino siguen siendo altas (Chee K, 2019).

Esto se debe a diferentes razones, que incluyen un bajo nivel socioeconómico, falta de conciencia de la población y programas de detección

y vacunación implementados inadecuadamente (Kurt et al. 2019). Los programas que poseen una red de servicios estructurada, acceso a la tamización, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, acciones de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, impactan positivamente la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad (Kurt et al. 2019).

Existen ejemplos de programas organizados para detección temprana de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras en países de altos ingresos como el Reino Unido, Australia, Canadá, Finlandia, Países Bajos y Singapur. Por otro lado, los países de Europa del Este tienen una oportunidad de detección y una cobertura de inmunización más baja y muestran altas tasas de incidencia y mortalidad por esta neoplasia. En la mayoría de los países de Asia Central, la región del Cáucaso, la Federación de Rusia y los países occidentales de la antigua Unión Soviética, el cribado del cáncer de cuello uterino es principalmente oportunista (este modelo ofrece la prueba de cribado a las personas que consultan a los servicios sanitarios) y se caracteriza por pruebas de citología, utilizando tinción de Romanowsky y una cobertura generalmente baja o no reportada (Chee K, 2019; Davis V, 2020; Brousseau EC, 2019).

Por otro lado, también existe un impulso político mundial en el doctor Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS, quien hizo un llamado en 2018 para eliminar el cáncer de cuello uterino como un problema de salud pública. El llamado a la acción del doctor Tedros ha estimulado a la OMS a convocar consultas de expertos y desarrollar una definición consensuada de eliminación (cuatro casos por 100.000 mujeres-año) y proyectos de objetivos, conocidos como la estrategia de triple intervención: cobertura del 90% de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano, cobertura del 70% de exámenes de detección de mujeres dos veces en la vida a las edades de 35 y 45 años, y el 90% del tratamiento necesario para el cáncer de cuello uterino y de las lesiones precancerosas para el 2030 (Davis V, 2020).

Con respecto a los países de Latinoamérica, la prevalencia de cualquier tipo de Virus del Papiloma Humano observada fue del 16,1% en un metaanálisis extenso que incluyó a 48.171 mujeres con citología normal de estudios realizados en Trinidad y Tobago, Costa Rica, Honduras, Guatemala, Belice, México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Paraguay y Perú (2018). Específicamente, los VPH-16 y VPH-18 se identificaron en el 4,3% de las muestras normales. En las muestras de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado de Latinoamérica, los tipos virales más comunes identificados fueron VPH-16 (26%), VPH-33 (13%), VPH-6 (11%), VPH-58 (8 %) y VPH-31 (7%). Finalmente, entre 2.446 casos de LAG, 46.5 y 8.9% mostraron ser VPH-16 y VPH-18 positivos, respectivamente, mientras que, en 5.540 casos de cáncer de cuello uterino, 53.2% de los casos albergaban VPH-16 y 13.2% VPH- 18. Los siguientes cinco tipos más frecuentes, en frecuencia decreciente, fueron VPH-31, VPH-58, VPH-33, VPH-45 y VPH-52 (2018).

Colombia no es ajena al contexto latinoamericano. La detección de cáncer cervical usando la prueba de Papanicolaou estaba disponible en Colombia a principios de la década de 1970 (Garcés-Palacio et al, 2010). Sin embargo, la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de 2005 informó que el 14% de las mujeres colombianas nunca se había realizado una prueba de Papanicolaou, y solo el 48% tuvo una prueba de Papanicolaou cada año. Sin embargo, el conocimiento sobre la prueba fue alto; 99% reportó que sabían que deberían ser realizadas (Garcés-Palacio et al, 2010).

Asi mismo, en la década de los noventa, el análisis de la tendencia de la mortalidad por cáncer de cuello uterino condujo a la definición de estrategias tendientes a intervenir positivamente la salud de las mujeres, una de ellas fue la reestructuración del programa “Detección temprana y prevención del cáncer de cuello uterino” (Noreña C, 2010, 2014), lo que ha permitido la instauración de tamizajes citológicos mas estructurados

y hacer seguimientos a estadísticas, sistematizando la información y colocándola disponible para un análisis permanente y consecutivo. Hoy en día, la última información de la cual se dispone, menciona que en general, más del 96% de las mujeres que se realizan una citología, buscan sus resultados (Garcés-Palacio et al, 2010).

Algunas evaluaciones de la calidad de los programas de detección temprana del cáncer de cuello uterino en el país, han encontrado problemas asociados con su reducida eficiencia y efectividad, sobre todo en aspectos de baja cobertura, especialmente en áreas rurales, asistencia tardía a la realización de la prueba, baja productividad de cobertura de primera vez en la realización de la prueba, falta de calidad en la toma de las muestras para evaluación con Papanicolaou —la cual ha sido informada en cifras que varían entre 11 y 50 % —, bajos índices de sensibilidad y especificidad, baja concordancia interobservador (citotecnólogos); en forma general, falta de calidad en los servicios de atención a las mujeres (Garcés-Palacio et al, 2010). Se ha observado un bajo grado de apego a las recomendaciones internacionales y nacionales relativas a la detección oportuna del cáncer cérvico-uterino (Filiberto Linaldi-Yépez et al., 2010). De igual forma, en investigaciones realizadas por Garcés y col indicaron que casi el 13% de las pacientes del regimen contributivo no tienen seguimiento después del diagnóstico de anormalidad y un 17.4% del regimen subsidiado (Garcés-Palacio et al, 2010). Al parecer en esta investigación, el hallazgo estuvo relacionado con bajos niveles educativos y socioeconomicos y residencia en el área rural (Garcés-Palacio et al, 2010).

Para el 2008, el cáncer de cuello uterino era el tercer cáncer más frecuente en el país y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres. Sin embargo, cabe resaltar que el país ha reportado un descenso progresivo en las tasas de incidencia y mortalidad por esta enfermedad durante los últimos 40 años pasando de 14 muertes por cáncer de cuello uterino

por cada 100.000 en 1987 a 7,08 muertes por cada 100.000 mujeres al año 2013, cumpliendo así, antes de tiempo la meta establecida para 2015, propendiendo por el logro de la meta de 5,5 por cada 100.000 mujeres para el año 2021 y logrando supervivencia a 5 años de un 45%, compatible con datos internacionales (Noreña C, 2010).

La tasa estandarizada por edad de mortalidad por cáncer de cuello uterino en 2009 fue de 8 x 100.000 habitantes/año, la meta propuesta de reducción en el plan nacional de salud pública para 2010 es una tasa de mortalidad de 7.6 por 100.000 y de 4.5 por 100.000 en 2019 (2012). Pudiera pensarse que los propósitos están encaminados con la realidad, ya que para el 2018 la tasa de mortalidad según Globocan fue de 5.7 x 100.000 habitantes/año (2018).

En el 2018, según el último informe disponible para dicha enfermedad por el Instituto Nacional de Salud, el cáncer de cérvix representa la quinta causa de muerte por cáncer en el país y una incidencia de 12,7 casos nuevos por cada 100.000 mujeres con 4442 casos notificados. La mediana de edad fue 39 años y el 50% de los casos estuvieron entre 32 y 52 años.

De las lesiones de cuello uterino que se notifican, las de alto grado son las más frecuentes con el 45,7% (335 casos). El carcinoma escamoceleular representa el 39,7% (291 casos) y de estos, el 62,9% (183 casos) son infiltrantes al momento de la notificación y 21,7% (63 casos) son notificados como in situ). El adenocarcinoma es el tercer tumor notificado, representa el 27,7% (203 casos) de los cuales el 25,1% (51 casos) se notificaron como in situ y el 45,8% (93 casos) como infiltrantes (2018).

En la región Caribe colombiana, no hay mayores estudios epidemiológicos sobre cáncer de cuello uterino y sus lesiones preneoplásicas. Romero y colaboradores, publicaron un estudio realizado en el año 2009, en el

que revisaron los hallazgos de citología de 136 mujeres examinados en nuestro laboratorio, el cual es considerado centro de referencia en manejo de patología ginecológica; reportaron que 70 pacientes (51.5%) tuvieron una citología negativa para neoplasia y en las 66 pacientes restantes (48.5%) el resultado de la citología fue anormal; la edad media de inicio de vida sexual fue de 16 años ($DE \pm 1.9$), el 80% de la población de estudio procedía del área urbana de Cartagena y el 20% restante de los municipios del norte de Bolívar (Romero I, 2009). En la misma institución, Barrios y colaboradores publicaron un estudio realizado con los resultados de citologías de 150 mujeres mayores de 18 años encontrando que 79,3% correspondían a Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado y 20.6% a Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (Barrios et al., 2016).

Coordinación del programa de detección temprana de cáncer de cuello uterino en 85 municipios de la región Caribe colombiana

Desde hace aproximadamente cinco años el Centro de Diagnóstico Citopatológico del Caribe - CENDIPAT, un laboratorio de patología de la ciudad de Cartagena inició un proyecto en la región Caribe relacionado con la coordinación de los programas de detección temprana de las lesiones preneoplásicas y del cáncer de cuello uterino, en 85 municipios de algunos departamentos del Caribe colombiano. Esto comprende el control de calidad de estos programas y el seguimiento del estado de las pacientes en conjunto con las empresas promotoras de salud a las cuales ellas pertenecen.

El objetivo final del programa es la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero. Para ello, debe cumplir con tres condiciones básicas: a) alta cobertura de la población objetivo, b) tamización con un test de buena calidad, y c) adecuado tratamiento y seguimiento de las mujeres con lesiones precáncerosas y cáncer.

El control de calidad comprende la fase preanalítica, analítica y postanalítica con sus respectivos indicadores, para lo que dispone de los siguientes manuales y protocolos diseñados en la institución:

- Manual para toma, procesamiento y lectura de citologías
- Tratamiento y protección de datos, sistema de archivo y manual actualizado y disponible en línea del manejo de la información. Así como el documento de seguridad en el que se establecen las medidas, normas y los procedimientos encaminados a garantizar el nivel de seguridad exigido para la protección de datos del paciente.
- Programas de control de calidad interno y externo.
- Mantenimiento de aparatos y equipos
- Coordinación de atención al usuario para quejas y reclamaciones.

El Colegio Americano de Patólogos (CAP, por sus siglas en inglés) incorporó las regulaciones sobre estandarización del control de calidad en su Programa de Acreditación del Laboratorio [Fengxiang Xie, 2019]. Desde 2013, las mediciones del control de citología incluyeron: 1) Un volumen máximo de lectura de prueba de 120/persona/día; lectura 17 láminas/hora; 2) El diez por ciento de los casos negativos y todos los casos anormales deben ser sometidos a revisión y confirmación por parte de citopatólogos de alto nivel antes de que se emitan los informes; 3) Revisión mensual de la relación ASC/Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado para mantener un rango de 1.5 a 3.0; 4) Tasa positiva de VPH de alto riesgo en casos con células escamosas atípicas de significado desconocido (ASC-US) entre 30% y 50%; y 5) Correlación citología-histología para Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado y casos de carcinoma.

En el programa se ha hecho un intento aproximado de esas recomendaciones. No ha sido posible obtener la tasa de positividad de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo ya que solo un mínimo porcentaje de la población se ha realizado esta prueba.

Dentro de las técnicas y los procedimientos monitorizados se incluyen los siguientes apartados:

- Cumplimiento adecuado de las solicitudes de estudios o formato, con el diligenciamiento del consentimiento informado. En este mismo ítem se solicita forma de entrega de resultado a la usuaria.
- Transporte de las muestras al centro diagnóstico e identificación y reporte inmediato de muestras no conformes.
- Identificación correcta y unívoca de las muestras que incluye el ingreso al software y al marcaje interno de la lámina.
- Calidad de la fijación, coloración y montaje de las láminas. Con relación a esto diariamente es revisado con la primera lámina del día por el citotecnólogo “senior”.
- Número de muestras insatisfactorias.
- Transcripción correcta de los informes.
- Distribución de las muestras a citotécnicos y patólogos.
- Mantenimiento de los archivos. Las preparaciones de citologías cérvico-vaginales sin anomalías morfológicas en células epiteliales ni otras anormalidades neoplásicas se archivarán durante un mínimo de cinco años, y las que contengan anomalías en las células epiteliales u otras alteraciones neoplásicas, diez años, contando a partir de la fecha del diagnóstico. Los informes se archivarán durante un mínimo de diez años (Eversole GM, 2010).
- Coordinar reuniones periódicas para discusión de problemas técnicos o de interpretación y encuentros interdisciplinarios con ginecólogos, citólogos y patólogos para correlación citohistocolposcópica.

Así mismo el programa cuenta con un citólogo “senior”, que posee mas de 30 años de experiencia en el área, quien se encarga de supervisar al resto de los citotécnicos y al componente técnico diario de la muestra,

revisa casos anormales o con dificultades, monitoriza los diagnósticos antes de ser valorados por el especialista, controla los tiempos de respuestas y la comunicación directa con los patólogos. Igualmente, el equipo administrativo tiene educación en terminología médica y conocimiento de los sistemas de trabajo del laboratorio y capacidad para trabajar con los mismos. El laboratorio se encuentra certificado por la norma ISO 9001:2015 en todos sus procesos. Todo el equipo de trabajo se caracteriza por respeto a la confidencialidad de las pacientes, participaciones en controles de calidad, manual de calidad ISO y entrenamiento permanente.

Un total de 370.295 citologías convencionales fueron revisadas entre enero del 2016 y diciembre del 2019 en aproximadamente 85 municipios de la región Caribe colombiana. El volumen de prueba aumentó gradualmente durante el período de estudio, lo cual puede evidenciarse en la Tabla 27.

Tabla 27. Distribución de casos de citologías revisadas entre 2016 y 2019 en CENDIPAT

2016	66.750
2017	90.319
2018	94.591
2019	118.635
Total	370.295

Se realizaron citologías basadas en la técnica convencional en 84 municipios de los departamentos de Bolívar, Atlántico, Magdalena, Córdoba y Sucre. La población objeto incluye mujeres con vida sexual activa y según recomendaciones del Ministerio de Salud en la Norma técnica para la detección temprana del cáncer de cuello uterino y guía

de atención de lesiones preneoplásicas del cuello uterino (2014). En la Tabla 28 podemos analizar la cuantía de la población objeto y la cobertura por años.

Tabla 28. Cuantía de la población objeto y cobertura de las citologías revisadas entre 2016 y 2019 en CENDIPAT

AÑO	Población objeto	Citologías realizadas	Cobertura alcanzada
2016	180.500	86.184	47.7%
2017	202.845	102.780	50.7%
2018	241.604	125.875	52.1%
2019	252.376	150.501	59.6%

Fuente: Construcción propia 2020. Datos extraídos de software institucional.

Con relación a la cobertura se ha visto un aumento notable, debido a las mejoras en la educación de la comunidad y en el personal de salud, lo que trae consigo mayor confianza y credibilidad en el programa, en el establecimiento de estrategias que capturen mayor número de pacientes cuando asisten a otros programas o consultas de morbilidad, en la mejora en la calidad de atención, que incluye acceso a comunidades lejanas o dispersas, incremento en el número de jornadas de salud, control y seguimiento periódico y cercano con la población objeto, agilidad y oportunidad en la prestación del servicio apoyado en la sistematización de la información en línea, acompañamiento con un promotor de salud y flexibilidad en los horarios de atención e incluso la implementación de coordinaciones de atención al usuario, donde ellos pueden estar de cerca en el seguimiento de sus estudios en línea.

Los controles de calidad internos comprenden: segunda lectura del 10% de las citologías negativas escogidas al azar, de todas las anormales, inadecuadas y postratamiento, citologías negativas en casos de VPH AR positivo, así como las que son recibidas para segunda opinión. Se realizan juntas de revisiones de casos semanales y capacitaciones permanentes al personal de lectura, el cual está conformado por siete citólogos y dos patólogos. Las citologías son reportadas de acuerdo con el Sistema Bethesda 2014.

Los controles externos son llevados a cabo por el Laboratorio de Salud Pública de los respectivos departamentos de forma anual. En los controles de calidad externos de los últimos cuatro años el porcentaje de concordancia ha sido del 97%, con mínimas recomendaciones de oportunidad de mejora en el manejo del archivo de láminas, las cuales se han llevado a cabo. Entre los criterios que se evalúan están la concordancia en la lectura, defectos técnicos relacionados con la fijación, coloración y montaje y oportunidad en la entrega de los resultados. Esta última comprende el tiempo desde que la muestra se ingresa al laboratorio hasta que se expide el resultado, cuyo tiempo institucional manejado es de cuatro días.

Con relación a la fase prediagnóstica o preanalítica, las citologías son tomadas por personal de salud calificado que incluyen enfermeras auxiliares, licenciadas y/o citólogos, los cuales reciben entrenamiento directo con los patólogos vinculados al programa y reentrenamiento las veces que sean requeridas en el laboratorio. Cuando analizamos la Tabla 29, podemos verificar que el porcentaje de citologías no satisfactorias o inadecuadas incluyen un promedio de 1,9%, muy por debajo de la proporción esperada de acuerdo con los indicadores ya que debe ser inferior al 5% (2014).

Tabla 29. Relación de los reportes de citologías emitidos en los años 2016 a 2019 en CENDIPAT

Categoría Bethesda 2014	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	2019 n (%)	TOTAL
Inadecuada	593 (0.8%)	1.155 (1.2%)	2.157 (2.2%)	3295 (2.7%)	7200 (1.9%)
Negativa	50.509 (75.6%)	73.051 (82.0%)	70.831 (75%)	90.897 (76.6%)	285.288 (77%)
Negativa con ausencia	13242 (19.83%)	13.087 (18.0%)	18.625 (19.6%)	20.938 (17.7%)	65.892 (17,8%)
Total negativas					351.180 (94,8%)
Anormales	2.406 (3.6%)	3.026 (3.3%)	2.978 (3.2%)	3.505 (2.9%)	11.915 (3.21%)
ASCUS	495 (20.5%)	564 (18.4%)	691 (23.2%)	728 (20.7%)	2.478 (0,66%)
LIE de Bajo Grado	1.281 (53.2%)	1.675 (55.2%)	1.600 (53,7%)	1.894 (54.0%)	6.450 (1.74%)
ASC-H	117 (4.8%)	168 (5.5%)	130 (4.36%)	190 (5.4%)	605 (0,16%)
LIE de Alto Grado	369 (15.3%)	429 (14.5%)	371 (12.45%)	532 (15.0%)	1701 (0.45%)
CA escamoso	28 (1.1%)	36 (1.2%)	24 (0.8%)	53 (1.5%)	141 (0,03%)
AGC	114 (4.7%)	147 (4.7%)	154 (5.17%)	99 (2.8%)	514 (0,13%)
Adenocarcinoma	2 (0.08%)	7 (0.1%)	8 (0.26%)	9 (0.2%)	17 (0.004%)
Total de citologías	66.750	90.319	94.591	118.635	370,295

En todos los resultados se reporta la calidad de la muestra. Es indudable que en la toma de una buena muestra intervienen numerosos factores, como el tipo de personal, etapas hormonales y los instrumentos utilizados (Filiberto Linaldi-Yépez et al., 2010). Este programa se ha caracterizado por el seguimiento estrecho al personal, el análisis confiable y oportuno de la información y la intervención inmediata ante los reentrenamientos del personal.

De los resultados obtenidos con relación al estado de los reportes, podemos ver el comportamiento etario en la Tabla 30. El promedio de edad de la población total con resultados negativos es de 39 a 40 años en los cuatro años de seguimiento. Para los resultados anormales, se evidencia que el comportamiento biológico de la enfermedad es directamente proporcional a la edad. Esto ratifica que el programa está dirigido a la población objeto y confirma la necesidad de seguir siendo mas influyentes en la población mayor de 35 años en lograr una adherencia al programa de tamización.

Tabla 30. Relación de los reportes emitidos en citologías en los años 2016 a 2019 en CENDIPAT con relación a la edad promedio en años

Categoría Bethesda 2014	2016	2017	2018	2019
Negativa	39 años	39 años	39 años	39 años
Anormales				
ASCUS	36	37	34	36
LIE de Bajo Grado	31	30	29	31
ASC-H	50	49	48	52
ACGUS	46	40	41	43
LIE de Alto Grado	43	41	42	44
Carcinoma	57	63	64	60
Adenocarcinoma	49	53	60	49

Fuente: construcción propia 2020. Datos extraídos de software institucional.

Las tasas de informe anual para diferentes categorías del Sistema Bethesda 2014 se resumen en la Tabla 29. En la presente investigación se decidió tomar únicamente los indicadores institucionales del programa, para contar con un diagnóstico situacional y estar en posibilidad de realizar las medidas correctivas correspondientes. Con relación a los reportes de anormalidad de diagnóstico según la tabla, el porcentaje de anormales es del 3.21%, estando en los estándares nacionales e internacionales permitidos, que es entre el 3-5% (2014). Todavía se presentan ciertas debilidades en las muestras con ausencia de células endocervicales, siendo en nuestro programa de 17.8%. Los valores de referencia esperados eran de un 5 a 10%. Esto nos indica que debemos fortalecer nuestro entrenamiento en el personal de la toma de citologías y recomendar la no rotación periódica del personal entrenado.

En lo reportado en cada una de las categorías, así: ASCUS: 0.66%, LIE de Bajo Grado: 1.74%, ASC-H: 0.16%, LIE de Alto Grado: 0.45%, carcinoma escamocelular: 0.03%, AGUS: 0.13% y adenocarcinoma: 0.004%, los índices de frecuencia se comportan de forma similar a lo publicado por el Colegio Americano de Patólogos (CAP). Según el CAP, tras analizar los datos de más de 600 laboratorios, el porcentaje medio de los diagnósticos emitidos teniendo en cuenta los diferentes métodos de preparación de muestras es: ASCUS: 4,3%, ASC-H: 0,3%, LIE de Bajo Grado: 2,5%, LIE de Alto Grado: 0,5% y AGUS: 1,5% (Eversole GM, 2010).

Con relación al personal de lectura, según el Instituto Nacional de Salud se establece que un citólogo debe leer hasta 70 laminillas en ocho horas, sin embargo, dado que en el laboratorio no realizan actividades administrativas ni otro tipo de labores técnicas, se permite una lectura máxima de 80 laminillas, por lo que no tienen sobrecarga de trabajo. Con relación al porcentaje de concordancia citólogo/patólogo global media, indicador que se mide mensualmente y con cada uno de los citólogos,

es de 90%. La concordancia en negativos fue del 98%, en ASCUS del 41,3%, en LIE de Bajo Grado de 80% y en LIE de Alto Grado del 91%. Los casos discordantes se diagnosticaban con mayor frecuencia como negativos, ASCUS y LIE de Bajo Grado. Las discordancias severas (LIE de Alto Grado/ASCH versus negativo), alcanzaron un 1,8% de casos. En los casos en los que se evidencia discrepancia mayor, este es analizado por un segundo patólogo. Estos resultados se consideran excelentes, ya que el promedio esperado debe ser por encima de 85%, reflejando esto, la unificación de conceptos y criterios morfológicos con que se trabaja (Francesc Alameda et al., 2017).

Otro de los indicadores analizados es la correlación citología-colposcopia-histología para las lesiones con diagnóstico histológico de carcinoma, sea este escamoso o glandular. Para el 2016, de los 41 casos reportados con carcinoma en la biopsia, el 22% fueron reportados en la citología como escamoso, adenocarcinoma y LIE de Alto Grado. Para el 2017, de 45 casos el 35%; en el 2018 de 65 casos, el 33%; y para el 2019, de 124 casos el 33%. Hay muchas razones que pudieran explicar que existe un porcentaje inferior a la mitad de las pacientes en las cuales el diagnóstico puede presentar una discrepancia mayor. Esto puede ir desde errores en cada una de las fases, sin embargo, siempre que se diagnostica una lesión de este tipo en la biopsia, inmediatamente se revisa la citología, y en mas de un 95% de los casos el diagnóstico con que fue informada la segunda es ratificado. Solo un 6% de las citologías en promedio de todos los años fueron reportadas como negativas, del resto, se informaron con algún grado de anormalidad, motivo que condujo a la colposcopia y la toma de biopsia. De las informadas como negativas, en la mitad de ellas efectivamente no estaba evidente la malignidad.

Para finalizar, con relación a la efectividad terapéutica en el manejo de las lesiones de alto grado/carcinoma in situ, se reciben en nuestro laboratorio, un promedio de 190 especímenes anuales de conización,

en su mayoría por técnica de asa diatérmica, de estos entre un 4 a 20% presentan márgenes comprometidos y en un 5% debido a condiciones de la muestra no es posible evaluarlos, lo que quiere decir que casi un 80% de las pacientes de este programa presentan efectividad terapéutica.

Conclusiones

Es evidente que el comportamiento del cáncer de cérvix ha disminuido en los últimos años. Las razones para la declinación de las tasas de incidencia de las anormalidades del cérvix son múltiples, e incluyen la mejoría en el efecto de los programas de tamización y tratamiento del cáncer de cérvix y el cambio en el conocimiento y el autocuidado de la población.

En Colombia, muy a pesar que tenemos disponibles las pruebas de genotipificación y están incluidas en el Plan Obligatorio de Salud, aún muchas de las empresas promotoras de salud, a pesar de las recomendaciones hechas por el Ministerio de Salud, siguen utilizando la citología como método de tamización de forma rutinaria. Sin embargo, hoy en día en nuestro país gozamos de programas robustos en algunas empresas promotoras de salud, que han colocado la salud de la mujer dentro de las prioridades de intervención.

En nuestra experiencia local, hemos notado ostensiblemente el impacto de la eficacia del programa, esto se puede evidenciar por el aumento en la relación Lesión Intraepitelial Escamosa/carcinoma en los últimos cuatro años, así mismo por el aumento en cobertura y la adherencia al programa. Todo esto lleva consigo la conclusión que se requiere trabajar de forma mancomunada y en equipo, las empresas promotoras de salud, las instituciones prestadoras de servicios y el gobierno nacional para lograr la eliminación del cáncer cervical.

Es importante dejar como enseñanza que el sostenimiento y coordinación de un programa de tamización, requiere la participación de muchos actores entrenados, el seguimiento y cumplimiento de manuales, procesos y procedimientos, la certificación de un sistema de gestión de la calidad, la medición de indicadores, la divulgación oportuna de la información y el entrenamiento permanente del personal de salud.

Los programas de detección de cáncer de cuello uterino siguen siendo de alta prioridad, especialmente para los países de bajos y medianos ingresos económicos y constituyen una de las principales intervenciones para lograr la eliminación del cáncer cervical como problema de salud pública.

Referencias

Almonte M et al. Multicentric study of cervical cancer screening with human papillomavirus testing and assessment of triage methods in Latin America: the ESTAMPA screening study protocol. *BMJ Open* 2020;10:e035796. doi:10.1136/bmjopen-2019-035796.

Barrios L et al. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): estudio descriptivo. *Arch Med (Manizales)* 2016; 16(1):109-7.

Bendezu-Quispe G, Soriano-Moreno AN, Urrunaga-Pastor D, Venegas-Rodríguez G, Benites- Zapata VA. Association between knowledge about cervical cancer and having a papanicolaou test in peruvian women. *Rev Peru MedExp Salud Publica.* 2020;37(1):17-24. Doi: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.371.4730>.

Brousseau EC, Ahn S, Matteson KA. Cervical Cancer Screening Access, Outcomes, and Prevalence of Dysplasia in Correctional Facilities: A Systematic Review. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(12):1661-1669. doi:10.1089/jwh.2018.7440.

Cáncer de mama y cuello uterino. Informe epidemiológico en Colombia 2018. Instituto Nacional de Salud. Minsalud. Disponible en https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/C%C3%81NCER%20DE%20MAMA%20Y%20CUELLO%20UTERINO_2018.pdf.

Chee Kai Chan. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination—Review of Current Perspectives. *Rev Jour Oncology*. <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>.

Davis V. Cervical cancer elimination: are targets useful? January 30, 2020. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30219-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30219-1).

E. A. Medina-Villaseñor et al. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(1): 12-25.

Eliminating cervical cancer. Vol 395 February 1, 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30157-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30157-4) and [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30068-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30068-4).

Eversole GM, Moriarty AT, Schwartz MR, Clayton AC, Souers R, Fatheree LA, et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:331-5.

Fengxiang Xie. Systemic cervical cytology training and quality control programs can improve the interpretation of Papanicolaou tests *Journal of the American Society of Cytopathology* (2019) 8, 27-33.

Filiberto Linaldi-Yépez et al. Indicadores de calidad en la detección oportuna de cáncer cérvicouterino en unidades de primer nivel de atención. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc*. 2010; 48 (3): 243-252.

Francesc Alameda et al. Control de calidad de la citología ginecológica: programa de calidad de la Sociedad Española de Citología. Resultados de la segunda ronda, <https://doi.org/10.1016/j.patol.2017.11.003>.

Garcés-Palacio, Isabel, Altarac, Maja, Kirby, Russell, McClure, Leslie, Mulvihill, Beverly & Scarinci, Isabel. (2010). Contribution of Health Care Coverage in

Cervical Cancer Screening Follow-Up: Findings From a Cross-Sectional Study in Colombia. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20, 1232-1239. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181e8dfb8>.

Globocan 2018. Disponible en <https://gco.iarc.fr/today/home>.

Guía de cribado de cáncer de cuello de útero en España, 2014. Asociación Española de Patología Cervical ISBN: 978-84-608-3655-1. Disponible en http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf.

Kurt G, Akyuz A. Evaluating the Effectiveness of Interventions on Increasing Participation in Cervical Cancer Screening. *J Nurs Res*. 2019;27(5):e40. doi:10.1097/jnr.0000000000000317.

L. Sichero et al. The contribution of Latin American research to HPV epidemiology and natural history knowledge. *Braz J Med Biol Res* vol.53 no.2 Ribeirão Preto 2020 Epub 31-Jan-2020. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20199560>.

Linaldi-Yépez F et al. Detección de cáncer cérvicouterino. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc*. 2010; 48 (3): 243-252.

Neerja B, Seema S, Primary HPV screening for cervical cancer, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, Vol 65, 2020, Pages 98-108, ISSN 1521-6934, <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.02.008>.

Noreña C, Tamayo L. Cáncer de cuello uterino: análisis de calidad de un programa. *Aquichan*, [S.l.], v. 10, n. 1, may 2010. ISSN 2027-5374. Disponible en: <https://aquichan.unisabana.edu.co/index.php/aquichan/article/view/1606/2124>.

Norma técnica para la detección temprana del cáncer de cuello uterino y guía de atención de lesiones preneoplásicas del cuello uterino. 2014. Disponible en <https://www.policia.gov.co/sites/default/files/16-DETCANCERCUELLO.pdf>.

Plan Nacional Para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2020. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/plan-nacional-control-cancer-2012-2020.pdf>.

Romero I, Ceballos C, Monterrosa A. Lesiones premalignas y malignas de cérvix en adolescentes y mujeres jóvenes. MedUNAB 2009; 12: 14-18.

S.R. Silva, J.T. Gaskins, M.R. Nichols, et al., Cervical cancer incidence and mortality rates in Kentucky, Gynecologic Oncology, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.011>.

Sasaki, Yuri, Iwanari, Osamu, MD, PhD, et al. Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA and Cytology in Japan. Int J Gynecol Cancer. 2017;27(3):523-529. doi:10.1097/IGC.0000000000000898.

Screening for Cervical Cancer: Recommendation Statement. Am Fam Physician. 2019;99(4).

Tendencias del cáncer de cérvix: Colombia en el marco de América Latina 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documents/eventos/Tendencia-cancer.pdf>.

La impresión de este libro se realizó en papel bond blanco 90 grs. para páginas interiores y propalcote de 280 grs. para la portada con plastificado mate. Con un tiraje de 200 ejemplares.

El libro Prevención del cáncer de cuello uterino: Detección temprana y diagnóstico de lesiones premalignas, de las autoras Inés Benedetti Padrón y Lía Barrios García, se diseñó y diagramó en la Editorial Universitaria - Sección de Publicaciones de la Universidad de Cartagena y se terminó de imprimir en el año 2021 en la empresa Alpha Group, en la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia.