



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**SECRETARÍA DE SALUD**

HOSPITAL DE LA MUJER

**“CORRELACIÓN CITO - HISTOLÓGICA EN LESIONES INTRAEPITELIALES  
CERVICALES DE ALTO GRADO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER, PERIODO  
2010 - 2014”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

**KAREN ESMERALDA DELGADO SOLARES**

ASESORES:

DRA. MA. ADELITA VIZCAÍNO VILLALOBOS  
DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES

México D.F.

Julio 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MARÍA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA**  
DIRECTORA

---

**DR. JOSÉ JESÚS PRADO ALCÁZAR**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

---

**DRA. MA. ADELITA VIZCAÍNO VILLALOBOS**  
ASESOR

---

**DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES**  
ASESOR

## **AGRADECIMIENTOS**

Dedico esta tesis en primer lugar a mi padre quien desde el inicio de mi educación básica me inspira y alienta para siempre seguir adelante aun a pesar de las adversidades, y en el caso particular de esta tesis apoyándome en todo momento con todo lo que en sus manos encontré.

A mi madre quien siempre me ha mostrado apoyo incondicional y su consejo siempre ha sido “tu puedes lograr lo que quieras”.

Especial mención a mis amigas Paulina y Karla quienes en momentos de debilidad siempre estuvieron para apoyarme, alentarme e incluso ayudarme con este trabajo.

A la Dra. Marcela a quien admiro por ser una profesionista entregada a sus pacientes y gracias a sus consejos paciencia dedicación me ayudaron a concluir este trabajo

A Juan Manuel de quien recibí apoyo incondicional en cualquiera de sus formas y en momentos de dificultad siempre logro sacar una sonrisa y lo mejor de mí.

A mi asesora Dra. Adelita a quien admiro por ser excelente profesionista y por mostrar siempre interés incondicional y apoyar este proyecto desde su inicio con especial atención y cuidado.

A mi asesora Dra. Martha Morales por los conocimientos aportados y ayuda en todo momento para poder estructurar este trabajo.

# ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO .....	5
1.1 Introducción .....	5
1.2 Cérvix .....	6
1.2.1 Embriología.....	6
1.2.2 Anatomía .....	7
1.2.3 Histología.....	7
1.2.4 Clasificación histológica de las neoplasias de cérvix .....	9
1.3 Citología cervicovaginal .....	11
1.3.2 Antecedentes.....	11
1.3.1 Sistema Bethesda.....	12
1.3.3 Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.....	13
1.3.4 Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.....	14
1.3.5 Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) .....	14
1.4 Biopsia cervical .....	15
1.5 Histología cervical .....	15
1.5.1 Características morfológicas de NIC .....	16
1.5.2 Criterios diagnósticos para neoplasia intraepitelial cervical .....	16
1.6 Auditoría y garantía de calidad en histopatología.....	17
1.7 Epidemiología del cáncer cervicouterino .....	18
1.8 Virus del papiloma humano .....	19
1.8.1 Epidemiología .....	19
1.8.2 Historia natural de la infección por VPH.....	20
1.8.3 Detección.....	23
1.9 Tamizaje del cáncer cervicouterino.....	23

II. JUSTIFICACIÓN.....	29
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
IV. OBJETIVOS .....	31
4.1 Objetivo general .....	31
4.2 Objetivos específicos .....	31
V. MATERIAL Y MÉTODOS.....	32
5.1 Población de estudio .....	32
5.2 Diseño .....	32
5.3 Criterios de inclusión .....	32
5.4 Criterios de exclusión .....	33
5.5 Método y análisis.....	33
5.6 Variables .....	33
VI. RESULTADOS .....	34
VII. DISCUSIÓN.....	44
VIII. CONCLUSIONES.....	46
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	47

## I. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Introducción

La citología cervicovaginal es un complejo sistema de laboratorio y procedimientos clínicos, ampliamente utilizado a nivel mundial en el diagnóstico de lesiones pre malignas y cáncer de cuello uterino. Es un método de prevención secundaria con el objetivo de identificar las lesiones precancerosas que necesitan seguimiento y/o tratamiento. La muestra para citología cervicovaginal debe contener células del epitelio escamoso de exocérnix, la zona de transformación, y el endocérnix. La prueba requiere fijación del raspado cervical en un portaobjetos seguido de tinción de Papanicolaou y el análisis manual bajo el microscopio.

En México acorde a la NOM (Norma Oficial Mexicana) 014 el resultado citológico se reportará de acuerdo con el Sistema de Clasificación Bethesda donde podemos evaluar anomalías en epitelio plano: Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), Células escamosas atípicas donde no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H), Lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG), Lesión intraepitelial de alto grado (LEIAG).

La biopsia cervical: Procedimiento diagnóstico por escisión donde se obtiene una muestra de la zona de transformación y conducto cervical para evaluación histopatológica e incluye conización con láser, la conización en frío, escisión con asa electro quirúrgica y conización con asa electro quirúrgica.

El resultado del estudio histopatológico debe ser informado de la siguiente manera: A) Insuficiente o inadecuado para el diagnóstico, B) Tejido de cérvix sin alteraciones histológicas significativas, C) Cervicitis aguda o crónica, D) Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, E) Lesión intraepitelial escamosa de alto grado, F) Carcinoma epidermoide invasor, H) Adenocarcinoma endocervical *in situ*, I) Adenocarcinoma endocervical invasor, J) Adenocarcinoma endometrial invasor, K) Sarcoma, L) Tumor maligno no especificado M) Otros.

Un resultado falso positivo se define como un resultado “positivo” para una mujer que no

tiene una anormalidad cervical. Los resultados “Positivos” tienen varias definiciones en la literatura médica; sin embargo, lesiones intraepiteliales o cáncer escamoso o glandular, son los puntos de referencia más reproducibles que definen un resultado positivo. Hay diversas razones por las que una citología puede resultar falsa positiva:

- Lesiones que pueden estar presentes en el momento de la citología cervicovaginal y posteriormente sufrir regresión previa a la biopsia.

- Pequeña lesión o de difícil acceso, que no fue muestreada con la biopsia dirigida por el colposcopista.

- El carácter subjetivo e interpretativo de la evaluación citológica.

- Presión externa para reducir al mínimo los resultados falsos negativos.

## **1.2 Cérvix**

### **1.2.1 Embriología**

Las tubas uterinas, útero y parte superior de vagina se desarrollan a partir conductos paramesonérficos o de Müller bajo influencia de los estrógenos. Los conductos paramesonérficos surgen cuando el epitelio mesodérmico desarrolla invaginaciones y se fusionan para formar los conductos a partir del día 54 de gestación.

Los extremos craneales abiertos del tubo se continúan con la cavidad peritoneal que formara las trompas uterinas. Los extremos caudales de los conductos se fusionan en el plano medio y forman el primordio útero vaginal (conducto útero vaginal) que da origen al útero, cérvix y vagina en su tercio superior lo cual ocurre en la semana 13 a 15 de gestación, permitiendo así la primera identificación del cérvix. A partir de la semana 16 al nacimiento, el cérvix responde a estimulación estrogénica y al séptimo mes de gestación secreta mucina por glándulas endocervicales y posteriormente decrece los dos primeros meses posnatales hasta la menarca, donde inicia nuevamente la secreción.

### **1.2.2 Anatomía**

El cérvix mide de 2 a 2.5cm de diámetro y de 2.5 a 3 cm de longitud. Tiene dos porciones porción vaginal, ectocérvix o exocérvix, que se continúa y está rodeado por paredes vaginales en su periferia denominada fondos de saco, y el endocérvix. Intrapélvico, el cérvix colinda en su pared anterior con la vejiga, separada de ella con tejido conjuntivo que se extiende lateralmente y se continúa con el ligamento ancho, mientras que la parte superior del cérvix está cubierta de peritoneo formando los fondos de saco. El tejido conjuntivo que rodea al cérvix se extiende de manera lateral en abanico hacia las vértebras sacras de la segunda a la cuarta formando los ligamentos úterosacros. El principal sostén son los ligamentos cardinales, que son bandas fibromusculares que se abren en abanico en forma lateral hacia las paredes pélvicas.

Drenaje linfático: tiene un complejo drenaje linfático, que cuenta con tres capas: la primera capa abarca el epitelio endocervical, la segunda capa el estroma, ambos drenan en los vasos linfáticos perforantes que posteriormente drena en el plexo seroso; la tercera capa abarca la capa externa del cérvix. Los vasos linfáticos abandonan el cérvix por medio de dos vasos que pasan cerca de la arteria uterina y posteriormente van anterior y lateralmente al ligamento ancho y después posterolateral a ligamento uterosacros. Éstos vasos drenan a tres nódulos linfáticos pélvicos: nódulos iliacos externos, nódulos iliacos internos, y nódulos iliacos comunes.(1)

### **1.2.3 Histología**

El exocérvix está tapizado por un epitelio plano (escamoso) estratificado sin estrato corneo similar al epitelio vaginal; se divide en cuatro estratos: estrato basal, parabasal o estrato germinal, estrato medio y estrato superficial. El estrato basal constituido por una hilera de células que presentan núcleos alargados que se disponen en forma perpendicular a la membrana basal. Las células parabasales constituyen las dos hileras superiores y tienen mayor cantidad de citoplasma y más grandes que las basales, son las encargadas del crecimiento y la regeneración epitelial. El estrato medio o estrato espinoso: formado por células en maduración, se caracteriza por el aumento del tamaño

del citoplasma, núcleos redondos con cromatina finamente granular; son las llamadas intermedias en la citología exfoliativa pueden tener glucógeno en su citoplasma y dar la imagen característica de una vacuola citoplásmica. El estrato superficial: es el compartimento más diferenciado del epitelio. Sus células son chatas, con abundante citoplasma orangófilo con la tinción de Papanicolaou y un núcleo picnótico. Su función es de protección y la descamación se debe a la escasez de desmosomas. Por debajo del epitelio escamoso se encuentra tejido conjuntivo con una fina vascularización que nutre al epitelio supradyacente, así como terminaciones nerviosas.

En la edad reproductiva los estrógenos y la progesterona producen el crecimiento, maduración y descamación del epitelio. Éste se renueva totalmente en 4 a 5 días y si se le agregan estrógenos en sólo 3 días. En la posmenopausia este epitelio se atrofia, disminuye su grosor y no se observan vacuolas de glucógeno intracitoplasmáticas; la maduración normal de la edad reproductiva está ausente y el epitelio pierde su función de protección siendo frecuentes las infecciones y los sangrados. Los retinoides también actúan sobre el epitelio, la deficiencia de estos genera metaplasia escamosa y queratinización epitelial y el exceso de esta vitamina promueve la formación de epitelio mucíparo.

El endocérvix está formado por una hilera de células cilíndricas muco productoras que revisten la superficie y las estructuras glandulares; Estas estructuras glandulares son invaginaciones tortuosas del epitelio superficial, y los cortes determinan que estas ramificaciones presenten un aspecto nodular llamado "tunnel clusters". Las células cilíndricas presentan un núcleo basal con su eje perpendicular a la membrana basal y un citoplasma alto, finamente granular lleno de pequeñas vacuolas mucinosas constituidas por mucopolisacáridos, lo que puede apreciarse con la técnica de azul alcian. También se encuentran células cilíndricas ciliadas que se encargan del transporte del moco, y células argentafines con función endocrina. Por debajo del epitelio cilíndrico muco productor se encuentra una desarrollada trama de vasos capilares en un estroma con mayor inervación que el exocérvix. Pueden hallarse tanto en el endocérvix como en el exocérvix folículos linfoides con o sin centros germinativos con células dendríticas, linfocitos B, linfocitos T y macrófagos, responsables de la respuesta inmunitaria.

El moco producido por este epitelio responde a estímulo hormonal. Los estrógenos producen estimulación de las células que dan como resultado un moco abundante, alcalino y acuoso que facilita la penetración espermática. La progesterona produce la disminución del moco, que es ácido y grueso con numerosos leucocitos que no dejan penetrar a los espermatozoides.

La zona de transformación: La unión escamo-columnar es el punto en el cual el epitelio escamoso del exocérvix se une al epitelio cilíndrico del endocérvix. Al nacer, esta unión se encuentra en el orificio cervical externo y se denomina unión escamocolumnar original. Durante la infancia y la pubertad se produce un alargamiento del cérvix con la consiguiente salida del epitelio mucoso productor que forma un ectopión fisiológico. Éste presenta su máximo desarrollo durante la menarca y los primeros años de la vida reproductiva. Posteriormente este epitelio endocervical es reemplazado por un epitelio escamoso estratificado sin estrato córneo mediante un fenómeno de metaplasia. La unión de este epitelio y el epitelio cilíndrico vuelve a encontrarse en el orificio cervical externo y se llama unión escamocolumnar funcional. La zona comprendida entre la unión escamocolumnar original y la funcional se denomina zona de transformación. Está revestida por epitelio escamoso de tipo metaplásico y es el lugar de asiento de todas las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino.

Llamamos metaplasia escamosa al reemplazo del epitelio cilíndrico simple por epitelio escamoso, el cual ocurre por dos mecanismos: por epitelización o crecimiento del epitelio escamoso en la zona de la unión y por proliferación de células de reserva que se diferencian hacia el epitelio escamoso. Cuando la metaplasia escamosa comienza a producirse las células de reserva son muy inmaduras y en general se debe establecer el diagnóstico diferencial con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado. El resultado final de ambos procesos es un epitelio escamoso maduro que responde a los estímulos hormonales y en el que asientan las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino.

#### **1.2.4 Clasificación histológica de las neoplasias de cérvix**

Lesiones escamosas:

- Condiloma acuminado.

- Metaplasia escamosa.
- Metaplasia transicional.
- Atipia escamosa.
- Lesiones intraepiteliales escamosas:
  - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.
  - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.
- Carcinoma de células escamosas:
  - Queratinizante.
  - No queratinizante.
  - Verrugoso.
  - Condilomatoso.
  - Papilar.
  - Linfoepitelioma.

Lesiones glandulares:

- Pólipo endocervical.
- Hiperplasia glandular endocervical.
- Hiperplasia micro glandular.
- Hiperplasia mesonéfrica.
- Reacción Arias Stella.
- Endometriosis.
- Metaplasia tubo endometrial.
- Metaplasia intestinal.
- Metaplasia atípica oxífila.
- Tejido prostático ectópico.
- Atipia glandular.
- Adenocarcinoma insitu.
- Adenocarcinoma:
  - \*adenocarcinoma endocervical.
  - \*adenocarcinoma mucinoso.
  - \*adenocarcinoma endometrioide.
  - \*adenocarcinoma bien diferenciado velloglandular.
  - \*adenocarcinoma de células claras.
  - \*adenocarcinoma de minina desviación.

\*adenocarcinoma seroso.

\*adenocarcinoma mesonéfrico.

- Otros tumores epiteliales:
- Tumores neuroendocrinos.
- Carcinoma indiferenciado.

Tumores mesenquimatosos.

Tumores mixtos mesenquimatosos y epiteliales.

Tumores misceláneos.

Tumores secundarios.

Lesiones seudotumorales.

### **1.3 Citología cervicovaginal**

Es un complejo sistema de laboratorio y procedimientos clínicos, ampliamente utilizado a nivel mundial en el diagnóstico de lesiones pre malignas y cáncer de cuello uterino. Es un método de prevención secundaria con el objetivo de identificar las lesiones precancerosas que necesitan seguimiento y/o tratamiento.

#### **1.3.2 Antecedentes**

George N. Papanicolaou descubrió que las células de cáncer de cuello uterino pueden ser observadas en los frotis vaginales de células exfoliadas recogidas del fondo de saco posterior de la vagina. En 1947, un ginecólogo canadiense, Ernest J. Ayre, documentó un método más fácil y más eficiente de utilizar una espátula de madera para obtener frotis directamente desde el cuello del útero. La muestra para citología cervicovaginal debe contener células del epitelio escamoso de exocérvix, la zona de transformación, y el endocérvix. Para obtener una mejor muestra de esta última, espátula de Ayre se modificó en las espátulas de punta extendida como Aylesbury, el citobrush no debe utilizarse solo, y cuando se combina con la espátula de Ayre convencional, el número de frotis inadecuados se reduce y por lo tanto la tasa de falsos negativos. La prueba requiere fijación del raspado cervical en un portaobjetos seguido de tinción Papanicolaou y el análisis manual bajo el microscopio.

La citología cervical tiene una sensibilidad que varía entre el 30 al 80% y una especificidad del 86 al 100%. La tasa de falsos negativos es hasta del 50% para el carcinoma invasor y del 28% para las lesiones pre invasoras, lo cual se debe principalmente a errores en el muestreo e interpretación, así como el potencial exfoliativo de la lesión.

La sensibilidad de la citología para neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1) se estimó en 28%, para neoplasia intraepitelial cervical 2 (NIC 2) de 61%, para neoplasia intraepitelial cervical 3(NIC 3) de 55%, con una sensibilidad media de NIC 2/3 combinada del 59%. La especificidad con un umbral para la enfermedad confirmada por biopsia: NIC 1, una especificidad calculada del 98% (se estima con base en los datos del estudio Bigras) (2) Lo cual permite espaciar los cribados con la seguridad de que no se desarrollara una lesión intraepitelial cervical de alto grado (LEIAG) en por lo menos 3 años.

### **1.3.1 Sistema Bethesda**

Actualmente, hay dos sistemas que se utilizan para la presentación de informes de citología, uno es de la Sociedad Británica de Citología Clínica, y la otra de los Estados Unidos, el sistema Bethesda. En 1998, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), en Bethesda, Maryland, dio como resultado el desarrollo del sistema de Bethesda para el reporte citológico. Este fue revisado más tarde para dar al sistema Bethesda 2001. (3)

En México acorde a la NOM 014 el resultado citológico se reportará de acuerdo con el Sistema de Clasificación Bethesda de la siguiente forma:

#### 1- Calidad de la muestra:

-Adecuada: Presencia de células de la zona de transformación, menos de 50-75% de hemorragia, inflamación, necrosis y/o artificios.

-Inadecuada: Por, inflamación, hemorragia y/o necrosis en más del 75% del extendido, Información clínica insuficiente, laminillas rotas o mal identificadas, otros.

#### 2-Interpretación/Resultado:

-Negativo para lesión intraepitelial. Organismos: *Trichomonas Vaginalis*, Micro-organismos micóticos, morfológicamente compatibles con *Cándida sp*, Cambio en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana, Micro-organismos morfológicamente compatibles con *Actinomyces sp.* , Cambios celulares compatibles con infección por Virus del Herpes Simple.

-Cambios celulares reactivos asociados a: Inflamación (incluye reparación atípica): Radioterapia, Dispositivo intrauterino, Células glandulares post- histerectomía, Atrofia.

-Anormalidades en epitelio plano: Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US).Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intra epitelial escamosa de alto grado (ASC-H), Lesión intraepitelial de bajo grado (virus del papiloma humano, displasia leve, NIC I) Lesión intraepitelial de alto grado (displasia moderada, displasia severa, carcinoma *in situ*, NIC2, NIC3), Carcinoma epidermoide.

-Anormalidades en epitelio glandular: Células glandulares endocervicales atípicas (AGC) ,Células glandulares endometriales atípicas, células glandulares atípicas Adenocarcinoma *in situ* Adenocarcinoma.(4)

### **1.3.3 Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado**

Se caracteriza por frotis cervicales conteniendo células con citoplasma maduro y claras anormalidades nucleares o los cambios citopáticos del efecto del VPH. Se caracteriza por células escamosas maduras con grandes núcleos, 4-6 veces el tamaño de los núcleos de células intermedias normales, muestra hiperromatismo, membranas nucleares irregulares y frecuente binucleación. La cromatina es típicamente granular fina y uniformemente distribuida. Nucleolos son raros. Las células son generalmente aisladas pero pueden verse en grupos. Alternativamente las células pueden mostrar cambios claros asociados con infección por VPH, el llamado efecto citopático del VPH. El marco de este cambio es el halo peri nuclear citoplasmático (coilocitosis). Un coilocito diagnóstico tiene un halo perinuclear claro ópticamente bien definido, con un ribete periférico de citoplasma denso y al menos algún grado de anormalidad nuclear. Los cambios nucleares vistos pueden consistir en agrandamiento nuclear, membrana nuclear arrugada, hiperromasia, binucleación y multinucleación y cambios degenerativos como cromatina

“manchada” (smudging) o picnosis resultando en cambios a menudo descritos como “en pasa”.

#### **1.3.4 Lesión intraepitelial escamosa de alto grado**

Se caracteriza citológicamente por células con citoplasma inmaduro, núcleos de características anormales y aumento de la relación núcleo: citoplasma. Las dos diferencias más importantes entre lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y lesión escamosa intraepitelial de alto grado es la inmadurez del citoplasma y la elevada relación núcleo: citoplasma. Las células se presentan aisladamente o en grupos o incluso en agregados sincitiales. Los núcleos de las células de lesión escamosa intraepitelial de alto grado son a menudo más pequeños que los de lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado. El tamaño nuclear de las células de lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado es de dos a cinco veces el del núcleo de una célula intermedia. Los núcleos de las anteriormente mencionadas son hipercromáticos con cromatina granular gruesa, las membranas nucleares tiene aspecto arrugado y hay anisonucleosis. Las células presentan un estrecho ribete citoplasmático alrededor del núcleo hipercromáticos.

#### **1.3.5 Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)**

Se define como cambios citológicos sugestivos de lesión intraepitelial cervical de bajo grado que son cuantitativa o cualitativamente insuficientes para diagnóstico definitivo. Se observa como cambios en células escamosas de metaplasia inmadura o en células de reserva que aparecen dentro de un espectro que va desde los cambios celulares benignos a una autentica lesión intraepitelial cervical de alto grado.

Estas células tienen citoplasma inmaduro y núcleo más grande que las células metaplásicas normales. Hay aumento de la relación núcleo citoplasma con anisonucleosis, irregularidad de la membrana nuclear y leve hipercromatismo, pero con cambios insuficientes para un diagnóstico de lesión intraepitelial cervical de alto grado. Estas células en cuestión son típicamente células escamosas inmaduras o células glandulares con nucleolo prominente y pueden representar cambios benignos reparativos o procesos reparativos atípicos que incluyen el carcinoma invasivo como diagnóstico

diferencial por lo que deben ser incluidas en la categoría de ASCUS-H para adecuado seguimiento clínico.

#### **1.4 Biopsia cervical**

Procedimiento diagnóstico por escisión donde se obtiene una muestra de la zona de transformación y conducto cervical para evaluación histopatológica e incluye conización con láser, la conización en frío, escisión con asa electro quirúrgica y conización con asa electro quirúrgica.(6)

#### **1.5 Histología cervical**

El NIC es un concepto introducido en 1967 para abarcar a todos los grados de displasia y carcinoma in situ en una sola clasificación. La nomenclatura transmite con precisión la unidad morfológica y potencial maligno de las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales lo que significa que el crecimiento desordenado y el desarrollo del epitelio del cuello uterino, y el diagnóstico se basa en las secciones histológicas. (3).

El resultado del estudio histopatológico debe ser informado de la siguiente manera:

- A. Insuficiente o inadecuado para el diagnóstico.
- B. Tejido de cérvix sin alteraciones histológicas significativas.
- C. Cervicitis aguda o crónica.
- D. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (VPH, NIC 1 o displasia leve).
- E. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 o displasia moderada, NIC 3 o displasia grave y cáncer *in situ*).
- F. Carcinoma epidermoide micro invasor.
- G. Carcinoma epidermoide invasor.
- H. Adenocarcinoma endocervical *in situ*.
- I. Adenocarcinoma endocervical invasor.
- J. Adenocarcinoma endometrial invasor.
- K. Sarcoma.
- L. Tumor maligno no especificado.

M. Otros. (4)

### **1.5.1 Características morfológicas de NIC**

Los que definen características histológicas son anomalías nucleares, alteraciones en la maduración del epitelio, y la presencia de actividad mitótica. Anomalías nucleares: núcleos están agrandados con irregularidades en su forma y contorno, se incrementa la relación núcleo citoplasma y la polaridad de los núcleos puede ser alterada, dando una impresión desorganizada. Alteraciones en la maduración del epitelio: las células epiteliales escamosas maduran, la proporción núcleo citoplasma disminuye, el componente citoplasmático predomina en las células superficiales. Actividad mitótica: el epitelio escamoso normal muestra mínima actividad y cuando está presente, está confinada a las capas parabasales. La mayoría de los casos de NIC muestran un aumento de la actividad mitótica. Las mitosis pueden estar presentes en todos los niveles del epitelio.

### **1.5.2 Criterios diagnósticos para neoplasia intraepitelial cervical**

NIC I: Atipia nuclear: Algún grado de anormalidad nuclear a través de todo el espesor del epitelio escamoso, pero núcleos atípicos son más evidente en el tercio basal, con maduración citoplasmática en los dos tercios superiores. Mitosis normal o ligeramente aumentada, mitosis anormales apoya el diagnóstico. Frecuentemente está en asociación con infección por el virus del papiloma humano.

NIC II: Atipia nuclear en todo el espesor del epitelio y más marcada que en NIC I. citoplasma maduro en el tercio superior del epitelio, y mitosis aumentada, puede haber mitosis atípicas.

NIC III: La maduración puede estar ausente, o limitarse únicamente a las capas epiteliales superficiales. Atipia nuclear es grave y se distribuye a través del espesor del epitelio

completo. Las mitosis pueden ser numerosas y que se encuentra en todos los niveles del epitelio, y las formas anormales son frecuentes.

Cambios asociados a VPH:

El Coilocito se dice que es patognomónico de la infección, estos muestran aumento en el tamaño nuclear de al menos tres veces, hipercromía nuclear, e irregularidad de la membrana nuclear, Halos peri nucleares, compensación citoplasmática. Es importante señalar que otras infecciones virales pueden causar cambios similares a los producidos por el VPH, así como la infección por VPH puede estar presente en la ausencia de coilocitos. Otras características citológicas: multinucleación, paraqueratosis, acantosis.(5)

## **1.6 Auditoría y garantía de calidad en histopatología**

La histopatología juega un papel clave en el proceso de selección. Un servicio de histopatología de alta calidad garantiza el suministro y mantenimiento de un programa de cribado de alta calidad. Las biopsias forman el estándar de oro para el seguimiento de la eficacia y la precisión del proceso de selección, lo que permite la correlación de los hallazgos histológicos con citología y colposcopia.(5)

Cada citotecnólogo debe interpretar como mínimo 8400 citologías anuales en el Sector Salud, con el objeto de garantizar la correcta interpretación de los resultados. En el sector privado el citotecnólogo podrá alcanzar dicho número de citologías al sumar las que también interprete en sus otros empleos; en caso de no alcanzar el número requerido entonces se someterá a un examen de evaluación establecido por el Consejo correspondiente.

Para realizar un control de calidad adecuado, se establecen dos mecanismos: Control Interno y control externo. Son homogéneos en todas las instituciones del Sector Público. Cada laboratorio deberá aplicar en forma regular el control de calidad interno, mediante el cual el patólogo o citólogo revisará todos los días el 100% de las muestras positivas, atípicas y dudosas de manera conjunta con el citotecnólogo que las leyó y una revisión aleatoria del 10% de laminillas negativas, alternativamente esta revisión de laminillas

negativas puede ser realizada por un citotecnólogo con más de cinco años de experiencia. En todos los resultados citológicos con lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado se hará correlación cito-histológica.(4)

## **1.7 Epidemiología del cáncer cervicouterino**

Según estadísticas globales de cáncer en el 2013 se diagnosticaron 12 340 casos nuevos de cáncer cervicouterino y 4030 muertes. (7) El cáncer cervicouterino es un problema mundial de salud. Ocupa el segundo lugar en frecuencia entre los tumores malignos de la mujer con más de 500,000 casos cada año, el 75% de los diagnósticos corresponde a países en vías de desarrollo donde llega a presentar 20 a 30% de los cánceres femeninos, en contraste con lo observado en países industrializados donde la enfermedad constituye únicamente 4 a 6 % de los cánceres de la mujer. Las mayores tasas de incidencia se encuentran en países de África, cetro y Sudamérica y Asia y es probable que se subestime la incidencia y la mortalidad en estos países debido a la escasa información de los datos reales.(8)

En la actualidad, se estima que existen 500,000 nuevos casos y 231, 000 muertes al año a nivel mundial, por cáncer cervicouterino y es la segunda causa de muerte en el mundo, aproximadamente el 80% de los nuevos casos se reportan en países en desarrollo como África, América Latina y Asia. Es uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país; ocupa el segundo lugar de mortalidad en mujeres de 25 a 64 años de edad. De acuerdo a cifras de la Secretaría de Salud, en el 2008, la tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino entre mujeres de 25 a 64 años fue de 15 por cada 100,000 mujeres; cada año se registran 4 mil muertes, lo que se traduce en 12 fallecimientos cada día. En nuestro país, los estados del sur (Veracruz, Colima, Querétaro, Guerrero, Campeche, Puebla, Oaxaca, Chiapas, Tabasco, Yucatán y Quintana Roo), son en los que se presentan un mayor número de casos de cáncer cérvico uterino; a nivel nacional, cada año mueren 4,600 mujeres por este padecimiento, 380 cada mes, 12 cada día y una cada hora. La población de mujeres de 21 a 65 años en Xalapa en el 2008 fue de 132,434 y en Veracruz fue de 859,152.(9)

En estudios efectuados por la Secretaría de Salud se señala que para abatir la mortalidad por esta enfermedad es necesario alcanzar una cobertura de 80% en la detección en población blanco y asegurar el diagnóstico y tratamiento adecuados y oportunos en mujeres con resultados anormales de la citología cervical. Al respecto, la cobertura actual en el país, reportada por la secretaria de salud, es de sólo 43%.(8)

## **1.8 Virus del papiloma humano (VPH)**

El virus del papiloma humano es un virus ADN de doble cadena circular con 8000 pares de bases, no cuenta con envoltura si no con una núcleo cápside proteica icosaédrica con 72 capsómeros. Proviene de la familia Papovaviridae que afecta células escamosas del epitelio del tracto genital bajo (como vagina, vulva, cuello uterino y ano), así como epitelio oral y nasal.

Actualmente se han identificado alrededor de 200 genotipos del VPH, de los cuales 30 tipos son causantes especialmente de infecciones ano genitales. Los genotipos de VPH son clasificados como de alto riesgo y de bajo riesgo según su potencial de malignidad. Varios estudios deben ser considerados carcinogénicos o de alto riesgo a los tipos VPH 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,67,68,73, 82; probablemente carcinogénicos los tipos VPH 26,53y66. Los tipos de VPH de bajo riesgo encontrados comúnmente fueron VPH 6,11,40,42,43,44,54,55,57,61,62,64,69, 70,71,72, 81,83, 84.(10)

Incidencia: El VPH, es la enfermedad de transmisión sexual más común del mundo y la más frecuente en los Estados Unidos de América. La incidencia en el mundo aproximadamente es 10% y durante toda la vida el riesgo de exposición a la infección es de un 50 a 80%, esto varía de acuerdo a edad, localización geográfica y la frecuencia de tamizaje.(11)

### **1.8.1 Epidemiología**

Para la transmisión del VPH debe haber contacto sexual con la piel genital, mucosas o líquidos corporales de una pareja con lesiones verrucosas o con infección subclínica;

aunque se sabe poco de la capacidad infecciosa del VPH subclínico se cree que es alta, más aún si las cuentas víricas son altas y por medio de un epitelio genital lesionado (con micro abrasiones) es posible que durante el acto sexual el VPH tenga acceso a las células basales las cuales se convierten en reservorios del virus una vez que son infectadas. Se dice que la infección de VPH de alto riesgo no se trasmite sin previo contacto sexual con penetración, pero en el caso de los serotipos no oncógenos o de bajo riesgo puede haber infección en vulva o vagina por el uso de tampones o por penetración digital. En teoría es posible la transmisión no sexual de los tipos genitales de VPH pero se considera rara en adultos sexualmente activos. (12)

Estudios han demostrado que más del 90% de las nuevas infecciones por el VPH, incluyendo aquellos con tipos de alto riesgo se vuelven indetectable dentro de dos años, generalmente ocurre en los primeros 6 meses después de la infección. La infección persistente por VPH de alto riesgo es el factor de riesgo más importante para los precursores de cáncer cervical.(10) El cáncer de cérvix ocurre en dos formas: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico más común el carcinoma escamoso (80% de los casos) y está más frecuentemente asociado al VPH 16. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también es el más frecuente, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores.(12)

### **1.8.2 Historia natural de la infección por VPH**

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas y no se asocian a cáncer. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial. Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos. Una posibilidad es que la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran

regular apropiadamente su ciclo productivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de cánceres en estos sitios.

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección. También pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos.

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: Infección latente, con la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad, puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión pre maligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo

durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor.

La asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral. Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPH, de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH16 podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral. De igual manera se reporta que las infecciones con papilomavirus oncogénicos persisten por más tiempo que el no oncogénico. Se ha demostrado que la infección con VPH oncogénicos tiene un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPH no oncogénicos se estima en 4 meses.

Los virus del papiloma contiene un genoma que está constituido por aproximadamente 7200-8000 pares de bases, el cual se divide en tres regiones: una región temprana E (Early), la cual codifica para las proteínas virales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), necesarias para la replicación del DNA viral, la regulación de la transcripción y la transformación e inmortalización celular, una región Tardía L (Late), que codifica para proteínas estructurales (L1 y L2) y una región reguladora conocida como región larga de control LCR (Long Control Region), que contiene la secuencia de DNA que permiten el control de la replicación y de la expresión del genoma viral.

El mecanismo de acción de los VPH de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical, se explica principalmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. Estas tienen la capacidad de inmortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. La expresión continua de estos genes, es requisito indispensable para mantener el crecimiento neoplásico de las células del cérvix. Estudios del mecanismo molecular del proceso de transformación, han revelado un complejo patrón de interacciones de estas proteínas virales con reguladores celulares, envueltos en procesos biológicos como: la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular. Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el evento fundamental en la progresión a cáncer, debido a la

sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 por la pérdida de E2, proteína implicada en su regulación.(10)

### **1.8.3 Detección**

Las características histológicas sugestivas de infección por VPH son un predictor extremadamente pobre de la detección de ADN. La detección de VPH depende estrictamente de análisis moleculares de la secuencia de ADN del virus.

Las pruebas para el diagnóstico de VPH de alto riesgo se han propuesto como métodos de estratificación de mujeres con anomalías de leve a limítrofe hallados en la citología cervicovaginal en programas de tamizaje convencionales como suplemento de la citología cervicovaginal como prueba primaria de tamizaje.

Metodología de las pruebas de detección de VPH: Hay esencialmente tres tipos de métodos: De hibridación de ácidos nucleicos usados para detectar el VPH, las sondas directas de ácidos nucleicos (Southern Blot), métodos de amplificación de blanco (reacción en cadena de la polimerasa) y la amplificación de la señal de hibridación (Captura de híbridos). La captura de híbridos es un método altamente específico para el diagnóstico de infección por VPH tanto de alto como de bajo riesgo, y ha sido utilizado como método de tamizaje en poblaciones de bajo y alto riesgo, además como método de control en estudios de vacunas contra la infección del VPH.

En nuestro medio se han puesto en práctica métodos como la PCR con el fin de determinar la prevalencia de infección por VPH de bajo y alto riesgo en diversas poblaciones.(13)

## **1.9 Tamizaje del cáncer cervicouterino**

La detección del cáncer de cuello uterino se ha reducido con éxito la incidencia de cáncer cervicouterino y la mortalidad. La Sociedad Americana del Cáncer (ACS) guía para la detección precoz del cáncer de cuello uterino fue revisado y actualizado en 2002; por

primera vez, esas recomendaciones incorporadas virus del papiloma humano (VPH) con el test de DNA.

Un tamiz de calidad con la citología cervicovaginal ha reducido notablemente la mortalidad por cáncer cervical de células escamosas, que comprende 80% a 90% de los cánceres cervicales. Actualmente está claro que la infección cervical persistente con genotipos de VPH de alto riesgo es necesario para el desarrollo de cáncer cervical y su lesión precursora inmediata NIC 3. Se ha demostrado que casi el 100% de los casos de cáncer cervical dan positivo para el VPH tipo 16 que es el genotipo más carcinogénico y representa el 55% a 60% de todos los cánceres de cuello uterino.

El VPH 18 es el siguiente genotipo más carcinogénico y representa el 10% a 15% de incidencia en cáncer cervical, los otros 10 genotipos de VPH corresponden al 25 % de cáncer cervical. El objetivo de la detección de cáncer cervicouterino es prevenir la morbilidad y la mortalidad. La estrategia de cribado óptimo debe identificar aquellos precursores de Cáncer cervicouterino que podrían progresar a cáncer invasivo y evitar la detección y el tratamiento innecesario de infección de VPH y sus lesiones benignas asociadas que no están destinados a convertirse en cancerosos. La citología de cribado ha tenido mucho éxito en la reducción del cáncer.

La incorporación de la prueba del VPH ofrecer ventajas sobre lo que ya es una estrategia de cribado de éxito: la citología. Ofrece la seguridad a largo plazo después de una prueba negativa que la citología.

Edad para realizar tamizaje: Debe iniciar a los 21 años, ya que el cáncer cervical es poco frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes. El tamizaje en adolescentes produce tratamiento innecesario de lesiones precursoras de cáncer que tienen una alta probabilidad de regresión espontánea. La prevención del cáncer cervicouterino en adolescentes debe centrarse en la vacunación universal contra el VPH.(14)

El personal de salud de primer contacto ofrecerá a toda mujer entre 25 a 64 años de edad, en especial a aquellas con factores de riesgo, la prueba de detección del cáncer cérvico-uterino y se le realizará a quien la solicite independientemente de su edad.

Las mujeres con muestra citológica inadecuada para el diagnóstico, deberán ser localizadas en un lapso no mayor a 4 semanas, para repetir la prueba.

En mujeres con dos citologías anuales consecutivas con resultado negativo a lesión intraepitelial o cáncer, se realizará la detección cada 3 años.

A las mujeres con resultado citológico de lesión intraepitelial o cáncer, se les informará que el resultado no es concluyente y que requieren el diagnóstico confirmatorio. Serán enviadas a una clínica de colposcopia. Cuando sean dadas de alta, continuarán con el control citológico establecido.

Se establecerá el tratamiento correspondiente en la unidad médica de atención, a aquellas pacientes con resultado citológico reporte la presencia de procesos infecciosos. Posteriormente, después de dos citologías anuales consecutivas negativas a lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado o cáncer, el control citológico se realizará cada tres años.

Las pacientes a quienes se les realizó citología cervical, cuyo resultado es lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o cáncer deben enviarse a una clínica de colposcopia, para realizar estudio colposcópico. Si el resultado de la citología es lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, la colposcopia es satisfactoria y sin evidencia de lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, se realizará control citológico en un año.

Si la citología es de lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, la colposcopia es satisfactoria y existe evidencia de lesión, se debe tomar una biopsia dirigida. Si la biopsia dirigida es negativa, se realizará nueva colposcopia para verificar el diagnóstico y en caso necesario, tomar nueva biopsia dirigida y revalorar. Si la biopsia dirigida es reportada como lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado se podrá dar tratamiento conservador: criocirugía, electrocirugía o laserterapia o se podrá mantener a la paciente en vigilancia en la clínica de colposcopia, con colposcopia y estudio citológico cada seis meses, durante 24 meses.

Si la biopsia dirigida es reportada como lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado se realizará tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia). En las mujeres posmenopáusicas, dependiendo de las condiciones anatómicas del cérvix, se realizará tratamiento conservador en la clínica de colposcopia o tratamiento quirúrgico (histerectomía extrafascial). Si la biopsia dirigida reporta cáncer micro invasor o invasor, la paciente se transferirá a un Servicio o Centro Oncológico para su tratamiento correspondiente.

Si la citología reporta lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado y la colposcopia es no satisfactoria, se tomará cepillado endocervical. En caso de colposcopia no satisfactoria, negativa a lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado y con cepillado endocervical negativo, se continuará su control en la clínica de colposcopia en seis meses, con colposcopia y citología. Si el cepillado endocervical reporta lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado se tratará a la paciente como lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, con métodos conservadores escisionales. Si el cepillado endocervical es reportado como lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, se tratará en la clínica de colposcopia. Si el cepillado reporta cáncer micro invasor o invasor, se referirá a un Servicio o Centro Oncológico.

Las pacientes con resultado citológico de lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado se transferirán a una clínica de colposcopia para su examen colposcópico. Si la citología reporta lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, la colposcopia es satisfactoria y sin evidencia de lesión, se realizará revaloración del caso, tomando una nueva citología a los tres meses. Si todos los resultados son negativos la paciente continuará su control en la clínica de colposcopia con citología y colposcopia semestrales durante dos años; de persistir las mismas condiciones, se valorará el envío a su unidad médica de primer nivel para que continúe su control con citología anual.

Si la citología reporta lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado y la colposcopia es satisfactoria con evidencia de lesión, se realizará biopsia dirigida. Si la biopsia es negativa y ante lesión evidente, se solicitará revisión del diagnóstico histopatológico y se realizará nueva colposcopia y cepillado endocervical para verificar el diagnóstico

colposcópico y en caso necesario, tomar nueva biopsia dirigida. En caso de que la biopsia y el cepillado endocervical resultaran nuevamente negativos, se continuará su control con citología y colposcopia anual. Si la biopsia dirigida es reportada como lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, se dará tratamiento conservador o se podrá mantener a la paciente en vigilancia en la clínica de colposcopia cada seis meses por 24 meses, con colposcopia y estudio citológico y revalorar el caso. En caso de biopsia positiva a lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, se debe realizar tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia) de acuerdo a la disponibilidad de cada institución y, a juicio del colposcopista. Si la biopsia dirigida es reportada como cáncer micro invasor o invasor, referir a un servicio o centro oncológico.

Si la citología es lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado y la colposcopia no es satisfactoria, tomar cepillado endocervical. Si el cepillado endocervical es negativo, con el resultado revalorar el caso lo más pronto posible. Si el cepillado endocervical señala lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, se tratará a la paciente como lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, con métodos conservadores escisionales y revalorar con resultado histopatológico. Si el cepillado endocervical señala lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, se realizará conización (cilindro o cono diagnóstico) y revalorar. De acuerdo a la revaloración, se decidirá si la paciente permanece en control en la clínica de colposcopia o si es necesario referirla. Si la colposcopia es no satisfactoria y el cepillado reporta cáncer invasor, se referirá a un Servicio o Centro Oncológico. Las pacientes con citología de cáncer cérvico uterino invasor pasarán a la clínica de colposcopia para su estudio. Si la colposcopia muestra tumor macroscópico, se realizará biopsia dirigida y una cuidadosa evaluación de la extensión de la neoplasia, Si la biopsia confirma el diagnóstico de cáncer invasor, la paciente será referida a un Servicio o Centro Oncológico.

Si la citología es de cáncer invasor, la colposcopia es satisfactoria y se encuentra otro tipo de lesión, se tomará biopsia dirigida. Si el resultado de la biopsia es cáncer invasor o cáncer micro invasor, la paciente será referida a un Servicio o Centro Oncológico. Si el resultado de la biopsia es lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, se realizará manejo como si fuera lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, con

tratamiento conservador. Si el resultado de la biopsia es lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, deberá tratarse en la Clínica de Colposcopía.

Si la colposcopía no es satisfactoria, tomar cepillado o legrado endocervical. Si resulta positivo (LEIBG, LEIAG, o cáncer invasor), se referirá a la paciente a una unidad que cuente con quirófano para la realización de un cono con bisturí. Si el cepillado endocervical y la biopsia son negativos, se revalorará el caso lo más pronto posible. De acuerdo a la revaloración, se decidirá si la paciente permanece en control en la clínica de colposcopía o si es necesario referirla.

Las pacientes embarazadas que presenten citología con lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado, lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado y cáncer invasor, pasarán a la clínica de colposcopía para su estudio. Si no existe lesión, la paciente se revalorará a las 12 semanas del nacimiento del producto. Pacientes con citología de cáncer invasor serán enviadas a un Servicio o Centro Oncológico. Cuando se tenga la confirmación histopatológica de lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado y lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado, las pacientes embarazadas permanecerán en vigilancia con citología y colposcopía cada doce semanas y se programará su revaloración a las doce semanas de ocurrido el nacimiento del producto. Si el resultado histopatológico es de cáncer micro invasor o invasor, la paciente será referida a un Servicio o Centro Oncológico.(4)

## **II. JUSTIFICACIÓN**

Se realiza este estudio por la importancia clínica y pronóstica que tiene sobre las pacientes el resultado del tamiz realizado para carcinoma cervicouterino. Con la finalidad de conocer la correlación entre la lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado obtenida por citología cervicovaginal y el informe anatomopatológico obtenido por biopsia en el Hospital de la Mujer Secretaria de Salud. Así como ver si la correlación está acorde con la literatura.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dado que el resultado de citología cérvico vaginal con reporte de lesión intraepitelial cervical de alto grado nos lleva a realizar estudio colposcópico y realizar biopsia cervical ya sea insicional o por medio de cono, y en algunos casos si la patología agregada lo amerita histerectomía total, para confirmar el diagnóstico e iniciar tratamiento oportuno acorde al resultado definitivo por medio del estudio histopatológico.

Es importante investigar en el hospital (Hospital de la Mujer, Secretaria de salud) la correlación entre el resultado de ambos estudios, tanto citología cervicovaginal con reporte de lesión intraepitelial de alto grado y el resultado anatomopatológico obtenido por biopsia cervical y de esta manera evaluar si se encuentra dentro del 10 % de margen de error permitido por la literatura y control de calidad de dichos estudios., por lo que es importante evaluar este tipo de resultados ya que no se encuentra reportado en la estadística del Hospital de la Mujer.

La pregunta de investigación es la siguiente:

¿Cuál es la correlación entre lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado obtenida por citología cervicovaginal y el informe anatomopatológico obtenido por biopsia?

## **IV. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

- Evaluar la correlación que existe entre el resultado de la citología cérvico vaginal con lesión intraepitelial de alto grado cervical y el diagnóstico final anatomopatológico adquirido por biopsia.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Valorar cantidad de falsos positivos en citología cervical adquirida por citología cervicovaginal. Definir si se encuentran acordes a escalas de calidad para un laboratorio.
- Valorar cantidad de citología cervicovaginal positivas a lesión intraepitelial de alto grado.
- Valorar cantidad de estudios positivos a neoplasia intraepitelial de alto grado en estudio histológico de biopsia cervical.
- Valorar relación de estudios positivos en ambos estudios.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1 Población de estudio**

Pacientes en quienes se efectuó citología cervical con resultado de lesión intraepitelial cervical de alto grado realizado en el Hospital de la Mujer, S. S. y posteriormente se realizó biopsia cervical con resultado histopatológico en el Hospital de la Mujer D.F. en el periodo comprendido del 1° enero 2010 al 31 de diciembre de 2014.

### **5.2 Diseño**

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en una muestra de 77 mujeres quienes se realizaron citología cervical con resultado de lesión intraepitelial cervical de alto grado y posteriormente se realizó biopsia cervical con análisis histopatológico en esta institución.

### **5.3 Criterios de inclusión**

Pacientes con estudios de citología cervicovaginal realizado en el Hospital de la Mujer con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado en el periodo 2010 – 2014.

Pacientes con estudios histológicos cervicales tomado por biopsia previamente positivos a lesión intraepitelial de alto grado en resultado de citología cervicovaginal en el Hospital de la Mujer en el periodo 2010- 2014.

#### **5.4 Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cuenten con estudio histopatológico posterior a estudio citológico cervical realizado en el Hospital de la Mujer.
- Pacientes en quienes exista un lapso mayor a un año entre estudio citológico cervicovaginal e histológico.
- Pacientes con citología cervicovaginal realizada en otras instituciones sin revisión intrahospitalaria.

#### **5.5 Método y análisis**

Se procedió a la obtención de datos de los expedientes clínicos de las pacientes las cuales se realizó citología cervical en el Hospital de la Mujer con resultado de lesión intraepitelial cervical de alto grado, así como el seguimiento del caso con realización de biopsia cervical con análisis histopatológico en esta institución en el periodo del 01 de enero 2010 al 31 de diciembre de 2014.

Posterior a la recolección de datos se procedió a análisis de las variables con el programa *Statiscal Package for Social Sciences* (SPSS) versión 16.0 para Windows. Se calcularon proporciones y medidas de tendencia central (media, rango), así como medidas de dispersión (desviación estándar).

#### **5.6 Variables:**

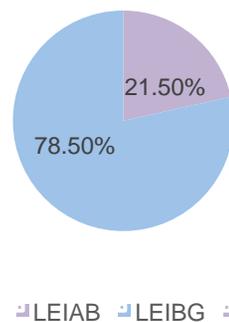
- Edad.
- Diagnostico histopatológico.

- Año de realización.
- Realización o no de control de calidad.

## VI. RESULTADOS

En el Hospital de la mujer D.F. se realizaron en un periodo de 1 enero 2010 a 31 diciembre de 2014 un total de 20412 citologías cervicales, 6.21% (n=1263) presentan resultados positivos, 80% (n=1022) con resultado de lesión intraepitelial cervical. De las citologías con resultado positivo 21.5 % (n=220) reportan LEIAG y 78.4% (n=802) reportan LEIBG (Grafica 1). Del total de pacientes con citología con LEIAG ,73 pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión para este estudio. En esta población estudiada se encuentra que la edad más frecuente de positividad fue entre los 36 a 40 años 21.9% (n=16).( Grafica 2).

### CITOLOGÍAS CON LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL



**Grafica 1**

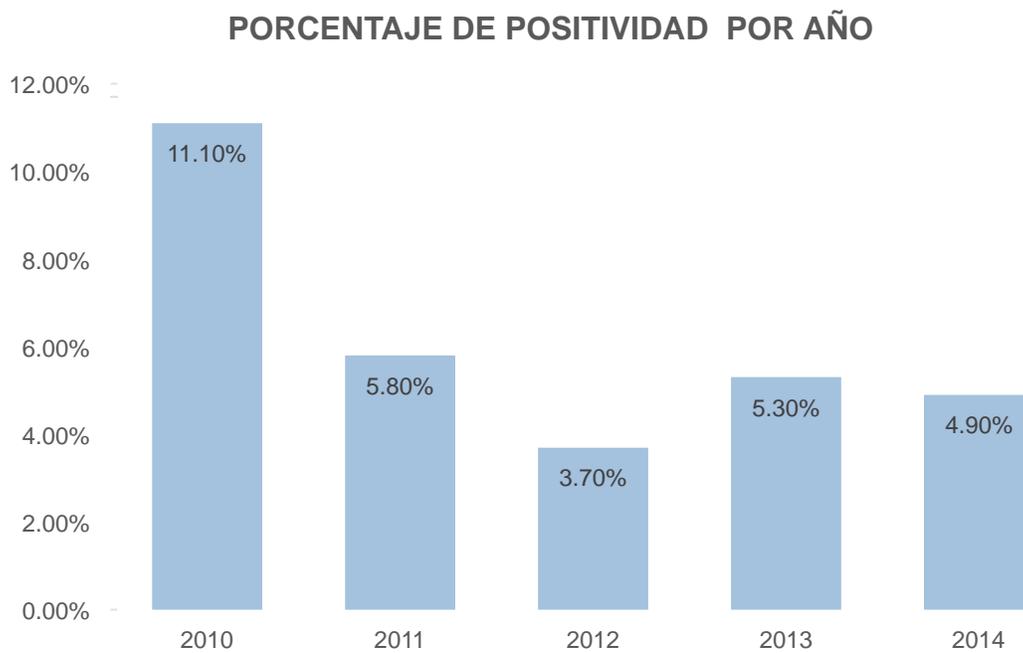
### DISTRIBUCIÓN POR EDAD

25.00%

■ <35

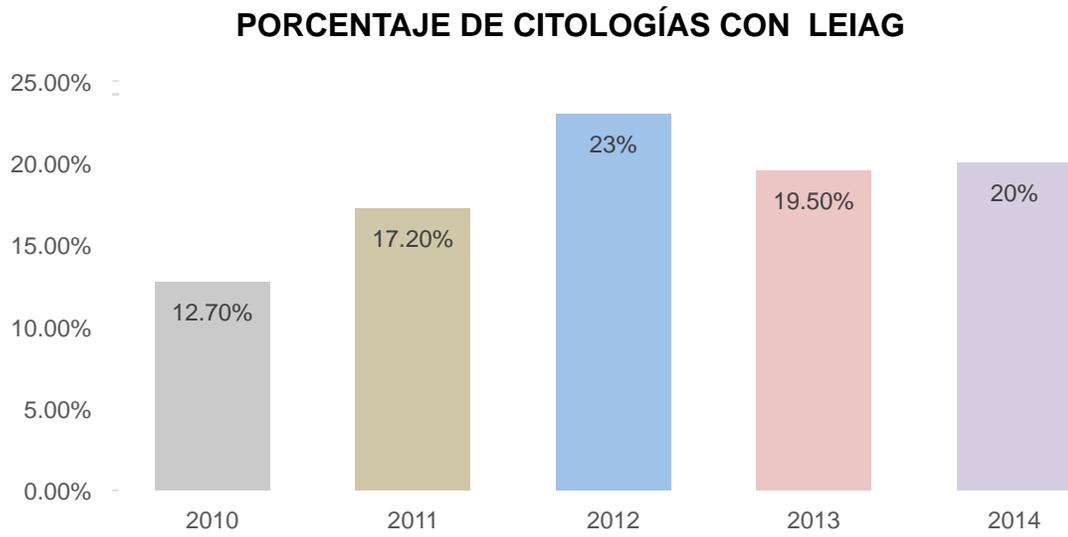
## **Grafica 2.**

El porcentaje de positividad citológica en general por años se observa en el 2010 mayor porcentaje de citologías positivas 11.1% (n=463). (Grafica 3.)



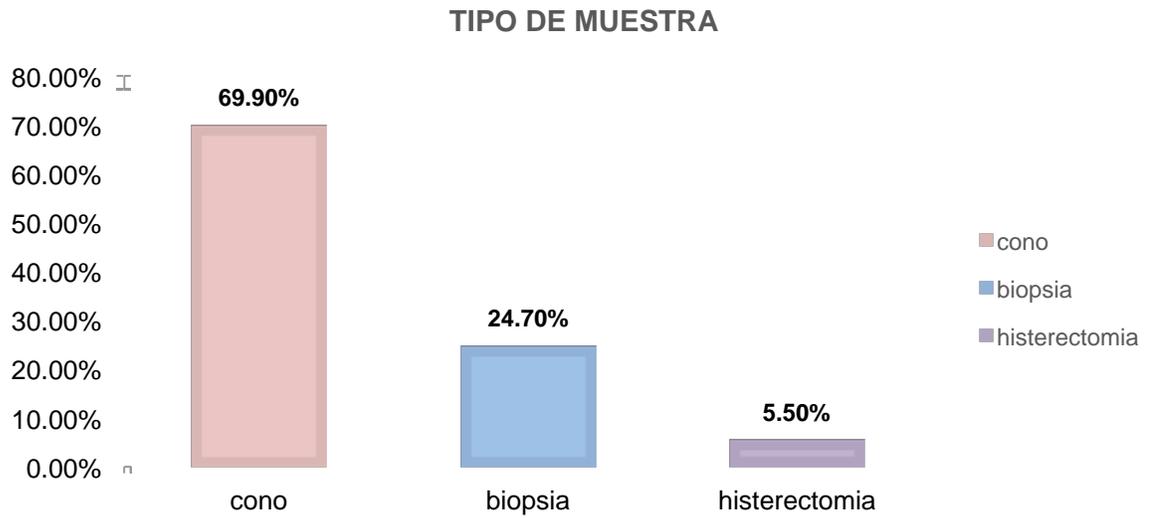
**Grafica 3.**

Dentro de las citologías con positividad general, el porcentaje de citologías con reporte de lesión intraepitelial de alto grado por año se observa mayor incidencia en el año 2012 con 23% (n=36). (Grafica 4.)



**Grafica 4.**

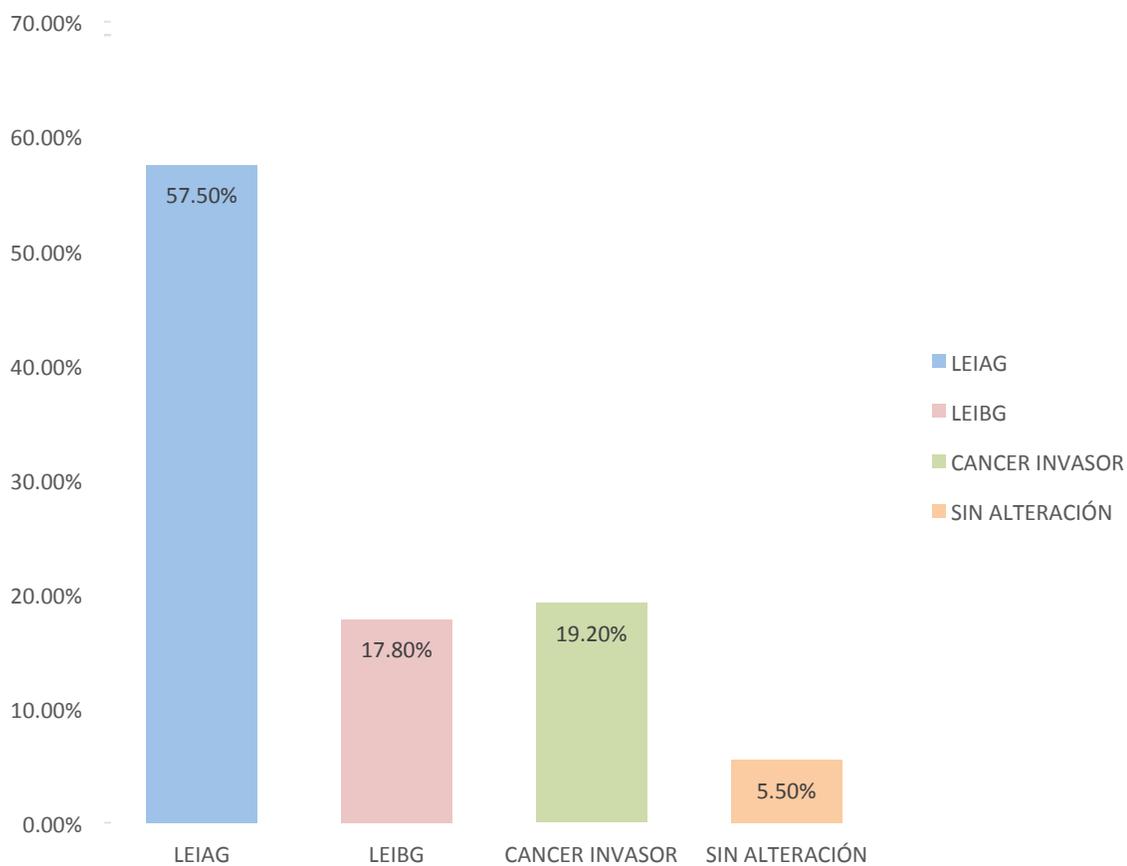
El método por el cual se obtuvo la muestra para estudio histopatológico fue con mayor frecuencia el cono cervical 69.9% (n=51). (Grafica 5)



**Grafica 5.**

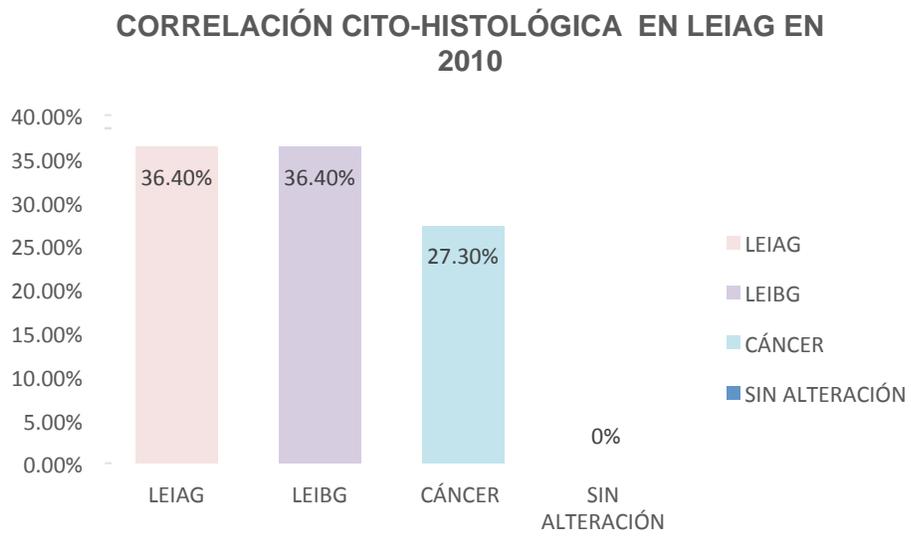
La correlación cito-histológica realizada en las lesiones intraepiteliales de alto grado de 1 enero 2010 a 31 diciembre 2014 reporta correlación en un 57.50% (n=42). (Grafica 6.)

### CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA EN LEIAG EN 2010 - 2014



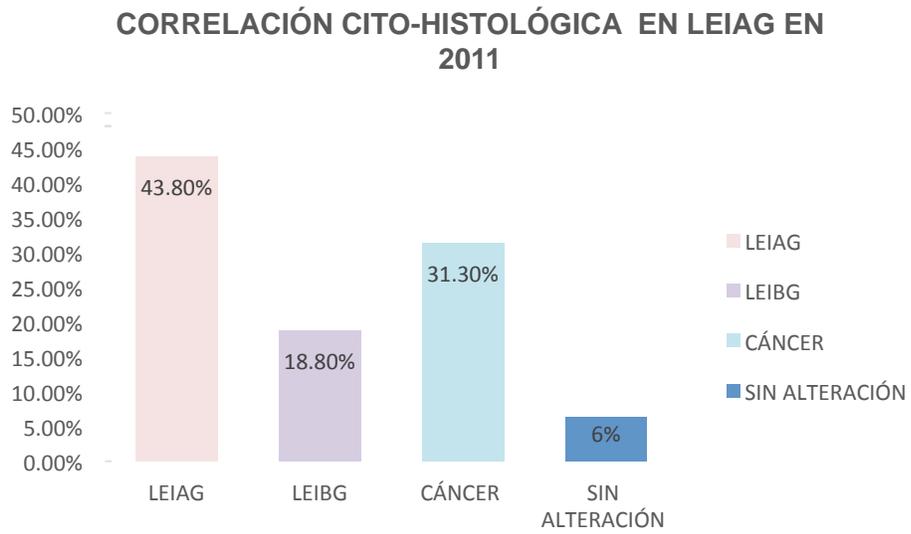
**Grafica 6.**

La correlación cito-histológica en lesiones intraepiteliales de alto grado en el 2010 fue de 36.4% (n=4). (Grafica 7.)



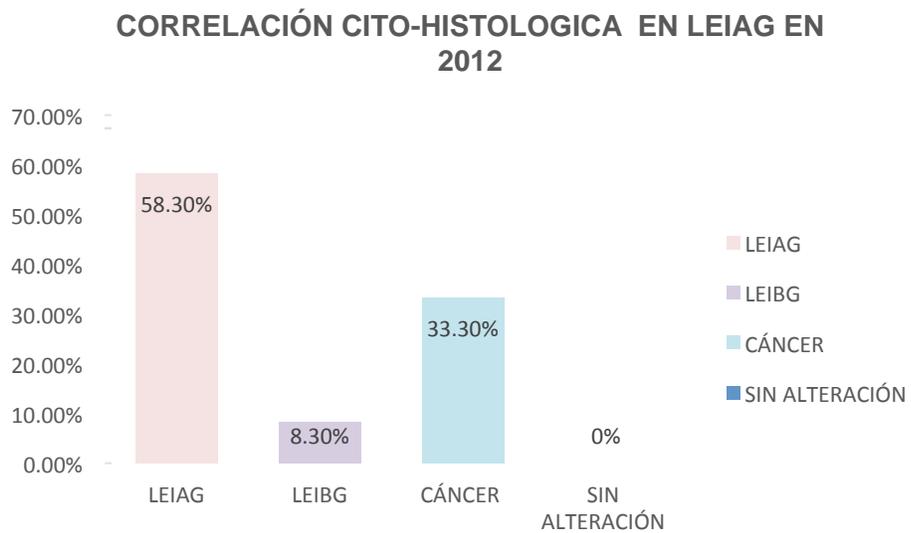
**Grafica 7.**

La correlación cito-histológica en lesiones intraepiteliales de alto grado en el 2011 fue de 43.8% (n=7). (Grafica 8)



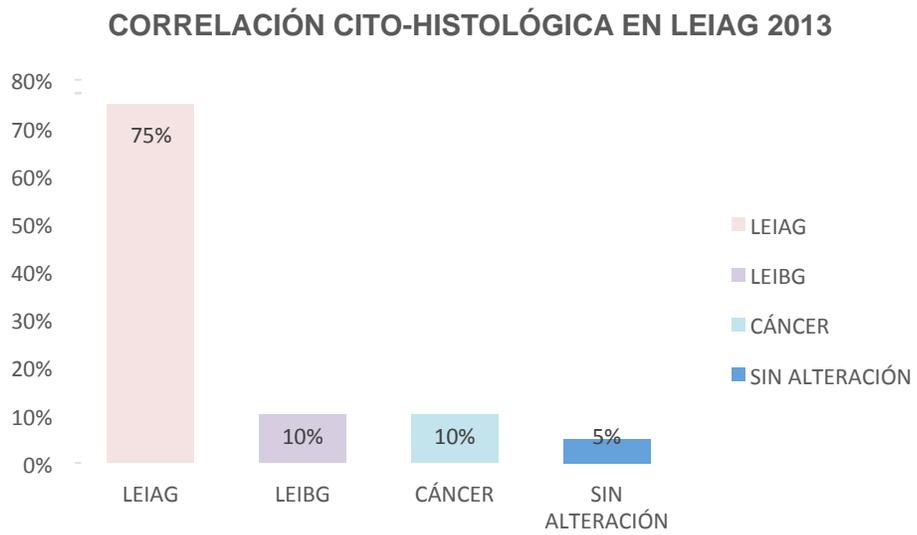
**Grafica 8.**

La correlación cito-histológica en lesiones intraepiteliales de alto grado en el 2012 fue de 58.3% (n=7). (Grafica 9)



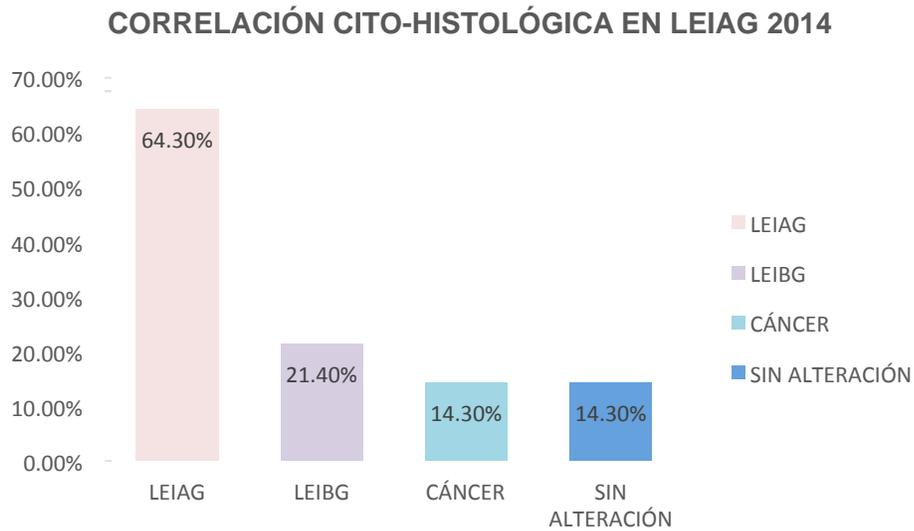
**Grafica 9.**

La correlación cito-histológica en lesiones intraepiteliales de alto grado en el 2013 fue de 75% (n=15). (Grafica 10)



**Grafica 10.**

La correlación cito-histológica en lesiones intraepiteliales de alto grado en el 2014 fue de 64.3% (n=9). (Grafica 11)



**Grafica 11.**

## VII. DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron un total de 73 pacientes con resultado LEIAG en citología cervical con análisis de grupo de edades en las cuales la media de edad fue de 42 años, con mayor incidencia de 36 a 40 años con 21.9 %, similar al reportado en la literatura internacional. (17)

En este estudio se tomó en un periodo del 01 enero de 2010 al 31 de diciembre de 2014 un total de 20,412 citologías, de las cuales 6.21% (n=1268) resultaron positivas; de estas se encontró 80% (n=1022) de lesiones intraepiteliales: 21.5%(n= 220) reportaron LEIAG y 78.4% (n =802) reportaron LEIBG. Regil Sotelo et al, del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), realizaron una revisión de 13 365 citologías del año 2006, de las cuales 12.1% (n=1627) resultaron positivas y de estas positivas 63 % (n= 1034) eran lesiones intraepiteliales, 61.79% (n=639) LEIBG y 38.2 % (n=395) LEIAG,(15) comparando estadísticas se encuentran similares, a pesar de que el número de citologías en dicha institución es mayor que en este hospital. Cirión Martínez et al, revisaron 1546 citologías en un periodo comprendido del 2004 al 2007, donde 67% (n= 1039) resultaron positivas, de ellas 74% (n=776) con LEIAG, (18) lo cual está de acuerdo con los resultados obtenidos. Balan R et al, en Rumania realizan en 5 años del 2003 al 2008 5700 citologías con positividad en 32.72% (n=1865)(21).Jyoth et al, en India realizan estudio en 200 citologías con 7.5% (n=15) con resultado LEIAG(22), lo cual dista en 14% de este estudio.

En el presente estudio se realizaron del total de muestras: 69.9% (n=51) con asa electro quirúrgica; 24.7% (n=18) biopsia dirigida por colposcopia y 5.5% (n= 4) histerectomía total abdominal. Similar a resultados de Cuitiño G. et al, en Chile en 204 casos con citología positiva para, lesión escamosa intraepitelial 75% tenían como con asa electro quirúrgica y el resto biopsia por visión colposcópica. (17)

En este estudio se analizó la correlación entre la citología cervical con resultado de lesión intraepitelial cervical de alto grado el resultado histopatológico, donde se observó una correlación de 57.5 % (n= 42) en los cinco años, cifra similar a lo que observaron Regil y colaboradores en el INCAN, indicando una concordancia del 61.45% (n=854) de LEIAG con su resultado histológico definitivo, sin embargo consideraron aceptable la diferencia de un grado en el diagnóstico con lo cual la concordancia aumentó a 80.14%,(15) con respecto a las discrepancias. Sarduy Nápoles En Cuba 2008, en un estudio con 205 mujeres 15 con LEIAG y 55 con LEIBG, durante un periodo de 1994 a 2005, el diagnóstico citológico comparado con el histológico coincidió en 97.3% de los casos, (16) lo cual dista un 39.8% de este estudio. En otro estudio Jyothi R et al, observaron correlación en LEIAG de 89.3% en una muestra de 200 pacientes(22);en donde se

encuentra con porcentajes de correlación mucho más altos ( 31.8%) que en el presente estudio, al igual que Jones B, Novis A en Detroit, Michigan EE.UU. estudio en 348 laboratorios con 22 439 citologías con reporte positivo se encuentra correlación en 88.9% (23) y de igual manera en Rumania Balan R. et al, en un periodo de 5 años del 2003 al 2008 con un total de 1865 citologías positivas se encuentro correlación cito histológica en 89,47%. Y en Nepal, Saha R, et al, realizaron estudio únicamente de 40 pacientes donde la correlación cito histológica en LEIAG fue de 75%.

Cutiño et al., en Chile realizaron relación cito-histológica de LEIAG separando en dos grupos uno realizando la biopsia bajo visión colposcópica, y otro cono con asa electro quirúrgica donde se encontró en el primer grupo correlación de 67.1%, y en el segundo grupo 73.7%,(17) lo cual es similar a nuestro estudio en donde se engloban en un solo grupo los dos tipos de biopsia.

Las discrepancias encontradas puede deberse a varios errores en todo el proceso desde su inicio; error en el muestreo citológico o a la existencia de factores que obstaculizan la visualización en del frotis que hacen que los cambios celulares se confundan, o debido a error en el muestreo colposcópico o falta de control de calidad en el material histopatológico. En los casos donde el diagnostico histológico es de mayor grado que el citológico se puede explicar por la asociación vertical de las lesiones en las que LEIAG está cubierta por el virus del papiloma humano que descama las citologías, razón por la cual se recomienda a todas las pacientes con el virus se les realiza colposcopia para descartar estos vínculos y la existencia de otras áreas de LEIAG. (15)

## **VIII. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos en esta investigación permiten evidenciar en el Hospital de la Mujer, D.F. que la correlación cito histológica en lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en este hospital es de 57.50%, el cual no dista de lo reportado por otras literaturas de américa latina; sin embargo con respeto a nivel mundial se encuentra alejada de los estándares. Se encuentra en el análisis estadístico anual significativa elevación de

concordancia a partir del año 2013 donde inicia el control de calidad citológico en este hospital. La unidad de Patología del Hospital de la Mujer del D.F. el Screening cito histológico es confiable para las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado.

Para el control de calidad de este programa es necesario tener en cuenta elementos fundamentales en el proceso desde la toma de la citología cervical hasta el diagnóstico histológico; donde en el proceso se pueden encontrar diversos errores: en el muestreo citológico y colposcópico, en la fijación de la muestra, fallas en la orientación del corte histológico, error de la lectura citológica o interpretación histológica y, regresión de las lesiones antes del examen colposcópico tardío.

La citología cervicovaginal se mantiene como un buen método de tamizaje para la detección de lesiones precursoras de carcinoma cervical y así iniciar de manera oportuna el manejo de las mismas. No obstante, es importante sumar esfuerzos de las distintas disciplinas involucradas en la toma, procesamiento, interpretación y manejo de resultados, con el fin de reducir al máximo los factores que interfieren en una correcta interpretación de la misma y obtener un mayor índice de correlación con el estudio histopatológico definitivo.

Finalmente sería recomendable continuar realizando un análisis de la correlación cito histológica en un futuro incluyendo muestras más numerosas que abarquen periodos de estudio más amplios; de esta manera se podrá evaluar si los resultados mostrados en esta investigación tendrán algún impacto en el futuro para mejorar la correlación cito histológica de las lesiones intraepiteliales en este hospital. De igual manera se puede implementar mejorar el registro de citologías y su concordancia con el reporte histológico de la biopsia y así poder tener una base de datos amplia y detallada que facilite el análisis en un futuro.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Spilberg GS, AFIP Atlas of Tumor Pathology. En: Kurman JR, Ronnett BM, Sherman EM, Wilkinson JE. Tumors of the cervix, vagina, and vulva. 4 ed. Vol 13. Washington DC; 2010. P. 59-104.

2. Insigna PR, Dasbach JE, Elbasha HE. Epidemiologic Natural History and Clinical Management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and Systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. BMC infectious diseases ( publicación periodica en linea) 2009 Jul ( citada 2009 Jul 29). Se consigue en :<http://www.biomedicalcentral.com/>
3. Dim CC, Towards improving cervical cancer Screening in Nigeria: A review of the basics of cervical neoplasm and cytology. Nigerian Journal of Clinical Practice 2012; 15(3):247-52.
4. Norma Oficial Mexicana de 2013, Para la prevención, diagnóstico , tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de cáncer cervicouterino. ( May.31,2007).
5. Hirschowitz L, Albus A, Brown L, Das N, Ganeson R, Herrington SM, et al. Histopathology Reporting in Cervical Screening – an Integrated Approach.2 ed. Publicación 10. Sheffield: Inglaterra. 2012.
6. Consensus Guidelines for Managing Abnormal Cervical Cancer Screening Test and Cancer Precursors. ( Oct, 2007)
7. Siegel MR, Naishadam D, Jemal A, Cancer Statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians ,2013 Jun 17;63 (1):11-63.
8. Torres LA, Bustamante IJ, Torres RA, Oliva PJ, Morales PM, Román BE, Cancer cervicouterino.Perfil epidemiológico en 1217 pacientes. Ginecología y Obstetricia Mexicana 2013 Feb; 81(2):71-76.
9. Dominguez TE, Peralta ZO, Zenteno CR, Factores de riesgo para el cáncer cervicouterino en pacientes atendidos en el Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”. Revista Médica de la Universidad Veracruzana Ene- Jun 2012; 12 (1): 20-24.
10. Lizano SM, Carrillo GA, Contreras PA, Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Cancerología 2009; 4: 205-16.
11. Hathaway KJ, HPV: Diagnosis, Prevention and Treatment. Clinical Obstetrics and Gynecology 2012; 55(3): 671-80.
12. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvoison L, Bradshaw K, Cunningham F, et al. Williams Gynecology. 23 ed. Mc Graw Hill; 2012.
13. De la Fuente DR, Guzman LS, Barbosa QO, González RA, Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Medicina Universitaria 2010 Oct- Dic; 49(12): 99-200.

14. Saslow D, Solomon D, Lawson WH, Killackel M, Kulasingam S, Carn J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *CA Cancer J Clin* 2012 May- Jun; 62(3): 147-72.
15. Sotelo RR, Ibarra del RM, Flores HL, Correlación citohistológica den el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2006. *Revista Latinoamericana de Patología* 2008; 46(4): 309- 16.
16. Sardoy NM, Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Revista Cuban de Obstetricia y Ginecología* (publicación periódica en línea). Mar 2009 ( citado 2015 Jul 06); 33(1):Se consigue en [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138600X2009000100007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2009000100007&lng=es).
17. Cutiño GL, Tirapegui SF, Torres YL, Klassen PR, Naveas GR, Martínez CJ, Correlación citohistológica de las lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino en la Unidad de Patología Cervical del Hospital Naval Tehucano. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2005; 70(3): 152-55.
18. Diaz AE, Larios MN, Dragustinovis VI, Correlación citológica, colposcópica e histológica de las lesiones de alto y bajo grado en cérvix. *Revista Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez* 2006 May- Ago; 7(2): 54-58.
19. Marguard HK, Correlation of cervical cytology and histology. *Der Pathologe* Nov 2011; 32(6):491-6.
20. Saha R, Thapa M, Correlation of cervical cytology with cervical histology. *Kathmandu Univ Med J*, 2005 Jul- Sep; 3(3): 222-4.
21. Balan R, Craucie E, Gheorghitia V, Paveleanu M, Toma U, Amalinei C, Cito-Histopathological correlations in uterine cervix Pathology. *Revista Genética y Biología molecular* 2009; 10(2): 77-81.
22. Jyothi R, Gupta P, Rao R, Sood L, Correlation between Colposcopy, Cytology and Histopatology en High- risk Patients for cervical cancer. *Journal of South Asian Federation of Menopause Societys* Ene- Jun 2013; 1(1): 21-23.
23. Jones BA, Novis AD, Cervical Biopsy- Cytology Correlation , *Arch Pathol Lab Med* Ene 2006; 120:523-31.