

**Universidad Nacional Autónoma de México**



**Facultad de Medicina**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Ginecología y Obstetricia**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“Incidencia de lesiones intraepiteliales de cérvix en pacientes con embarazo de alto riesgo vs embarazo normoevolutivo y su correlación citocolposcópica en Papanicolaou con resultado anormal en el Hospital General de México”.

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

**DRA. MICHELLE LILLY ROJAS ARELLANO**

**Asesor:**

Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortes

México, D. F. a Junio de 2016.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

# CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	iv
RESUMEN.....	vi
INTRODUCCIÓN.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVOS.....	18
HIPOTESIS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
TIPO DE ESTUDIO.....	20
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	20
RECURSOS HUMANOS.....	21
RECURSOS MATERIALES.....	21
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS.....	33

## **LISTA DE TABLAS**

<i>Tabla 1. Comparación de medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo .....</i>	<i>24.</i>
<i>Tabla 2. Comparación para variables cualitativas entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.....</i>	<i>25.</i>
<i>Tabla 3. Comparación para variables cualitativas entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.....</i>	<i>26.</i>
<i>Tabla 4. Patologías que complican el embarazo en las pacientes catalogadas como de alto riesgo.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabla 5. Comparación en los resultados de citología vaginal entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.....</i>	<i>27</i>
<i>Tabla 6. Correlación citocolposcópica en pacientes con resultado de citología vaginal anormal.....</i>	<i>28</i>

## **LISTA DE FIGURAS**

<i>Figura 1. Estructura molecular del Virus del Papiloma Humano .....</i>	<i>2</i>
<i>Figura 2. Eversión glandular con metaplasia al principio del segundo trimestre del embarazo .....</i>	<i>7.</i>
<i>Figura 3. Células deciduales en el estroma. Éstas son células grandes y tienen bordes mal definidos. Los núcleos son bastante uniformes, con pequeños nucléolos y cromatina vesicular fina .....</i>	<i>9</i>
<i>Figura 4. Eversión glandular asimétrica con vascularización aumentada, grandes hendiduras por la hipertrofia del epitelio y epitelio acetoblanco por la metaplasia.....</i>	<i>10</i>
<i>Figura 5. Cuello uterino normal al principio del tercer trimestre en el que se aprecia una metaplasia muy activa, cambios de decidualización y mucosidad espesa. Las zonas abultadas blanquecinas, especialmente notorias en el labio anterior, son células estromales hipertrofiadas (reacción de decidualización) .....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 6. Metaplasia inmadura en una mujer embarazada con un frotis de Pap normal. En el campo de la metaplasia acetoblanca del labio cervical posterior, se observan múltiples islas de epitelio cilíndrico .....</i>	<i>11.</i>
<i>Figura 7. Algoritmo para el manejo de la paciente embarazada con resultado anormal en la citología cervical según las directrices de la ASCCP de 2013 .....</i>	<i>14</i>

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mi familia, por enseñarme que los sueños solo se pueden volver tangibles con esfuerzo, perseverancia y dedicación, y así mismo, por enseñarme a valorar cada meta alcanzada, porque lo que realmente dignifica al ser humano solo puede ser producto del trabajo invertido aunado al amor con el que desempeñamos nuestra práctica profesional.

A Armando Flores Lira, por estar al pie del cañón desde el primer momento de esta trayectoria, por no desistir y por alentarme a seguir adelante, además por darme parte de su tiempo, ya que al elegir compartirlo conmigo, me comparte también una porción de su vida que jamás volverá... hagamos que valga la pena...

A Leticia Cortes Julián por ser mi confidente, consejera, cómplice, maestra, compañera de vida y por compartir los mejores y peores momentos de este sinuoso, pero maravilloso camino... nos faltan miles de experiencias por vivir.

Al Dr. Briones y al Dr. Pérez Calatayud, por demostrarme que todo es posible y adentrarme en el fantástico mundo de la producción científica.

Al Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortes y a la Dra. Martha León Alcántara, ya que sin ellos esta tesis no habría sido posible. Y a la Dra. Berenice Zavala Barrientos por su ayuda en el análisis estadístico y metodológico.

A mis primeros maestros en el arte de la Obstetricia, los Gineco-obstetras del Hospital “José G. Parres”, por mostrarme el camino, con la paciencia y tenacidad con la que un maestro educa a su discípulo, especialmente a la Dra. Amador, por exigirme excelencia, y hacerme entender que tengo un gran compromiso con la vida.

A mis maestros del Hospital General de México, por pulir mis habilidades quirúrgicas, compartir su conocimiento y contribuir a mi formación académica, para forjarme como un profesionalista completo y digno egresado de esta institución.

A las pacientes, ya que es a través de ellas como podemos poner en práctica el conocimiento aprendido; además, porque depositan en nosotros su confianza y ponen en nuestras manos lo más valioso que poseen, su salud y porque tenemos el poder de impactar en su calidad de vida, es claro que nos queda mucho por hacer.

A mis compañeros residentes de mayor y menor jerarquía, por la convivencia, la enseñanza mutua, los retos y las amistades que surgieron en el camino, especialmente al Dr. José Alberto Carranco Martínez, por haberme apoyado en la transición institucional, por la sinceridad que siempre caracterizo sus palabras, por permitirme ser parte de su vida y porque espero que nuestra amistad trascienda, no dudo que así será.

Y por último, a la vida, por enseñarme a resistir, a valorar, a enfrentar las adversidades, a luchar por mis objetivos, a no perder la humanidad que caracteriza esta vocación y por permitirme seguir disfrutando de mi profesión, con el ímpetu y la pasión con la que solo se puede llevar a cabo lo que se ama.

Pero esto no se acaba aquí, vamos por más, vamos por todo  
y saldremos avantes...

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN.** El cáncer cérvicouterino (CaCu) constituye un problema de salud pública prioritario, no solo por su magnitud y trascendencia, sino también porque se trata de una enfermedad prevenible si se detectan y tratan sus lesiones precursoras, y es también curable cuando se diagnóstica en etapas tempranas. En México el CaCu, ocupa el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 14.5 por 100,000 mujeres mayores de 25 años de edad. El diagnóstico de carcinoma de cuello uterino ocurre en alrededor de 1 en 3,000 embarazos.

**OBJETIVO.** Establecer la incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales en los grupos de pacientes con embarazo de alto riesgo y embarazo normoevolutivo, con control prenatal por los servicios de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital General de México en el periodo comprendido entre julio 2015 y febrero 2016. Y de manera secundaria establecer la correlación entre el diagnóstico citológico y el colposcópico en las pacientes que presentaron lesiones intraepiteliales cervicales.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, donde se analizaron 286 expedientes de pacientes con control prenatal en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México, durante el periodo antes mencionado, que cumplieran con los criterios de inclusión habiéndoles realizado citología vaginal y colposcopia y que contaran con reporte de las mismas al momento del cierre del estudio. Se eliminaron 12 pacientes entre ambos grupos por no contar con resultado de citología o información insuficiente en el expediente clínico.

El análisis estadístico se realizó con la calculadora online *Social Science Statistics* y la paquetería de Office, Microsoft Excel con su herramienta de análisis estadístico. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para el caso de las variables cuantitativas; y frecuencias tanto absolutas como relativas, para variables cualitativas. Así mismo, se utilizó la prueba de diferencias de medias no pareadas *t-Student*, para variables cuantitativas y el test Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para variables cualitativas. Los test fueron elaborados con un intervalo de confianza del 95%, para asegurar significancia estadística.

**RESULTADOS:** El factor de riesgo más frecuente en las pacientes que presentaron lesiones para ambos grupos fue el no haberse realizado una citología vaginal previa. Se encontraron 8 pacientes en el grupo de embarazadas de alto riesgo con LIEBG y 3 en el

normoevolutivo, en este último grupo se halló una paciente con LIEAG, diagnosticada por citología y colposcopia.

CONCLUSIONES. Se estima que cerca del 1-5% de los estudios de citología cervical durante el embarazo muestran cambios anormales, de estos entre el 1.26 y 2.2% presentan lesiones intraepiteliales escamosas predominando las de bajo grado con un 86% seguidas por las de alto grado en un 14%, En este estudio encontramos una casuística mayor, en cuanto a las lesiones de bajo grado en el grupo de embarazadas de alto riesgo con una incidencia de 5.88%, no siendo estadísticamente significativa, comparando ambos grupos de estudio. Parte fundamental de este trabajo será el seguimiento posterior al puerperio de las pacientes que presentaron lesión, para así asegurar su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.



## *INTRODUCCIÓN*

El cáncer cérvicouterino constituye un problema de salud pública prioritario<sup>1</sup>, no solo por su magnitud y trascendencia, sino también porque se trata de una enfermedad prevenible si se detectan y tratan sus lesiones precursoras, y es también curable cuando se diagnostica en etapas tempranas, de ahí que la persistencia de una alta mortalidad por esta causa obedece por un lado, a falta de recursos e inversión y por otro, a fallas en la organización y operación de los servicios de salud para la detección temprana y atención del cáncer cérvicouterino. El diagnóstico precoz es la intervención sanitaria más eficiente y costo-efectiva con una supervivencia a 5 años promedio de 91,5% en estadios clínicos tempranos y solo un 12,6% de aquellos con invasión a distancia<sup>2</sup>.

En el mundo, este padecimiento ocasiona la muerte prematura de aproximadamente, 274,000 mujeres cada año, afectando principalmente a las mujeres más pobres y vulnerables; las estadísticas muestran que 83% de los casos nuevos y 85% de las muertes ocasionadas por esta neoplasia ocurren en los países en desarrollo, donde además se constituye una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres<sup>3</sup>.

## MARCO TEÓRICO

### INFECCIÓN POR VPH EN EL EMBARAZO

En México el cáncer cervicouterino (CaCu), actualmente ocupa el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 14.5 por 100,000 mujeres mayores de 25 años de edad<sup>3</sup>. El riesgo de neoplasia cervical y sus precursores es similar entre las mujeres embarazadas y las no embarazadas, con una incidencia de 1.26 a 2.2% de lesiones intraepiteliales escamosas detectadas en la citología durante el embarazo.

Alrededor de 86% de las lesiones intraepiteliales escamosas que se identifican durante la gestación se clasifican como de bajo grado o neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC 1). El otro 14% son lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC 2, 3). El diagnóstico de carcinoma del cuello uterino es raro y sólo ocurre en alrededor de 1 en 3,000 embarazos<sup>4</sup>.

### ETIOLOGÍA

El virus del papiloma humano (VPH) es considerado el factor más importante que contribuye al desarrollo de la neoplasia intraepitelial y cáncer cervical<sup>5</sup>, considerándolo un requisito necesario para el desarrollo de la enfermedad. Casi todos (99,8%) los casos se deben a tipos específicos del virus. Así mismo, la infección por VPH puede ser causa de otros carcinomas ano genitales incluyendo de pene, vagina, vulva y ano<sup>6</sup>.

### ESTRUCTURA MOLECULAR DEL VPH

El virus del papiloma humano, pertenece a la familia *Papillomaviridae*, posee una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55nm y que contiene al genoma viral, el cual consiste en una molécula de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR,

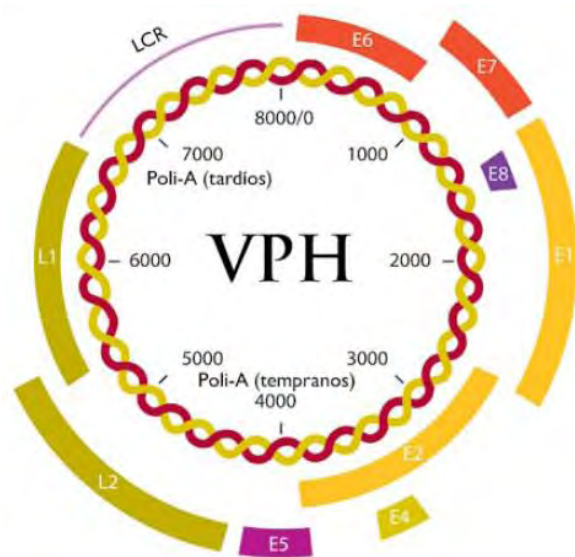


Figura 1. Estructura molecular del VPH<sup>6</sup>

que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2), los cuales constituyen la cápside. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses<sup>6</sup> (Figura 1).

Basado en el análisis de secuencia de DNA, se han reconocido más de 100 genotipos de VPH que causan un diverso rango de lesiones epiteliales. A nivel evolutivo todos los *papilomavirus* que se conocen se han agrupado en 16 géneros y los VPH se agrupan en 5 de éstos. Los dos géneros más importantes son los *papilomavirus Alpha* ( $\alpha$ ) y los *Beta* ( $\beta$ ). La mayoría de los VPH que infectan área genital pertenecen al género Alpha<sup>7</sup>. Cerca de 35 tipos de VPH se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital tanto en hombres como en mujeres; además, quince de estos tipos virales se asocian en diferente grado al cáncer de cérvix. El *papilomavirus* tipo 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el tipo 18 está involucrado en el 20% de los mismos<sup>8</sup>. Además de los tipos 16 y 18, los VPH- 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 deben ser considerados oncogénicos o de “alto-riesgo”.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH (factores de riesgo) esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como se comenta más adelante<sup>9</sup>.

La mayoría de las lesiones de bajo grado revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG, sistema Bethesda de clasificación de células displásicas cervicales). Después, solo del 20 a 40% de éstas progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG). Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o

10% de ellas desarrollarán una LIEAG, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses<sup>6</sup>. Sin embargo, en aquellas con una deficiencia inmune, heredada o farmacológicamente inducida, hay una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia<sup>10</sup>.

Los virus genitales, tanto oncogénicos como no oncogénicos, pueden causar LIEBG en la zona de transformación del cuello uterino, éstas pueden ser manifestaciones transitorias de infección viral productiva, que se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. Este se diferencia y madura, mostrando anormalidades menores de la célula. La zona de transformación del cuello uterino un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia. Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a una LIEAG, las verdaderas precursoras del CaCu y que se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en los tercios central y superior la lesión. La LIEAG es comúnmente positivo a los tipos virales oncogénicos que evitan la maduración y diferenciación, produciendo una replicación continua de células inmaduras y eventualmente la acumulación de anormalidades genéticas que favorecen la malignidad<sup>6</sup>.

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar primero en una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus 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 premaligna. 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<sup>11</sup>. 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<sup>12</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

El riesgo de contraer un VPH genital está influenciado por la actividad sexual, por lo que el CaCu sigue el patrón típico de las enfermedades transmitidas sexualmente.

- *Número de parejas sexuales.* Hay una fuerte asociación entre esta variable, tanto para la mujer como para su compañero y la adquisición del virus<sup>13</sup>.
- Actividad sexual a temprana edad.
- Tener historial de otras enfermedades transmitidas sexualmente; Verrugas genitales.
- Citología cervical con resultados anormales o nunca haberse realizado una.
- Antecedente de displasia escamosa cervical, vaginal o de vulva.
- Pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene.
- *Edad.* La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad, después de los 30 años decrece la prevalencia. El CaCu es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer<sup>14,15</sup>.
- *Persistencia viral.* Común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo a cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos secundarios dado que las proteínas virales interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen inmortalización de los queratinocitos.
- *Uso prolongado de anticonceptivos orales.* La región larga de control, LCR por las siglas en inglés, en el genoma viral, contiene elementos de respuesta a glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroideas como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona<sup>16</sup>.

- *Coinfección con otros virus*, como el del herpes simple (HSV) tipo 2, citomegalovirus (CMV), herpes virus humano tipos 6 y 7(HHV-6), detectados todos en el cérvix.
- *Carga viral*. Correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad. El VPH 16 puede alcanzar una carga viral más alta que otros tipos virales.
- *Presencia de inmunosupresión y/o presencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida*.
- *Predisposición genética*. Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad<sup>17</sup>.
- *Variantes virales intratipo*.
- *Tabaquismo*.

#### CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL CÉRVIX DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo provoca importantes alteraciones en el aspecto macroscópico y colposcópico del cuello uterino, así como en la citología e histología de las muestras cervicales para anatomía patológica. Durante el embarazo, el cuello uterino sufre cambios glandulares y estromales similares a los que se dan en el endometrio. La mayoría de estos cambios se deben a los elevados niveles de estrógenos<sup>19</sup>. El estroma cervical sufre una amplia destrucción de su colágeno por colagenasas y se produce una acumulación de mucopolisacáridos gelificantes, así como un aumento del contenido líquido. El resultado son unos labios cervicales blandos y edematosos que protruyen en la vagina y evierten una proporción considerable del endocérvix más allá del orificio externo. Las dimensiones del cuello uterino aumentan considerablemente y se asocian a un remodelado del contorno superficial. Las glándulas endocervicales se hacen hiperplásicas, dando lugar a una protrusión polipoidea, hiperplasia microglandular o ambas. También se hacen hipersecretoras, un estado conocido como hiperplasia glandular endocervical, que contribuye a la formación de un grueso tapón mucoso que sella la cavidad endometrial respecto a la vagina. La vascularización aumentada y la producción de abundante moco se hacen muy evidentes. Esta vascularización produce un tono azulado (el signo de

Chadwick). El aspecto macroscópico del cuello uterino depende en buena medida de la edad gestacional, especialmente en las primíparas<sup>20</sup>.

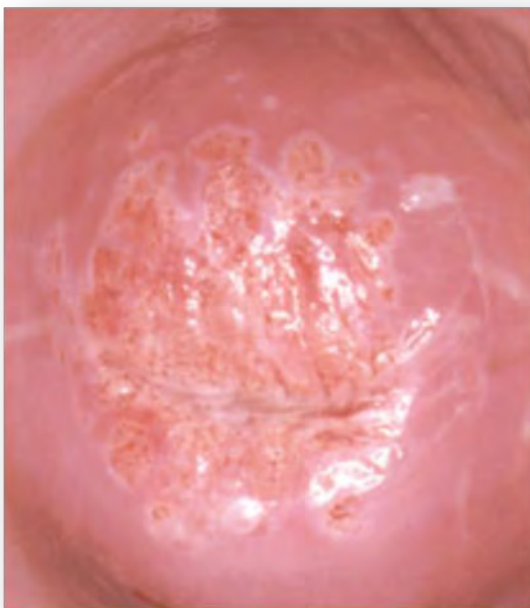


Figura 2. Eversión glandular con metaplasia al principio del segundo trimestre del embarazo<sup>19</sup>

El contenido aumentado de estrógenos durante la fase precoz de la gestación produce una expansión significativa en el volumen cervical mediante la hipertrofia del estroma fibromuscular. Consecuentemente, el canal endocervical está evertido hacia el ectocérvix. El grado de esta eversión varía de unas mujeres a otras y con el número de embarazos, siendo más común e intenso en el primer embarazo. El proceso de eversión se inicia en las primeras semanas de gestación y

habitualmente es claramente evidente al principio del segundo trimestre, como se aprecia en la Figura 2. Consecuentemente, se produce una cantidad significativa de metaplasia epitelial epidermoide inmadura. El estroma puede sufrir también una decidualización focal o masiva y puede producir un moteado vaginal<sup>21</sup>. En los embarazos subsecuentes, el grado de eversión del canal endocervical es menos significativo, pero la apertura del canal endocervical puede resultar en una exposición similar del epitelio cilíndrico endocervical al medio vaginal ácido.

## PROCEDIMIENTOS PARA DIAGNÓSTICO DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo constituye un momento oportuno para revisar a las mujeres que de otra manera no se someterían a un examen rutinario, pero que sí solicitan atención médica prenatal. El cribado citológico ha disminuido dramáticamente las tasas de cáncer entre las mujeres jóvenes, pero aún se identifican cánceres durante el embarazo. La recomendación estándar de tratamiento es revisar para CaCu a todas las mujeres en su primera consulta prenatal. Se ha descrito que la incidencia de una prueba de Papanicolaou (Pap) anormal durante el embarazo es del 5-8%. Se estima que el 1,2% de estas mujeres con un Pap

anormal (sólo una de cada 3.000 embarazos) tienen cáncer de cuello uterino. El porcentaje de carcinomas epidermoides (mayor del 80%) y de adenocarcinomas (hasta el 20%) durante el embarazo es similar al de la población no gestante. Globalmente, el cáncer de cuello uterino se encuentra en sus estadios más tempranos durante el embarazo comparado con la población general y es dos o tres veces más probable que se diagnostique en un estadio operable de la enfermedad<sup>19</sup>.

La colposcopia es el procedimiento de elección para el seguimiento de las pruebas de Papanicolaou anormales, por medio de la toma de biopsia dirigida y el examen histológico de anomalías cervicales sospechosas de displasia. Sin embargo, es importante señalar que en las mujeres embarazadas las alteraciones morfológicas del cuello uterino y los potenciales riesgos materno-fetales relacionados con los procedimientos de diagnóstico y terapéuticos, requieren que el manejo de estos pacientes se realice por médicos experimentados<sup>22</sup>.

### **Citología cervical**

Los componentes celulares de la citología cervical durante el embarazo se encuentran alterados debido al elevado contenido estrogénico, dando lugar a una metaplasia epidermoide y a células con citoplasma hipervacuolado y núcleos atípicos que representan hiperplasia glandular endocervical. Como consecuencia de los cambios estructurales fisiológicos del cuello uterino, la evaluación e interpretación de los estudios citológicos es más difícil durante la gestación, los principales cambios celulares implicados en errores diagnósticos son: hiperplasia de las células basales, metaplasia inmadura, decidualización del estroma cervical, pérdida del núcleo de las células glandulares (hiperplasia glandular endocervical) y la reacción de Arias-Stella.

La decidualización cervical no es un evento infrecuente durante el embarazo. La decidualización con erosión puede producir un sangrado vaginal que macroscópica e histológicamente puede ser interpretado por error como cáncer. La decidua degenerada también puede remedar a una lesión intraepitelial epidermoide de grado alto (LIEAG). Aunque el cuello uterino es el origen de la mayoría de las células deciduales en una prueba de Pap, algunas se exfoliarán del útero. Se ha postulado que se descaman de la superficie libre del útero por la fricción del corion contra el endometrio. En



aproximadamente un 30% de las mujeres gestantes se produce la decidualización estromal en el segundo y tercer trimestres (Figura 3).

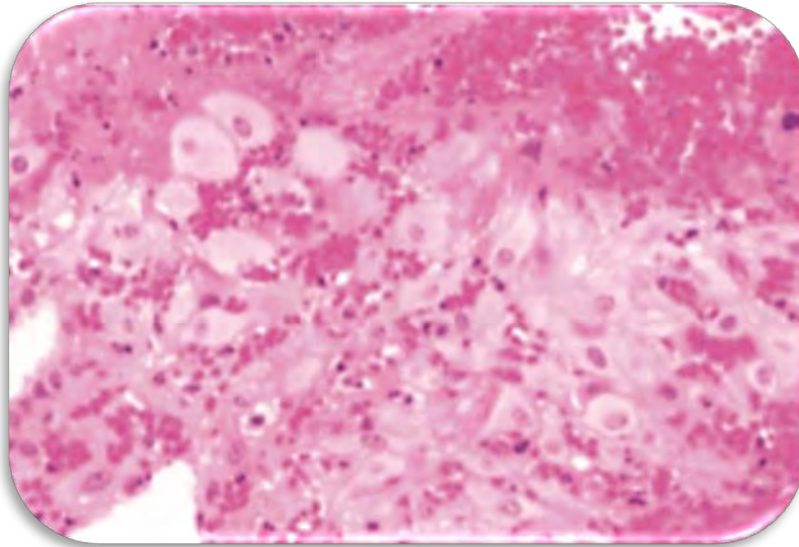


Figura 3. Células deciduales en el estroma. Estas son células grandes y tienen bordes mal definidos. Los núcleos son bastante uniformes, con pequeños nucléolos y cromatina vesicular fina<sup>19</sup>.

La hiperplasia glandular endocervical no debería plantear problemas diagnósticos. Sin embargo, en casos de hiperplasia microglandular, la atipia glandular puede ser notable y puede diagnosticarse erróneamente como una LIEAG o un adenocarcinoma.

La reacción de Arias-Stella se parece mucho a un carcinoma de células claras. Se presenta como una respuesta fisiológica a la presencia de trofoblastos viables y concentraciones hormonales elevadas. Las células se caracterizan por un citoplasma abundante y vacuolado, núcleos agrandados con nucléolo prominente o cromatina difusa, que puede confundirse fácilmente con el efecto vírico citopático o un carcinoma endocervical.

La presencia de los cambios citológicos inducidos por el embarazo, la metaplasia inmadura y el infiltrado inflamatorio pueden provocar errores de diagnóstico citológico. Así como la presencia de células naviculares, índices cariopictóticos y eosinofílicos bajos y una citólisis intensa debida a la abundancia de lactobacilos que proliferan en el medio rico en glucógeno. Por el contrario, los cambios displásicos verdaderos pueden

interpretarse de manera incorrecta como cambios asociados al embarazo, dando lugar a una citología falsamente negativa<sup>19</sup>.

Los nuevos métodos (citología en capa fina, tamizaje repetido computarizado, etc.) son inciertos, en términos de sensibilidad y especificidad sobre la citología cervical tradicional (Pap), aunque algunos centros recomiendan la citología en base líquida sobre la técnica de Papanicolaou, esta última permanece como el estándar de oro en el tamizaje de lesiones intraepiteliales en mujeres embarazadas<sup>3</sup>.

### Colposcopia

Durante el embarazo, algunos cambios benignos pueden producir patrones colposcópicos sospechosos, por ejemplo en el ectropión cervical con grandes vellosidades separadas por pliegues longitudinales profundos, contornos superficiales irregulares y vascularización aumentada con una angioarquitectura confusa que puede dar lugar a un patrón vascular sospechoso (Figura 4). En la zona de transformación (ZT) pueden encontrarse hallazgos atípicos transitorios asociados con la metaplasia epidermoide activa. El nuevo epitelio epidermoide, o el mismo epitelio metaplásico inmaduro, pueden exagerar el aspecto acetoblancos. Dentro de estas áreas de metaplasia fisiológica se puede ver un punteado fino o un patrón de mosaico, que se puede interpretar erróneamente como enfermedad. Los cambios del contorno superficial asociado con las glándulas llenas de moco y la reacción decidual también pueden generar confusión.

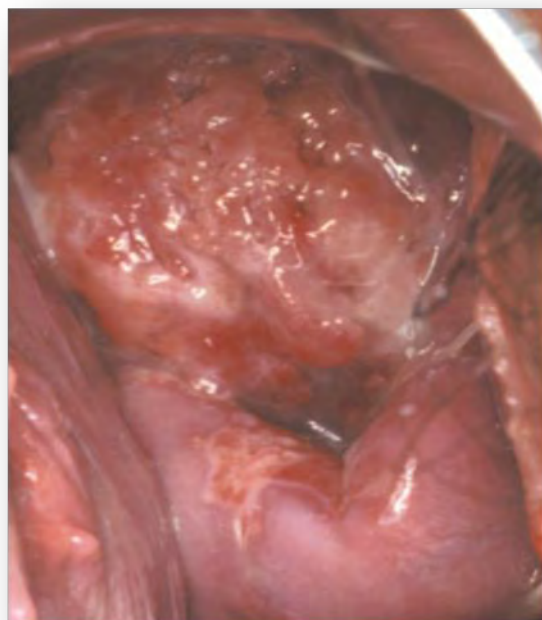


Figura 4. Eversión glandular asimétrica con vascularización aumentada, grandes hendiduras por la hipertrofia del epitelio y epitelio acetoblancos por la metaplasia<sup>19</sup>

Dentro de estas áreas de metaplasia fisiológica se puede ver un punteado fino o un patrón de mosaico, que se puede interpretar erróneamente como enfermedad. Los cambios del contorno superficial asociado con las glándulas llenas de moco y la reacción decidual también pueden generar confusión.

Después del primer trimestre de embarazo se produce la eversión del epitelio cilíndrico endocervical, fenómeno que tiende a verse con mayor frecuencia en los primeros embarazos, como se mencionó previamente. La unión escamocilíndrica (UEC) se evierte y en la mayoría de las mujeres ya es completamente visible hacia la semana 20 de

gestación<sup>23</sup>. A medida que la eversión fisiológica se expande durante la gestación, pueden aparecer nuevas áreas acetoblancas de metaplasia epidermoide.

El aspecto acetoblanco de la metaplasia epidermoide puede ser difícil de distinguir de las lesiones displásicas, excepto porque son típicamente más pálidas, con un margen menos nítido. También puede resultar difícil de distinguir la expansión masiva de la metaplasia inmadura de las lesiones precancerosas.

En el tercer trimestre, la eversión del endocérnix y la metaplasia progresiva se detienen hacia la semana 36 de gestación. El área de metaplasia persiste durante el periodo prenatal y vuelve a su posición endocervical en el puerperio (Figuras 5 y 6). La metaplasia también puede madurar a epitelio epidermoide. En embarazos posteriores, el área de metaplasia preexistente puede evertirse de nuevo, aunque normalmente no de manera tan acentuada como en el primer embarazo. La vascularización del cuello uterino también suele ser intensa durante el embarazo, haciendo por ello más importante la distinción entre los patrones vasculares benignos de los patrones vasculares atípicos asociados con las lesiones de grado alto y el cáncer invasivo<sup>24</sup>. Por último, durante el embarazo se produce un moco endocervical espeso que puede hacer más difícil la evaluación colposcópica.



Figura 5. Cuello uterino normal al principio del tercer trimestre en el que se aprecia una metaplasia muy activa, cambios de decidualización y mucosidad espesa. Las zonas abultadas blanquecinas, especialmente notorias en el labio anterior, son células estromales hipertrofiadas (reacción de decidualización)<sup>19</sup>.



Figura 6. Metaplasia inmadura en una mujer embarazada con un frotis de Pap normal. En el campo de la metaplasia acetoblanca del labio cervical posterior, se observan múltiples islas de epitelio cilíndrico<sup>19</sup>.

## **Biopsia**

No existe evidencia de que la realización de una biopsia de cuello uterino en la paciente embarazada tenga un riesgo mayor en comparación con la paciente no gestante<sup>22</sup>.

Las lesiones de alto grado requieren exploración colposcópica, además de la toma de biopsia para descartar lesiones invasoras<sup>25</sup>. La biopsia de lesiones sospechosas (LIEAG) o de cáncer, es una intervención necesaria y aceptable, y debe realizarse bajo visualización colposcópica. La escisión diagnóstica es inaceptable, a menos que se tenga sospecha de cáncer invasor basado en citología, apariencia colposcópica o biopsia cervical<sup>26</sup>. La nueva evaluación con citología y colposcopia es recomendable efectuarla no más allá de las 6 semanas posparto en la mujer con lesiones de alto grado, sin diagnóstico definitivo<sup>3</sup>. Algunos autores sugieren realizar biopsias en el segundo trimestre, para evitar la posible asociación del procedimiento con aborto espontáneo.

Para prevenir el sangrado excesivo después de la toma de la biopsia, se recomienda aplicar presión prolongada, para favorecer la hemostasia, y en situaciones seleccionadas cuando el sangrado es persistente, se pueden utilizar preparaciones hemostáticas (por ejemplo pasta de Monsel o nitrato de plata) de forma segura, teniendo cuidado de utilizar la cantidad eficaz más pequeña debido al efecto cáustico de estas sustancias. Si el sangrado es excesivo e incontrolable, se debe considerar electrocauterización, sutura fina o taponamiento vaginal<sup>22</sup>. El raspado o legrado endocervical es un procedimiento contraindicado formalmente en la mujer embarazada<sup>26</sup>.

## MANEJO DE LAS PACIENTES CON RESULTADOS ANORMALES EN LA CITOLOGÍA VAGINAL

El manejo de la paciente con una citología cervical anómala se centra en documentar la presencia de una neoplasia intraepitelial, así como en excluir la presencia de un cáncer<sup>19</sup>.

En 2013, la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) publicó la actualización del Consenso de 2006 para el manejo de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino y sus precursores; En esta actualización, el embarazo se considera una condición particular y se presentan recomendaciones detalladas al respecto. En realidad, las recomendaciones de tratamiento actuales reflejan un enfoque conservador

ante una prueba de Papanicolaou anormal en ausencia de un cáncer francamente invasivo<sup>27</sup>.

#### *Prueba de Papanicolaou negativo con Prueba de ADN de VPH positiva*

Aunque las pruebas de ADN de VPH por lo general se llevan a cabo sólo en presencia de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), hay algunos programas que realizan estas pruebas para VPH de alto riesgo en combinación con el Papanicolaou en mujeres mayores de 30 años de edad (screening co-pruebas)<sup>22,28</sup>. El ASCCP recomienda que las mujeres no embarazadas con DNA de VPH de alto riesgo positiva y Papanicolaou negativo, se repitan la co-prueba a los 12 meses; para las mujeres embarazadas, es razonable repetir la prueba 6 semanas después del parto<sup>26</sup>.

#### *Prueba de Papanicolaou con ASC-US y LIEBG*

De acuerdo con las directrices ASCCP, la colposcopia se aplaza hasta 6 semanas después del parto en mujeres con LIEBG en la citología cervical<sup>26</sup>, ya que estas anomalías son muy propensas a la regresión espontánea y es muy improbable que alberguen un tumor maligno oculto invasor. Fader et al reportaron 86% de regresión en las LIEBG posparto diagnosticadas durante el embarazo. Sin embargo, es razonable realizar una colposcopia en mujeres con displasia persistente o que no puede tener fácil acceso a los centros de salud después del embarazo. El riesgo de cáncer es relativamente bajo entre mujeres embarazadas con ASC-US, y la probabilidad de encontrar una lesión invasora por biopsia, ya sea antes o después del parto es inferior al 1%. Es de destacar que, a pesar de que se pueden diagnosticar hasta en un 17% una LIEAG en las pacientes con ASC-US en el reporte de Papanicolaou algunos estudios han encontrado que antes del parto la colposcopia no suma importancia pronóstica. Por lo tanto, la colposcopia se recomienda sólo en el caso de las células escamosas atípicas que favorecen las lesiones de alto grado (ASC-H).

#### *Papanicolaou con células glandulares atípicas, Adenocarcinoma in situ y LIEAG.*

La colposcopia es el procedimiento de elección en el triaje de LIEAG, células glandulares atípicas (AGC) y Adenocarcinoma in situ (AIS) durante el embarazo, y

fundamental para la toma de biopsias cervicales en lesiones sospechosas. A pesar de esto, la confirmación histológica no representa importantes modificaciones en el manejo de las lesiones cervicales, esencialmente porque la base del tratamiento de la displasia cervical durante el embarazo es la observación, con la excepción del cáncer invasivo presunta o confirmada. Por lo tanto, las pacientes con un diagnóstico histológico de LIEAG durante el embarazo pueden ser seguidas con colposcopias repetidas a intervalos no inferiores a 12 semanas con un riesgo de carcinoma invasivo de 0,45-1 / 1000 nacidos vivos<sup>29</sup>.

En el siguiente algoritmo se muestra de manera simplificada el manejo de la paciente embarazada con resultado anormal en la citología cervical según las directrices de la ASCCP de 2013<sup>27</sup> (Figura 7).

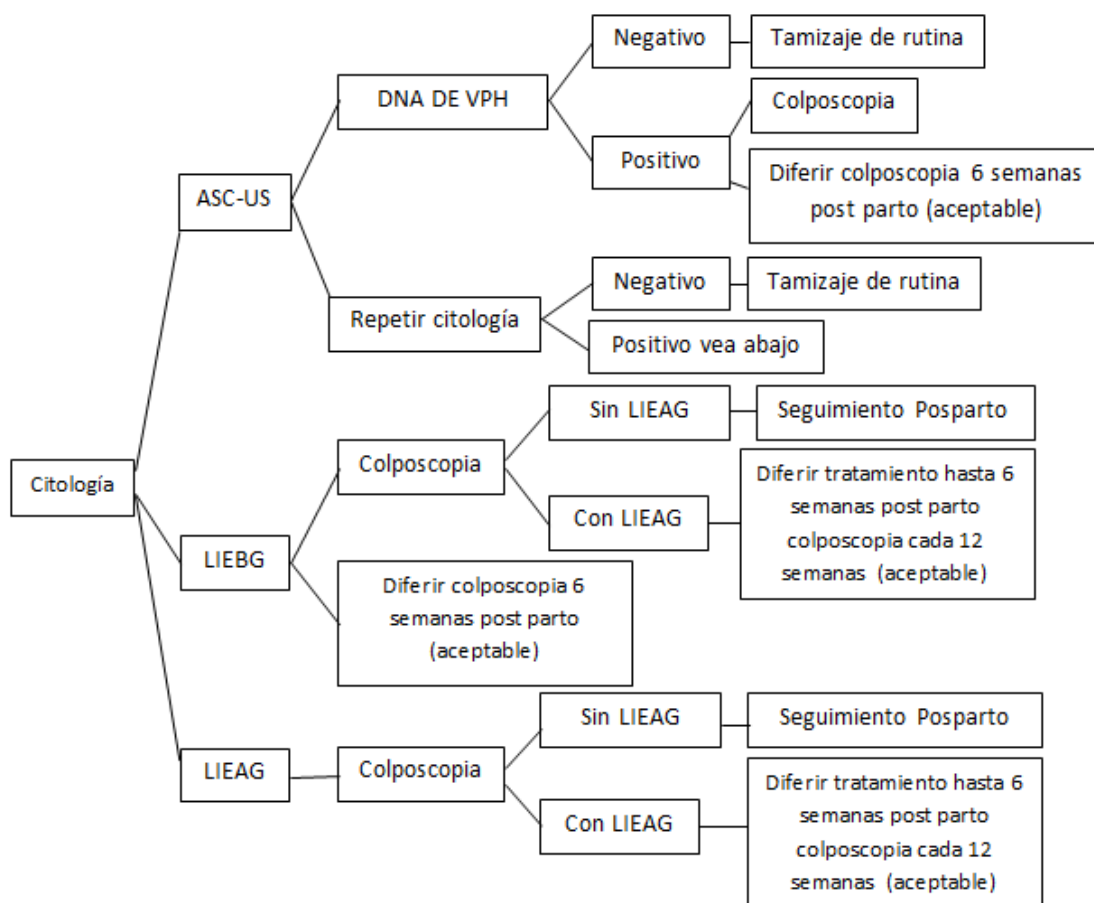


Figura 7. Algoritmo para el manejo de la paciente embarazada con resultado anormal en la citología cervical según las directrices de la ASCCP de 2013

## TRATAMIENTO

En general, cuando se confirme por biopsia la existencia de una neoplasia intraepitelial cervical, se dará manejo conservador y vigilancia durante el embarazo con citología y colposcopia cada ocho a 12 semanas hasta el término del embarazo, está indicado el tratamiento definitivo a las seis a ocho semanas postparto<sup>30</sup>.

La mayoría de las pacientes con el diagnóstico de cáncer cervical durante el embarazo se encuentran en el estadio I, 75% tienen estadio IB y el 78% tiene histología para células escamosas<sup>31</sup>. Las pacientes con carcinoma *in situ* o carcinoma escamoso microinvasor con más de 3 mm podrán tener un parto vaginal y ser reevaluadas y tratadas 6 semanas postparto<sup>32</sup>.

Si los resultados tanto de la evaluación colposcópica como de la histológica sugieren invasión, la paciente deberá ser enviada a un centro oncológico para valoración multidisciplinaria, por lo que el cono cervical, se reserva solo para la sospecha de cáncer microinvasor. A este respecto, es importante mencionar que la conización clásica en el embarazo puede resultar en una hemorragia (>500ml) en el 10% de las pacientes, también puede ser causa de: aborto, pérdida fetal y incremento en los porcentajes de muerte perinatal; el riesgo de una hemorragia significativa incrementa con cada trimestre de gestación (<1%, 5%, 10%, respectivamente). La pérdida fetal espontánea en el primer trimestre después de la conización se ha reportado tan alta como del 18% en comparación con el porcentaje de pérdida del 10 al 15% en los trimestres siguientes. La tasa de muerte perinatal postconización se reporta en el 5%. Por lo que, sí está absolutamente indicado un cono cervical, éste debe realizarse entre la semana 14 a la 20 de la gestación con o sin cerclaje<sup>33</sup>.

Cuando existe deseo de embarazo con un carcinoma microinvasivo se manejará de una manera conservadora, debido a que el retraso de 24 semanas en el tratamiento no se ha asociado con un peor pronóstico<sup>33</sup>.

## CONSIDERACIONES ESPECIALES

### *Vía de interrupción*

Todavía es controversial la vía de resolución del embarazo en pacientes embarazadas que deciden retrasar el tratamiento hasta la maduración fetal<sup>31</sup>, toda vez que no existen

estudios clínicos controlados que evalúen ambas vías de nacimiento. Algunos estudios retrospectivos concluyen que no hay diferencias estadísticas en la supervivencia materna de acuerdo a la vía de nacimiento. Las pacientes con etapas tempranas y lesiones pequeñas son candidatas para nacimiento de parto vaginal. De ser posible, se debe resolver el embarazo por vía abdominal y planear al mismo tiempo la cirugía radical; el parto vaginal debe ser reservado en paciente con enfermedad preinvasora o cáncer invasor estadio I A<sup>3</sup>.

Es prudente no intentar la vía vaginal en mujeres con tumores friables y de gran tamaño, por el riesgo de obstrucción en el progreso de trabajo de parto y de hemorragia obstétrica, en el cual sería necesaria una histerectomía de emergencia sin óptimas condiciones<sup>31</sup>. En caso de la implantación de malignidad en el sitio de la episiotomía, se deberá tratar con escisión seguida de radiación<sup>34</sup>.

El pronóstico para la paciente embarazada con cáncer cervical es similar que en la mujer no embarazada, al compararse por etapa, tipo y volumen del tumor. La supervivencia específica es independiente del trimestre del embarazo en que se efectúa el diagnóstico<sup>3</sup>.



## *JUSTIFICACIÓN*

El cáncer cérvicouterino constituye un problema de salud pública prioritario, no solo por su alta magnitud y trascendencia, sino porque se trata de una enfermedad que es prevenible casi en un 100% de los casos, si se detectan y tratan sus lesiones precursoras, y es también curable cuando se detecta en etapas tempranas.

La incidencia de la citología cervical anormal durante el embarazo es por lo menos tan alta como la reportada para las mujeres no embarazadas, por lo tanto, se recomienda encarecidamente que todas las pacientes embarazadas se sometan a tamizaje con citología cervical en el momento de su primera visita prenatal, ya que el embarazo puede representar una oportunidad única para el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno del cáncer cervicouterino y sus precursores en una población ya de por sí vulnerable, cuya mayor mortalidad se concentra en estados con un menor índice de desarrollo humano.

En la actualidad, existen numerosas publicaciones acerca de la historia natural de los precursores del cáncer cervical, por lo que estas enfermedades en el embarazo han comenzado a ser abordadas de forma conservadora, sin embargo, el subgrupo de pacientes embarazadas con comorbilidades previas o desencadenadas por la gestación que condicionan un estado de mayor compromiso inmunológico, como por ejemplo, las enfermedades autoinmunes, no ha sido estudiado a plenitud y la información acerca de la incidencia y el curso de las lesiones intraepiteliales cervicales no ha sido esclarecido.

Si es posible establecer una relación significativa entre las pacientes con embarazo de alto riesgo y la mayor incidencia de lesiones cervicales, sería posible establecer intervenciones específicas, dirigidas a mejorar el estado de inmunocompromiso por causa específica en este grupo de pacientes, ya que hasta el momento los planes y programas de salud enfocados en la disminución de los factores de riesgo relacionados con la infección por el Virus del Papiloma Humano no han sido suficientes para abatir su adquisición.

## ***OBJETIVOS***

### General

- Establecer la incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales en los grupos de pacientes con embarazo de alto riesgo y embarazo normoevolutivo, con control prenatal por los servicios de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital General de México en el periodo comprendido entre julio 2015 y febrero 2016.

### Específicos

- Determinar las características sociodemográficas (edad, ocupación, residencia, escolaridad y estado civil) de la población en estudio.
- Determinar los factores de riesgo relacionados a la adquisición del Virus de Papiloma Humano -VPH- (número de gestas, edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, tabaquismo, realización de citología vaginal previo al embarazo actual, antecedente de infección o lesiones por VPH) para ambos grupos de pacientes embarazadas.
- Precisar la causa que coloca a las pacientes embarazadas en el grupo de alto riesgo, entendiéndolo como aquel en el que se tiene la certeza o la probabilidad de estados patológicos o condiciones anormales concomitantes con la gestación y el parto, que aumentan los peligros para la salud de la madre y el feto.
- Establecer la correlación entre el diagnóstico citológico y el colposcópico en las pacientes que presentaron lesiones intraepiteliales cervicales.

## ***HIPÓTESIS***

- La incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales será mayor en el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs el grupo de pacientes con embarazo normoevolutivo.

## ***MATERIAL Y MÉTODOS***

### Diseño del estudio

- Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se analizaron 286 expedientes de pacientes atendidas por control prenatal en los servicios de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital General de México en el periodo comprendido entre julio 2015 y febrero 2016, a quienes se les realizó toma de citología cervical y colposcopia como parte del tamizaje para lesiones intraepiteliales cervicales.

### Población en estudio

- Todas las pacientes embarazadas con control prenatal por los servicios de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital General de México en el periodo comprendido entre julio 2015 y febrero 2016, a quienes se les realizó toma de citología cervical y colposcopia como parte del tamizaje para lesiones intraepiteliales cervicales y que cumplieran con los criterios de inclusión para el estudio.

### Criterios de inclusión

- Pacientes embarazadas en cualquier trimestre de la gestación.
- Con control prenatal por los servicios de Medicina Materno Fetal y Obstetricia del Hospital General de México.
- Que contaran con resultado de citología vaginal al cierre del estudio y se les haya realizado colposcopia.
- No haber tenido relaciones sexuales 48hrs previas a la realización del estudio

### Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas que al momento del estudio presentarán datos clínicos de infección cervicovaginal, que imposibilitara la toma de citología cervical, o que se encontraran en tratamiento local (óvulos, pomadas) para la misma.
- Sangrado trasvaginal

- Amenaza de aborto o parto pretérmino
- Dilatación y borramiento cervical
- Ruptura prematura de membranas

#### Criterios de Eliminación

- No contar con el reporte de la citología vaginal a la fecha de corte del estudio
- Información insuficiente. Que no se cuente con los datos completos de las variables a estudiar en el expediente clínico

#### Recursos humanos

- Gineco-obstetras y residentes a cargo del control prenatal de pacientes con embarazo normoevolutivo en el servicio de Obstetricia del Hospital General de México.
- Médicos materno fetales y residentes a cargo del control prenatal de pacientes con embarazo de alto riesgo en el servicio de Perinatología del Hospital General de México.
- Gineco-obstetras en adiestramiento en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior, supervisados por el coordinador del área de Colposcopia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México, así como personal de enfermería asignado al mismo.
- Patólogos y residentes a cargo del servicio de Citopatología del Hospital General de México.

#### Recursos materiales

- Equipo de colposcopia
  - Colposcopio
  - Accesorios opcionales para el colposcopio (cámara, monitor, sistema de archivo digital)
  - Pinzas de biopsia con sacabocados
  - Pinzas de anillo

- Equipo general para colposcopia
  - Sala de exploración
  - Mesa de exploración
  - Mesa quirúrgica para el material
  - Guantes para exploración de diversos tamaños
  - Espéculos de diversos tamaños (de Graves, Pedersen) reutilizables, de acero inoxidable
  - Recipiente para el instrumental quirúrgico sucio
- Autoclave para el equipo y el material
- Solución desinfectante con glutaraldehído al 2%
  
- Material específico para la exploración colposcópica
  - Solución yodada de Lugol diluida (dilución 1:2 o 1:4)
  - Ácido acético al 3-5% (o vinagre)
  - Solución fisiológica 0.9%
  - Hisopos de algodón largos y aplicadores con puntas de algodón
  - Palillos de dientes
  - Paquetes de gasas (10/10)
  - Papel para limpiar las piezas ópticas
  - Equipo de portaobjetos de vidrio para citología
  - Formalina tamponada u otro conservante de laboratorio
  - Material de sutura de varios tamaños
  - Anestésico local (lidocaína al 1%)
  - Jeringa odontológica con aguja espinal y cartuchos de anestesia o agujas y jeringas regulares y extensores de agujas

## VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

### Cuantitativas

Se estudiaron las siguientes variables cuantitativas para ambos grupos de pacientes:

- Edad
- Numero de gestaciones
- Semanas de gestación
- Número de parejas sexuales
- Inicio de vida sexual activa

### Cualitativas o categóricas

Se estudiaron las siguientes variables cualitativas para ambos grupos de pacientes:

- Antecedente de VPH
- Pap previo
- Ocupación
- Residencia
- Estado civil
- Escolaridad
- Tabaquismo
- Padecimiento que complica el embarazo
- Diagnóstico colposcópico
- Diagnóstico citológico

En cuanto a la correlación citocolposcópica se consideran las lesiones intraepiteliales cervicales como variables dependientes y el resto de las variables estudiadas como independientes.

## **RESULTADOS**

El análisis estadístico se realizó con la calculadora online *Social Science Statistics* y la paquetería de Office, Microsoft Excel con su herramienta de análisis estadístico. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para el caso de las variables cuantitativas; y frecuencias tanto absolutas como relativas, para variables cualitativas. Así mismo, se utilizó la prueba de diferencias de medias no pareadas *t-Student*, para variables cuantitativas y el test Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para variables cualitativas. Los test fueron elaborados con un intervalo de confianza del 95%, para asegurar significancia estadística.

La muestra total fue de 286 pacientes embarazadas, 145 con embarazo de alto riesgo y 141 con embarazo Normoevolutivo, de los cuales se eliminaron 9 pacientes del primer grupo porque no contaban con resultado de citología vaginal al cierre de este estudio y 5 pacientes del grupo de pacientes con embarazo Normoevolutivo, 2 de ellas por falta de resultado de citología vaginal y las 3 restantes porque la información necesaria para el análisis de las variables se encontraba incompleta o ausente en sus expedientes clínicos. De esta manera, se estableció un total de 272 pacientes embarazadas divididas en dos grupos de 136 pacientes cada uno. Los resultados se encuentran contenidos en las siguientes tablas:

Tabla 1. Comparación de medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.

Variables	Embarazo de alto riesgo				Embarazo Normoevolutivo				t Student p 0.05
	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar	Media	Mínimo	Máximo	Desviación Estándar	
Edad	29	14	43	7.32	24	15	39	5.74	0.00
Gestas	2.2	1	6	1.26	1.8	1	6	1.09	0.01
Semanas de Gestación	28	6	39	7.71	25	8	39	8.47	0.01
Número de Parejas sexuales	3	1	21	2.27	2	1	8	1.41	0.05
Inicio de la vida sexual activa	19	12	37	4.10	18	15	30	3.20	0.00



En cuanto a las variables cuantitativas las diferencias entre ambos grupos, Embarazo de alto riesgo Vs Embarazo normoevolutivo, respectivamente fueron: media para edad (29 años, DS 7.32; 24 años DS 5.74); gestas (2.2, DS 1.26; 1.8 DS 1.09); semanas de gestación (28, DS 7.71; 25, DS 8.47); número de parejas sexuales (3, DS 2.27; 2 DS 1.41); y edad de inicio de vida sexual (19 años, DS 4.10; 18 años DS 3.20); siendo únicamente significativas las variables número de gestas, semanas de gestación y edad de inicio de vida sexual, con una  $p \leq 0.05$ , según la prueba de t-Student (Tabla 1).

Tabla 2. Comparación para variables cualitativas entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.

Variables Cualitativas	Embarazo de alto riesgo		Embarazo Normoevolutivo		$\chi^2$ (p 0.05)
	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	
<b>Antecedente de VPH</b>	15%	20	21%	28	1.61 (p 0.20)
<b>PAP previo</b>	47%	64	38.2%	52	2.16 (p 0.14)
<b>Tabaquismo</b>	24%	33	21.3%	29	0.33 (p 0.56)
<b>Escolaridad</b>					
Analfabeta	0.73%	1	1.47%	2	0.33 (p 0.56)
Primaria	8.8%	12	5.14%	7	1.41 (p 0.23)
Secundaria	36%	49	37.5%	51	0.06 (p 0.80)
Preparatoria	38.9%	53	46.3%	63	0.06 (p 0.80)
Licenciatura	14.7%	20	9.5%	13	1.68 (p 0.19)

En lo que respecta a las variables cuantitativas el 15 % de las pacientes con embarazo de alto riesgo Vs 21% de pacientes con embarazo normoevolutivo refirieron antecedente de infección por VPH; realización de PAP previo 47% Vs 38.2%; tabaquismo 24% Vs 21.3%; en cuanto a la escolaridad predominó la preparatoria en ambos grupos con 38.9% Vs 46.3%, respectivamente Ninguna de las variables fue estadísticamente significativa entre ambos grupos según el test de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para variables cualitativas ( $p \leq 0.05$ ), (Tabla 2).

Para la variable estado civil, predominó el 33% de las pacientes casadas en el grupo de embarazo de alto riesgo Vs 18% de las pacientes con embarazo normoevolutivo, en quienes prevaleció la unión libre con un 55%. En ambos grupos la residencia que imperó

fue la Ciudad de México con 68 y 74.2% respectivamente, así mismo la ocupación predominante fueron las labores del hogar con 75 y 72%. Las variables que mostraron significancia estadística entre ambos grupos fueron el estado civil (casada) y la escolaridad en el subgrupo estudiante, según el test de Chi cuadrada ( $X^2$ ) para variables cualitativas ( $p \leq 0.05$ ), (Tabla 3).

**Tabla 3. Comparación para variables cualitativas entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.**

Variables Cualitativas	Embarazo de alto riesgo		Embarazo Normoevolutivo		Xi <sup>2</sup> (p 0.05)
	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	
<b>Estado Civil</b>					
Casada	33%	45	18%	24	8.5 (p 0.003)
Soltera	21%	28	27%	37	1.63 (p 0.20)
Unión libre	46%	63	55%	75	2.11 (p 0.14)
<b>Residencia</b>					
CDMX	68%	92	74.2%	101	1.44 (p 0.22)
EDOMEX	30.1%	41	25%	34	0.90 (p 0.34)
Hidalgo	0.73%	1	0.73%	1	0 (p 1)
Puebla	0.73%	1	0%	0	1.00 (p 0.31)
<b>Ocupación</b>					
Hogar	75%	102	72%	98	0.30 (p 0.58)
Empleada	7.3%	10	5.8%	8	0.23 (p 0.62)
Desempleada	2.9%	4	2.2%	3	0.14 (p 0.70)
Comerciante	2.9%	4	4.4%	6	0.41 (p 0.51)
Estudiante	4.4%	6	12.5%	17	5.74 (p 0.01)
Otros	6.6%	9	2.9%	4	2.01 (p 0.15)

Las patologías que complicaron el embarazo en las pacientes catalogadas como con Embarazo de alto riesgo se resumen en la tabla 4, siendo por mucho la diabetes gestacional el padecimiento con más frecuencia.

**Tabla 4. Patologías que complican el embarazo en pacientes catalogadas como de alto riesgo**

Diabetes gestacional	<b>77</b>
Diabetes Gestacional A1 de White	<b>60</b>

Diabetes Gestacional A2 de White	12
Diabetes Gestacional B de White	3
Diabetes Gestacional F de White	2
Enfermedades con compromiso del sistema inmunológico	23
Lupus eritematoso sistémico	1
Artritis reumatoide	1
Asma bronquial	2
Coagulopatias	1
Esclerosis múltiple	1
Trastornos tiroideos	13
Trombocitopenia por causas diversas	5
Otros	36

En la tabla 5, se compara la incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales entre el grupo de embarazadas con alto riesgo y embarazo normoevolutivo, encontrando una frecuencia relativa de 5.88% vs 2.20% para LIEBG, 0 Vs 0.73%, para LIEAG, 80.14% Vs 76.4% para citologías con reporte negativo a malignidad y 3.67% Vs 5.88% para muestras inadecuadas, respectivamente.

**Tabla 5. Comparación en los resultados de citología vaginal entre el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs embarazo normoevolutivo.**

Variables Cualitativas	Embarazo de alto riesgo		Embarazo Normoevolutivo		Xi <sup>2</sup> (p 0.05)
	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia absoluta	
Lesión intraepitelial de bajo grado	5.88%	8	2.20%	3	2.36 (p 0.12)
Lesión intraepitelial de alto grado	0%	0	0.73%	1	1.00 (p 0.31)
Negativo para lesión o malignidad	80.14%	123	76.4%	124	0.04 (p 0.83)
Muestra inadecuada	3.67%	5	5.88%	8	0.72 (p 0.39)

Para demostrar la hipótesis “La incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales será mayor en el grupo de pacientes con embarazo de alto riesgo Vs el grupo de pacientes con

embarazo normoevolutivo”, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis, no encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de trabajo y la incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales, desechando así la hipótesis de trabajo.

Comparando las variables en cada grupo de trabajo, únicamente para las pacientes que presentaron resultado de citología cervical anormal, se encontró que el factor de riesgo en común para la mayoría de las pacientes es el no contar con un PAP previo, ya que de las 12 pacientes con lesiones, 9 nunca se habían realizado una citología vaginal antes de la gestación actual.

Por ultimo en la tabla 6 se observa el grado de correlación entre el diagnóstico citológico Vs el colposcópico en las pacientes que presentaron algún tipo de lesión intraepitelial en la citología vaginal, observando una correlación del 100% para lesiones de alto grado y solo de un 36.3% para lesiones de bajo grado.

**Tabla 6. Correlación citocolposcópica en pacientes con resultado de citología vaginal anormal**

<b>Variable</b>	<b>Diagnóstico PAP</b>	<b>Diagnóstico Colposcópico</b>	<b>Correlación</b>
<b>LIEAG</b>	1	1	100%
<b>LIEBG</b>	11	4	36.3%

## *DISCUSIÓN*

La información acerca de la caracterización de las lesiones intraepiteliales cervicales en embarazadas con algún factor de inmunocompromiso agregado, por ejemplo subgrupos de gestantes con lupus eritematoso sistémico activo, síndrome antifosfolípidos, enfermedades de la colágena, discrasias sanguíneas, etc, es inexistente, razón que origina la inquietud de desarrollar este trabajo de tesis, sin embargo, a pesar de ser un hospital de concentración que cuenta con un servicio exclusivo para el abordaje de embarazadas catalogadas de alto riesgo por padecer alguna comorbilidad previa o agregada a la gestación, la muestra para este grupo incluyó muy pocas pacientes con algún trastorno inmunológico de base, ya que en su mayoría son pacientes que cursan con Diabetes gestacional (56.6%), y de éstas el 77.9% corresponden a Diabetes gestacional A1 de White. Este grupo de trabajo en parte se encuentra sesgado, ya que por protocolo institucional todas las pacientes con Diabetes Gestacional son enviadas al servicio de colposcopia para su valoración.

En cuanto al análisis estadístico, no se encontraron diferencias significativas entre variables cualitativas o cuantitativas, a excepción del parámetro número de parejas sexuales, siendo mayor este para las embarazadas en el grupo de alto riesgo.

Al comparar las variables de ambos grupos exclusivamente en las pacientes que presentaron lesión intraepitelial, se observó que el factor de riesgo que permeó con mayor frecuencia fue el nunca haberse una citología vaginal previa.

Como ya se hizo mención previamente, se estima que cerca del 1-5% de los estudios de citología cervical durante el embarazo muestran cambios anormales<sup>3</sup>, y de estos entre el 1.26 a 2.2% presentan lesiones intraepiteliales escamosas predominando las de bajo grado con un 86% seguidas por las de alto grado en un 14%<sup>4</sup>, En este estudio encontramos una casuística mayor, en cuanto a las lesiones de bajo grado en el grupo de embarazadas de alto riesgo con una incidencia de 5.88% Vs el 2.2% registrado para las pacientes con

embarazado normoevolutivo, a pesar de ello, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa con la metodología empleada.

En cuanto a la correlación citocolposcópica, la literatura habla de una variación de entre el 75 y el 85% en diferentes estudios<sup>4</sup>, en nuestro caso, solo hubo una concordancia entre el diagnóstico colposcópico y citológico del 36.3% en todas las pacientes que presentaron lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado; pero del 100% en la paciente que presento lesión intraepitelial cervical de alto grado.

El principal alcance de este estudio consistirá en el seguimiento posterior al puerperio de las pacientes que presentaron lesión, para así asegurar su diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, lo que a su vez puede generar un nuevo protocolo de estudio al registrar la progresión o regresión de dichas lesiones pre neoplásicas.

## ***CONCLUSIONES***

El conocimiento de los factores de riesgo y la historia natural del cáncer cérvicouterino, así como las nuevas tecnologías para su detección, ofrecen la oportunidad de mejorar el desempeño de los programas de salud en nuestro país y de esta manera eliminar la mortalidad prematura por cáncer cérvicouterino.

El tamizaje del cáncer cervical forma parte de la evaluación prenatal en toda embarazada, es una intervención preventiva validada y ampliamente difundida, además muestra una relación costo-efectividad favorable al reducir el impacto de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Se estima que cerca del 1-5% de los estudios de citología cervical durante el embarazo muestran cambios anormales, de estos entre el 1.26 a 2.2% presentan lesiones intraepiteliales escamosas predominando las de bajo grado con un 86% seguidas por las de alto grado en un 14%, En este estudio encontramos una casuística mayor, en cuanto a las lesiones de bajo grado en el grupo de embarazadas de alto riesgo con una incidencia de 5.88%.

En la gestante con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, la colposcopia es una intervención diagnóstica recomendada y se debe realizar seguimiento con nueva citología cervical y colposcopia no más allá de 6 semanas post parto. La biopsia cervical se llevara a cabo en caso de que la paciente presente lesiones sospechosas de cáncer invasor. La escisión diagnostica es inaceptable, a menos que se sospeche de cáncer invasor por citología, colposcopia y biopsia.

En el presente estudio no fue posible establecer una relación estadísticamente significativa entre la mayor incidencia de lesiones intraepiteliales en embarazadas catalogadas de alto riesgo, por lo que se infiere que no es necesario realizar estudio colposcópico como parte del protocolo de pacientes con diabetes gestacional, practica llevada a cabo hasta el momento en nuestro Hospital; sin en cambio, es imprescindible

llevar a cabo la toma de citología cervical en la primera visita de control prenatal a toda paciente embarazada independientemente de si padece una patología agregada durante su gestación.

En cuanto a la correlación citocolposcópica, es necesario continuar capacitando al personal en formación para que logre discernir entre la presencia de los cambios morfológicos inducidos por el embarazo, la metaplasia inmadura y el infiltrado inflamatorio que puede ser producido por una infección cervicovaginal, ya que estas son las principales causas que pueden provocar errores en el diagnóstico colposcópico, sobreestimando la incidencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado.



## ***REFERENCIAS***

1. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer. Recommendations and Rationale, <http://www.preventiveservices.ahrq.gov>. 2003.
2. Programa de acción 2007-2012. Cáncer cervicouterino, SSA.
3. Aranda FC, López GC. Cáncer cérvicouterino y embarazo. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, A.C. COMEGO. Abril 2010.
4. Quintero BN, Márquez AG, Arteaga C, Olaya, Aranda FC. Virus del papiloma humano en el embarazo. *Revista de Perinatología y Reproducción Humana*. Vol 21, No. 4. 2006.
5. Giordano G, D'Adda T, Gnetti L, Froio E, Merisio C, Melpignano M. Detection of human papillomavirus in organs of upper genital tract in women with cervical cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16: 1601-1607.
6. López SA y Lizano SM, Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina. *Cancerología* 1 (2006): 31-55.
7. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27.
8. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic Heterogeneity for Cervical Carcinoma by Histopathologic Type, using comparative age period-cohort models. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2009; 18(3): 792-799.
9. Lizano SM, Carrillo GA, Contreras PA. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis *Cancerología* 4 (2009): 205-216.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, 2003: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 348 (6): 518–527.
11. Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2003; 31:14-19.

12. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *Journal of Clinical Virology* 2005; 32S: S25-S33.
13. Burk RD, Ho GY, Beardsley L: Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *Journal of Infectious Diseases* 1996; 174(4): 679 – 689.
14. Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z, Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000: (182) 257-264.
15. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sexually Transmitted Diseases* 1996: (23) 333-341.
16. Negrini BP, Schiffman MH, Kurgan RJ. Oral contraceptive use, human papillomavirus infection, and risk of early cytological abnormalities of the cervix. *Cancer Research*. 1990;50(15) 4670–4675.
17. Magnusson PKE, Lichtenstein P, Gyllenstein UB, Heritability of cervical tumors. *International Journal of Cancer*. 2000: (88) 698-701.
18. Sellors JW, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 2003.
19. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer MM. Colposcopia. Principios y práctica. Manual y atlas integrados. Elsevier España. Segunda edición 2009. Pag's 411-436.
20. Campion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1993; 20: 153–163.
21. Michael CW, Esfahani FM. Pregnancy-related changes: a retrospective review of 278 cervical smears. *Diagnostic Cytopathology* 1997; 17: 99–107.
22. Origoni M, Salvatore S, Perino A, Cucinella G, Candiani M. Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014; 18: 851-860.

23. LaPolla JP, O'Neill C, Wetrich D. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. *Journal of Reproductive Medicine, Gynaecology, & Obstetrics* 1988; 33: 301–306.
24. Brown D, Berran P, Kaplan K, et al. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2005; 48: 178–185.
25. Unter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2008; 199: 3-9.
26. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007; 197: 346-355.
27. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management Of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests And Cancers Precursors. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013; 17: S1-S27.
28. Origoni M, Cristoforoni P, Costa S, Mariani L, Scirpa P, Lorincz A, et al. HPV-DNA testing for cervical cancer precursors: from evidence to clinical practice. *Ecancermedalscience*. 2012; 6: 258.
29. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2010; 203:113-116.
30. Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE 3rd, Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2005; 48:178-185.
31. Yahata T, Numata M, Kashima K, Sekine M, Fujita K, Yamamoto T, et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecologic Oncology*. 2008; 109 (1): 49-52.

32. Teran PMA, Gómez CRA, Barrera LN, Zeichner GI. Cancer during pregnancy: 10-year experience at a regional cancer reference center in Mexico. *Medical Oncology* 2008; 25: 50-53.
33. Muller C, Smith H. Cervical Neoplasia Complicating Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2005; 32: 533-546.
34. Zoundi O, Morcel K, Classe JM, Burtin F, Audrain O, Levêque J. Uterine cervical lesions during pregnancy: diagnosis and management. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. (Paris). 2006; 35: 227-236.
35. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevoidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 67: 89-98.