



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES  
FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado

**“Alteraciones de la citología cérvico-vaginal durante el embarazo: tamizaje, seguimiento y resultados perinatales”**

## TESIS

Para obtener el Título de especialista en:

**“Ginecología y Obstetricia”**

## PRESENTA:

Dra. Cintia María Sepúlveda Rivera

**Profesor titular del curso de especialización en Ginecología y Obstetricia:**

Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch

## Asesor de Tesis:

Dra. Ana Cristina Arteaga Gómez

## Asesor Metodológico

Dr. Enrique Reyes Muñoz





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.

## **Índice**

	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>3</b>
<b>Abstract</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>5-7</b>
<b>Metodología</b>	<b>7-9</b>
<b>Resultados</b>	<b>10-16</b>
<b>Discusión</b>	<b>16-20</b>
<b>Conclusión</b>	<b>21</b>
<b>Referencias</b>	<b>22-29</b>

## Resumen

**Objetivo:** Reportar la prevalencia de citologías cérvicovaginales (CCV) anormales durante el embarazo y comparar los resultados perinatales adversos entre mujeres con y sin alteraciones en la misma. **Metodología:** Estudio de cohorte retrospectiva, se incluyeron mujeres embarazadas con CCV tomada en la primer consulta prenatal, se analizó la frecuencia de alteraciones en la CCV, se integraron dos grupos: 1) mujeres con citología normal y 2) mujeres con citología anormal. Se comparó la frecuencia de factores de riesgo y los resultados perinatales entre los dos grupos. **Resultados:** 500 mujeres fueron incluidas. La prevalencia de alteraciones de la CCV fue de 10.8% (IC 95% 8.2 a 13.8%) (n=54): lesión intraepitelial de bajo grado n=37 (7.4%), lesión intraepitelial de alto grado n=4 (0.8%), células escamosas atípicas de significado incierto n=12 (2.4%) y carcinoma in situ n=1 (0.2%). No hubo diferencias en cuanto a las características generales de las pacientes, antes del ajuste del OR para tabaquismo, hubo una asociación significativa de CCV alterada con ruptura prematura de membranas OR 4,8 (IC del 95%: 4,8 (2,4-9,8),  $p < 0,0001$  y amenaza de parto pretérmino OR 3,1 (IC del 95%: 1,7-5-9),  $p < 0,0001$ , pero al ajustar por tabaquismo, se pierde la significancia. No hubo diferencias en otros resultados perinatales entre los grupos. **Conclusiones:** una de cada diez citologías tomadas durante el embarazo muestra alguna alteración. La presencia de CCV alterada no se asoció con ninguno de los resultados perinatales estudiados.

**Palabras clave:** embarazo, citología cérvicovaginal, resultados perinatales, colposcopia y cáncer cervicouterino.

## **Abstract**

**Objective:** To report the prevalence of abnormal cervical cytology (ACC) during pregnancy and secondary aim was to compare perinatal outcomes between women with and without ACC. **Methods:** Retrospective cohort study. Single pregnant women with a cervicovaginal smear at first prenatal visit were included. We analyzed the frequency of ACC. Two groups were integrated: 1) Women without ACC, and 2) Women with ACC. The frequency of risk factors and perinatal outcomes were compared between the two groups. **Results:** 500 women were included. The prevalence of ACC was 10.8% (95% CI 8.2 to 13.8%) (n=54), as follow: Low-grade squamous intraepithelial lesions n=37 (7.4%), 4 high-grade squamous intraepithelial lesions n=4 (0.8%), atypical squamous cells of undetermined significance n=12 (2.4%), and cervical carcinoma in situ n=1 (0.2%). There were no differences in baseline characteristics between groups. Prior to OR adjustment for smoking there was a significant association of ACC with premature rupture of membranes OR 4.8 (95% CI 4.8 (2.4-9.8),  $p < 0.0001$  and threatened preterm labor OR 3.1 (95% CI 1.7–5.9),  $p < 0.0001$ , but when adjusting for smoking, the significance is lost. There were no differences in other perinatal outcomes between groups. **Conclusions:** One out of ten cervical cytology during pregnancy show ACC among Mexican women. The presence of ACC was not associated with any of the studied perinatal outcomes.

**Keywords:** Pregnancy, cervical smear, pregnancy outcome, colposcopy and cervical cancer.

## Antecedentes

El carcinoma cervicouterino constituye un problema de salud pública en el mundo y en México, representando la tercera neoplasia maligna más común en la mujer mexicana según datos de Globocan 2018 <sup>1</sup>. El embarazo establece una oportunidad de tamizaje mediante la citología cervical, que debe ser un componente indispensable del control prenatal, ya que permite el diagnóstico oportuno y la detección temprana de lesiones premalignas del cérvix <sup>2</sup>.

Las lesiones intraepiteliales cervicales son consideradas precursoras del carcinoma cervicouterino, suelen desarrollarse por la infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación del cuello uterino por el virus del papiloma humano de alto riesgo <sup>3</sup>, pueden ser detectadas mediante la citología cérvicovaginal, la cual debe realizarse de forma rutinaria durante la primer consulta prenatal <sup>4</sup> ya que la oportunidad de diagnosticar el cáncer cervicouterino durante el embarazo es tres veces mayor que en pacientes no embarazadas <sup>5</sup>, se ha reportado una prevalencia del 3.7% de alteraciones de la citología cérvicovaginal durante el embarazo <sup>6</sup>. La lesión intraepitelial de bajo grado es la alteración citológica más frecuentemente reportada durante el embarazo (47%), seguida de la presencia de células escamosas de significado incierto (ASC-US: 45%), células glandulares atípicas (4%) y lesión intraepitelial de alto grado (4%) <sup>7</sup>.

Los cambios histológicos detectados mediante biopsia se describen como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC)<sup>8</sup>. La prevalencia de estas durante el embarazo es aproximadamente del 1% <sup>9</sup>, se han reportado tasas de regresión en mujeres embarazadas hasta

del 70% con una tasa de persistencia que puede ir desde el 38 hasta el 70% una vez finalizada la gestación <sup>10</sup>.

Se ha propuesto que la dificultad para la eliminación del virus del papiloma humano por el sistema inmune y su mayor replicación durante el embarazo son debidas al estado hiperestrogénico y a una disminución de las células natural killer y células T colaboradoras <sup>9</sup>, también se ha descrito que la infección placentaria es posible <sup>10</sup> y que las células trofoblásticas podrían contar con una maquinaria de replicación para el virus <sup>11</sup>.

Además del riesgo de progresión de la enfermedad, se han reportado resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas con infección por el virus del papiloma humano como aborto espontáneo, parto pretérmino y ruptura prematura de membranas <sup>12</sup>. Recientemente se agregó también la relación entre virus del papiloma humano de alto riesgo y el desarrollo de preeclampsia <sup>9</sup>.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, más del 90% de los carcinomas de cérvix se encuentran asociados a este virus <sup>13</sup>. El 70% de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino son causadas por los tipos oncogénicos 16 y 18<sup>14</sup>. Se trata de una infección de transmisión sexual cuyos factores de riesgo son principalmente el tabaquismo OR 4.82 (2.86–8.13), contar con más de 3 parejas sexuales OR 6.67 (3.62–12.3) o pareja sexual de riesgo <sup>15,16</sup>.

El objetivo de este estudio es reportar la prevalencia de citologías cérvicovaginales (CCV) anormales durante el embarazo y como objetivo secundario, comparar los resultados perinatales adversos entre mujeres con y sin alteraciones en la misma.

## **Metodología**

**Diseño del estudio y participantes:** Este estudio de cohorte retrospectivo fue aprobado por la Junta de Revisión Interna del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) número de registro: 2020-1-16. La población de estudio fueron mujeres con embarazo único que recibieron atención prenatal en el INPer de la Ciudad de México, de diciembre de 2018 a diciembre de 2019. El INPer es un centro médico de tercer nivel que atiende embarazos de alto riesgo. Los criterios de inclusión fueron mujeres que fueran: >18 años, con embarazo único, citología cervical satisfactoria en la primera visita de atención prenatal y parto en el INPer. Los criterios de exclusión fueron embarazo múltiple y cualquier tipo de cáncer diferente al cáncer de cuello uterino.

**Procedimiento:** Del archivo electrónico se obtuvieron los siguientes datos: edad materna, índice de masa corporal, consumo de alcohol y tabaco, inicio de la actividad sexual, número de parejas sexuales, antecedentes obstétricos, comorbilidades, antecedentes de trabajo de parto pretérmino y aborto espontáneo, así como la presencia de trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas pretérmino y amenaza de trabajo de parto prematuro durante el embarazo actual, edad gestacional en el momento de la CCV y su resultado (incluidos los hallazgos colposcópicos), desarrollo del embarazo y datos relacionados con su resolución (edad gestacional

al nacer, vía de resolución, peso al nacer, indicación de cesárea, puntuación de Silverman y puntuación de Apgar a los 5 minutos).

**Variables de estudio:** En nuestra institución se ofrece una CCV a todas las mujeres embarazadas en la primera visita de atención prenatal. El resultado primario fue la prevalencia de alteraciones en la misma. Las alteraciones de la CCV se clasificaron como 1) lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), 2) células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US), 3) células glandulares atípicas de significado incierto (ASG-US), 4) lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) y 5) carcinoma in situ.

Para los resultados secundarios, las mujeres se clasificaron en dos grupos; grupo 1, mujeres sin alteración de la CCV y Grupo 2 mujeres con alteración de la CCV. Los resultados perinatales adversos se describen a continuación: 1) nacimiento prematuro: definido como un nacido vivo antes de las 37 semanas de gestación; 2) ruptura prematura de membranas: definida como ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico; 3) amenaza de parto pretérmino: definido como la presencia de contracciones uterinas regulares con o sin modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación; 4) preeclampsia: definida por presión arterial sistólica de 140 mm / Hg o más o presión arterial diastólica de 90 mm / Hg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una mujer con una presión arterial previamente normal y proteinuria (300 mg o más por recolección de orina de 24 horas o lectura de tira reactiva  $\geq 1+$ ), en ausencia de proteinuria, se consideró preeclampsia con presencia de trombocitopenia  $<100,000 / \mu\text{L}$ , creatinina  $> 1.1 \text{ mg} / \text{dL}$ , transaminasas elevadas 2 veces por encima del valor normal, y / o

síntomas cerebrales / visuales; 5) cesárea: definida como una incisión quirúrgica a través de la pared abdominal y el útero, realizada para dar a luz a un feto.

**Tamaño de la muestra:** El tamaño de la muestra se calculó considerando una prevalencia estimada de ACC del 10%. Fue necesaria una muestra de 385 participantes para obtener una precisión de prevalencia estimada del 3% con un nivel de confianza de  $1 - \alpha = 95\%$ . Sin embargo, todas las mujeres embarazadas que cumplieron con los criterios de inclusión durante el período de estudio fueron incluidas en el análisis.

**Análisis estadístico:** El análisis estadístico se realizó utilizando el programa estadístico para el software de ciencias sociales (SPSS V.24, Chicago, IL, EE. UU.). Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y las categóricas como frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas de acuerdo con la distribución de las variables. Se utilizaron la prueba exacta de Fisher y la prueba de  $\chi^2$  para evaluar las diferencias en proporciones. La significancia estadística se consideró  $p \leq 0.05$ . La prevalencia se calculó con un intervalo de confianza del 95%. La diferencia en el riesgo de resultados perinatales adversos entre mujeres con y sin alteración de la CCV se determinó calculando el OR con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

## Resultados

Durante el período de estudio se atendieron 3046 mujeres embarazadas en nuestra Institución, de ellas 500 mujeres cumplieron con los criterios de inclusión. La prevalencia de alteración de la CCV fue n=54 (10,8%, IC del 95%: 8,2 a 13,8%). La alteración más prevalente fue la LIEBG n=37 (7.4%), seguido de ASC-US n=12 (2.4%). El resto de estos hallazgos se detallan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Frecuencia de alteraciones en 500 citologías tomadas en mujeres embarazadas en la primera consulta prenatal.**

<b>Resultado</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Negativo</b>	446	89.2
<b>LIEBG</b>	37	7.4
<b>LIEAG</b>	4	0.8
<b>ASC-US</b>	12	2.4
<b>ASC-H</b>	0	0
<b>CaCu In situ</b>	1	0.2
<b>Total</b>	500	100

El 100% de las CCV se consideraron satisfactorias, la presencia de la zona de transformación se reportó en 343 (68.6%) de las muestras y 460 (92%) reportaron la presencia de cambios inflamatorios. La presencia de *Cándida albicans* se informó en el grupo 1 contra 2,

respectivamente; n=59 (13,2%) contra n=8 (14,8%) p=0,74, vaginosis bacteriana n=60 (13,4%) contra n=4 (7,4%) p=0,21 y Trichomonas vaginalis n=0 (0%) contra 2 (3,7%) p=0,62, sin diferencias significativas (Tabla 2).

**Tabla 2. Comparación de infecciones asociadas en mujeres embarazadas con citologías normales versus mujeres con citologías alteradas.**

	<b>Grupo 1 mujeres con citologías normales (n= 446)</b>	<b>Grupo 2. Mujeres con citologías alteradas (n= 54)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Trichomonas</b>	0	2 (0.4%)	1.0 (0.9-1.0)	0.83
<b>Candidiasis</b>	60 (13.1%)	7 (16.7%)	1.3 (0.5-3.1)	0.30
<b>Vaginosis bacteriana</b>	64 (12.8%)	2 (4.8%)	0.3 (0.07-1.3)	0.07

De 54 mujeres con alteración de la CCV 33 (61,1%) fueron derivadas a colposcopia. Los hallazgos colposcópicos fueron los siguientes: 20 (60%) se consideraron normales, 10 (3%) tenían hallazgos menores relacionados con LIEBG y 3 (15%) tenían hallazgos importantes relacionados con LIEAG. Se realizaron 12 biopsias con los siguientes resultados: 7 tenían NIC 1, 4 (33%) tenían condilomas planos y 1 biopsia reportó carcinoma escamoso moderadamente diferenciado con extensión glandular y microinvasión focal <0,3 mm, asociado a cervicitis crónica (Tabla 3).

**Tabla 3. Hallazgos colposc6picos en mujeres embarazadas con citologías alteradas.**

<b>Resultado citología</b>	<b>Resultado colposcopia</b>
<b>LIEBG 37 (68.5%)</b>	Normal 13 (38.2%) LIEBG 4 (10.8%) Condilomatosis 2 (5.4%) No se realizó 18 (48.6%)
<b>LIEAG 4 (7.4%)</b>	LIEBG 1 (25%) No se realizó 3 (75%)
<b>ASC-US 12 (22.2%)</b>	Normal 9 (75%) C6ndilomatosis 1 (8.3%) No se realizó 2 (16.6%)
<b>CaCu In situ 1(1.9%)</b>	LIEAG 1 (100%)
<b>Total 54 (100%)</b>	

Las características al ingreso en la primera visita prenatal de las gestantes con y sin alteración de la CCV se presentan en la Tabla 4. Una menor edad de inicio de la actividad sexual y antecedentes de 4 o más parejas sexuales fueron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El historial de tabaquismo fue significativamente mayor en el grupo de alteración de la CCV. No hubo otras diferencias significativas entre los grupos. Las comorbilidades asociadas en mujeres con y sin alteración de la CCV se muestran en la tabla 5.

**Tabla 4. Características clínicas en mujeres embarazadas con citologías normales contra mujeres con citologías alteradas.**

<b>Característica</b>	<b>Grupo 1 mujeres con citologías normales (n= 446)</b>	<b>Grupo 2. Mujeres con citologías alteradas (n= 54)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad</b>	29.9	29.5	-	0.67
<b>Gestaciones</b>	2.41	2.1	-	0.20
<b>Edad gestacional a la toma de la citología</b>	17.5	16.0	-	0.17
<b>Inicio de vida sexual</b>	18.1	17.2	-	0.09
<b>Número de parejas sexuales</b>	2.9	4.3	2.3 (1-1-4.9)	0.003
<b>IMC</b>	27.5	28.5	-	0.32
<b>Tabaquismo</b>				
<b>Si</b>	85	15	2.4 (1.2-4.7)	0.008
<b>No</b>	373	27		
<b>Alcoholismo</b>				
<b>Si</b>	83	9	1.2 (0.5-2.6)	0.6
<b>No</b>	374	33		

**Tabla 5. Comorbilidades asociadas en mujeres embarazadas con citologías normales versus mujeres con citologías alteradas.**

<b>Comorbilidad</b>	<b>Grupo 1 mujeres con citologías normales (n= 446)</b>	<b>Grupo 2. Mujeres con citologías alteradas (n= 54)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>PGR</b>	25 (5.6%)	0 (0%)	1.05 (1.03-1.08)	0.10
<b>Nefropatía</b>	18 (4.04%)	1 (1.8%)	0.59 (0.07-4.5)	0.51
<b>Lupus</b>	7 (1.56%)	0 (0%)	1.01 (1.04-1.07)	0.53
<b>Enfermedad tiroidea</b>	38 (8.5%)	7 (12.9%)	2.2 (0.92-5.31)	0.07
<b>EHE</b>	74 (16.5%)	6 (11.1%)	0.7 (0.26-1.8)	0.32
<b>Diabetes Mellitus</b>	75 (16.8%)	3 (5.5%)	0.3 (0.11-1.3)	0.08

***PGR: Pérdida gestacional recurrente, EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo***

La edad gestacional al nacer fue  $38.0 \pm 2.1$  y  $38.1 \pm 2.1$  semanas de gestación para el grupo 1 y 2 respectivamente ( $p=0.31$ ) y el peso al nacer fue  $2868 \pm 574g$  contra  $2913 \pm 600$  para el grupo 1 versus 2, ( $p=0.59$ ). Los resultados perinatales de las mujeres embarazadas con y sin alteración de la CCV se muestran en la tabla 6. Antes del ajuste de OR para el historial de tabaquismo

materno, hubo una asociación significativa con ruptura prematura de membranas; OR 4,8 (IC 95%, 2,4-9,8) y amenaza de parto prematuro; OR 3,1 (IC del 95%, 1,7-5,9), pero cuando se ajusta por el historial de tabaquismo materno, se pierde la importancia. De 14 mujeres con parto prematuro en el grupo alteración de la CCV, 10 (71,4%) tenían amenaza de parto prematuro y de 104 mujeres sin alteración de la CCV 51 (49%) tenían amenaza de parto prematuro (p=0,19).

**Tabla 6. Resultados perinatales en mujeres embarazadas con citologías normales versus mujeres con citologías alteradas.**

<b>Resultado</b>	<b>Grupo 1 mujeres con citologías normales (n= 446)</b>	<b>Grupo 2. Mujeres con citologías alteradas (n= 54)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Semanas de gestación a la resolución</b>	38.1	38.2	-	0.85
<b>Peso al nacer</b>	2,974	2,859	-	0.87
<b>Resolución vía abdominal</b>	310 (67.7%)	29 (69%)	1.06 (0.5-2.1)	0.80
<b>Preeclampsia</b>	38 (8.3%)	6 (14.3%)	1.8 (0.7-4.6)	0.15
<b>Parto pretérmino</b>	105 (22.9%)	12 (28.6%)	1.3 (0.6-2.7)	0.48
<b>RPM</b>	34 (7.4%)	10 (23.8%)	3.8 (1.7-8.5)	0.0001
<b>APP</b>	59 (12.9%)	15. (35.7%)	3.7 (1.8-7.4)	0.0001

*RPM: ruptura prematura de membranas, APP (amenaza de parto pretérmino)*

## **Discusión**

En el presente estudio se muestra que el 10.8% de las citologías tomadas en mujeres embarazadas en la primer consulta prenatal tienen alguna alteración. Asimismo, se observó mayor riesgo de amenaza de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas en las mujeres embarazadas con alguna alteración en la citología cervicovaginal.

El cáncer cervicouterino es uno de los tumores ginecológicos de mayor frecuencia, representa 9% de todos los casos nuevos de cáncer y 8% del total de las muertes por cáncer <sup>2</sup>, si bien la tasa de mortalidad en México disminuyó aproximadamente 2.5 % por año en la década de los noventa y aproximadamente 5% por año en la última década, la prevalencia del cáncer cervicouterino en México se ha mantenido sin modificaciones por cerca de 20 años <sup>17</sup>.

El cáncer cervicouterino es por lo tanto, un importante problema de salud pública <sup>18</sup>, el incremento de los costos ha sido resultado de nuevas opciones terapéuticas, procedimientos quirúrgicos innovadores, radioterapia y tecnologías relacionadas al diagnóstico y tratamiento <sup>19</sup>. Se estiman 14 millones de nuevos casos de cáncer cervicouterino en el mundo lo que significa un costo anual mundial de 1.3 trillones de dólares <sup>18</sup>, que de inicio, no está igualmente distribuido por regiones, ya que el 84% de los casos se concentran en países de bajos y medianos ingresos, que representan el 6% del presupuesto de los gastos en cáncer <sup>20</sup>. De aquí la importancia de terapias preventivas.

En cuanto a la citología cervical, las recomendaciones de tamizaje para la mujer embarazada son las mismas que para el resto de la población <sup>21</sup>, siendo oportuna la primer consulta prenatal para iniciarlo, en el Instituto Nacional de Perinatología, se sigue esta recomendación, en todas las pacientes obstétricas. La prevalencia de alteraciones de la citología cérvico vaginal calculada en el presente estudio es del 10.8%, casi tres veces mayor que la reportada a nivel mundial (3.7%)<sup>4</sup>, lo que es esperable debido a que nuestro Instituto es un centro de referencia a nivel nacional.

La Sociedad Americana de Cáncer, recomienda iniciar el tamizaje a partir de los 21 años <sup>21</sup>, de 21-29 años con citología cervical cada 3 años y a partir de los 30 años con citología cervical más detección de VPH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR: Co-test) cada 5 años, en pacientes con historia de cáncer cervicouterino o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas de inmunosupresión, el tamizaje deberá ser anual <sup>22</sup>. La Norma Oficial Mexicana indica el tamizaje a partir de los 25 años o a la edad que la mujer lo solicite, de forma anual y posterior a 3 citologías con hallazgos normales, realizarla cada 3 años, recomienda discontinuar el tamizaje a partir de los 70 años, después de 10 años de citologías negativas <sup>15</sup>.

El objetivo principal de la detección citológica cervical y la posterior colposcopia realizada durante el embarazo, es excluir un cáncer cervicouterino invasor <sup>23, 24</sup>. La identificación de factores de riesgo es esencial en este grupo de pacientes, en el presente estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo OR 2.4 (1.2-4.7) y el antecedente de 4 o más parejas sexuales OR 2.3 (1-1-4.9), similar a lo publicado en la literatura mundial.

Como se mencionó previamente, se han reportado resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas con infección por el virus del papiloma humano como aborto espontáneo, parto pretérmino y ruptura prematura de membranas <sup>12</sup>. Acorde a estos datos, nuestro estudio identificó un riesgo aumentado para ruptura prematura de membranas OR 3.8 (IC 95% 1.7-8.5) y amenaza de parto pretérmino OR 3.7 (1.8-7.4).

Hablando de prevención del cáncer cervicouterino, desde 2009 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la inclusión de la vacuna contra VPH en el programa nacional de inmunizaciones de todo el mundo <sup>25</sup>. Existen 3 vacunas profilácticas para cáncer cervicouterino: bivalente (serotipos 16 y 18), cuadrivalente (serotipos 6, 11, 16 y 18) y nonavalente (serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) <sup>26</sup>. El objetivo de dichas vacunas es inmunizar a la población femenina de 9 a 14 años antes de la exposición al virus, la prevención secundaria de mujeres con lesiones precancerosas y atención terciaria y paliativa para mujeres afectadas por cáncer cervicouterino <sup>27</sup>. Las vacunas profilácticas no ofrecen beneficios terapéuticos y solamente son efectivas en personas “no afectadas” por el virus, su mecanismo de acción es la formación de anticuerpos contra la proteína L1 de la cápside <sup>28</sup>. Debido a que la displasia cervical puede presentar una regresión espontánea <sup>29</sup>, una vacuna terapéutica contra el VPH que aumente la inmunidad del huésped, podría tener un impacto en la morbimortalidad de este grupo de pacientes <sup>30</sup>.

La vacunación profiláctica contra VPH durante el embarazo está recomendada desde 2016 <sup>31</sup>. Si una mujer se aplicó la primera dosis de la vacuna y posteriormente se embaraza, deberá esperar a la resolución del embarazo para concluir el esquema de vacunación, si una de las dosis se

administró durante el embarazo, no se requiere realizar alguna intervención adicional <sup>32</sup>. Esto es debido a que no existen estudios controlados en este grupo de pacientes <sup>33</sup>, el embarazo constituye un estado de precaución ante estas vacunas ya que existe la duda que puedan favorecer resultados perinatales adversos como aborto espontáneo, defectos congénitos, parto pretérmino y muerte fetal <sup>34</sup>. Jing Tan y colaboradores realizaron en 2019 una revisión sistemática para investigar si la exposición de la vacuna cuadrivalente contra VPH aumenta el riesgo de aborto espontáneo concluyendo que esta asociación es aún incierta y que se requieren más estudios para sostener dicha hipótesis <sup>35</sup>.

La vacunación terapéutica está encaminada a la eliminación de células infectadas por el VPH lo cual depende de la respuesta inmunológica celular <sup>36</sup>. Una vacuna de ADN contiene un plásmido bacteriano y puede inducir una respuesta inmune innata <sup>37</sup>. Se cree que las vacunas de ADN pueden inducir una respuesta celular mediante 3 mecanismos: transferencia de células somáticas, transferencia directa de células presentadoras de antígenos o fagocitosis de células somáticas, concluyendo los 3 mecanismos en la presentación de antígenos a las células CD8 promoviendo la respuesta inmune celular <sup>36</sup>. Trimble y colaboradores en 2015, iniciaron un protocolo de una vacuna terapéutica de ADN para VPH, actualmente se encuentra en fase IIB, se incluyeron 167 mujeres con NIC 2 o 3 y confirmación de VPH 16 o 18 por PCR, se administró la vacuna contra placebo a las 0, 4 y 12 semanas, la regresión histopatológica ocurrió en 49.5% de las pacientes vacunadas contra 30.6% de las mujeres que recibieron placebo (p=0.03), la fase III del estudio planea finalizar en 2020<sup>38</sup>.

Los adenovirus han mostrado gran tropismo por muchos tipos celulares razón por la cual han sido pioneros de numerosas terapias génicas y vectores del desarrollo de distintas vacunas <sup>36</sup>. Çuburu y colaboradores demostraron que la inmunización con adenovirus 35 y 26 inducen la respuesta inmune celular mediante la activación de células CD8, modificando además las proteínas E6 y E7 del VPH, jugando un papel importante en la inmunización de infecciones persistentes por VPH y lesiones intraepiteliales cervicales, el estudio se encuentra actualmente en fase I <sup>39</sup>. Se espera que las primeras vacunas terapéuticas se encuentren disponibles para la población en 2030, la incorporación de las mismas permitirá disminuir la incidencia y prevalencia del cáncer cervicouterino.

El cáncer cérvico-uterino es una condición que amenaza la vida, si no se detecta a tiempo, puede presentarse en una etapa clínica avanzada, de aquí la importancia de los estudios de tamizaje, a pesar de los esfuerzos realizados, continúa siendo una enfermedad de países tercermundistas, asociado a la pobreza de un sistema de salud que no cuenta con un método de tamizaje efectivo, afectando la vida mujeres vulnerables. El embarazo representa una oportunidad para la detección de lesiones precursoras de cáncer cérvico-uterino y la identificación de poblaciones de riesgo durante la gestación permite mantener una vigilancia más estrecha en este grupo de pacientes, así como evitar o estar preparados para los posibles resultados perinatales adversos que pueden presentarse.

## **Conclusión**

Una de cada diez citologías tomadas durante el embarazo muestran alguna alteración. La presencia de alteraciones de la CCV no se asoció con ninguno de los resultados perinatales adversos estudiados. Los efectos del embarazo en la citología cervical y en la colposcopia podrían obstaculizar la discriminación del epitelio cervical displásico. El objetivo durante el período prenatal es el seguimiento conservador y la exclusión de enfermedad invasiva. Cuando se diagnostican lesiones cervicales premalignas o malignas durante la gestación la atención médica debe ser interdisciplinaria en centros especializados, con la finalidad de mejorar el pronóstico materno.

## Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, B. F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. IARC, 2018. (fecha de acceso: 20 de febrero de 2020). Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Arteaga-Gómez AC, Delgado-Amador DE, Medina-Jiménez V, Castillo-Luna R. Neoplasia intraepitelial cervical durante el embarazo, experiencia institucional. [Internet]. Ginecol Obstet Mex. 2017;85(8):504-509 (fecha de acceso: 25 de febrero de 2020). Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0300-90412017000800504&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0300-90412017000800504&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
3. Mishra V., Dorairajan G., Neelaiah S. & Chinnakali, P. Prevalence of abnormal Pap smear during pregnancy in a teaching hospital in South India. [Internet] IJRCOG (fecha de acceso: 20 de febrero de 2020), 2015 1296–1299. Disponible en: <https://www.ijrcog.org/index.php/ijrcog/article/view/2112>.
4. Georgios M, Georgios A, Apostolos G, Georgios G, Georgios G. Abnormal cytologic findings during pregnancy. [Internet] HJOG (fecha de acceso: 25 de febrero de 2020) 2015, 14, 2, 39. Disponible en: <http://hjog.org/wp-content/pdf/2015/Abnormal-cytologic-findings-during-pregnancy.pdf>
5. Silva C, Chung F. Pregnancy and Cancer. [Internet] Reproductive health and cancer in adolescents and young adults (fecha de acceso: 25 de febrero de 2020) 2012;89-101. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-007-2492-1\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-007-2492-1_7)
6. Vásquez RB, Carramenha LL, Basílio I, Leão ME, Carvalho GP, Amaral RM, et al.

- Evaluation of uterine cervical cancer in pregnancy: a cross-sectional study. [Internet] Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (fecha de acceso: 01 de marzo de 2020). 2020 246:35-39. Disponible en: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(19\)30597-4/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(19)30597-4/fulltext).
7. Mailath Pokorny M, Schwameis R, Grimm C, Reinthaller A, & Polteraauer S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histo-pathologic outcome and review of the literature. [Internet] BMC Pregnancy and Childbirth (fecha de acceso: 01 de marzo de 2020), 2016 16:74. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-016-0861-8>
  8. Kärrberg C, Brännström M, Strander B, Ladfors L, Rådberg T. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy; minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. [Internet] Acta Obstet Gynecol Scand (fecha de acceso: 01 de marzo de 2020). 2013;92:692–9. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.12138>.
  9. McDonnold M, Dunn H, Hester A, Pacheco LD, Hankins G., Saade GR, et al. High risk human papillomavirus at entry to prenatal care and risk of preeclampsia. [Internet] Am J Obstet Gynecol (fecha de acceso: 01 de marzo de 2020). 2014;210:138.e1-5. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(13\)01033-8/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(13)01033-8/fulltext).
  10. Weyn C, Thomas D, Jani J, Guizani M, Donner C, Van Rysselberge M, et al. Evidence of human papillomavirus in the placenta. [Internet] J Infect Dis (fecha de acceso: 12 de marzo de 2020) 2010;203:341-3. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/203/3/341/2192204>.
  11. Liu Y, You H, Chiriva-Internati M, Korourian S, Lowery CL, Carey MJ, et al. Display of complete life cycle of human papillomavirus type 16 in cultured placental trophoblasts.

- [Internet] Virology (fecha de acceso: 12 de marzo de 2020) 2001;290:99-105. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682201911353?via%3Dihub>.
12. Margareta LM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. [Internet] Infect Dis Obstet Gynecol (fecha de acceso: 12 de marzo de 2020), 2016. 3086036. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826700/>.
13. Noverón N, Domínguez JA. Epidemiology of cancer in México: global burden and projections 2000-2020. [Internet] J Behav Med (fecha de acceso: 12 de marzo de 2020). 2017, 8,1. Disponible en: <http://www.revistas.unam.mx/index.php/rlmc/article/view/65111>.
14. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. [Internet] JAMA (fecha de acceso: 23 de marzo de 2020). 2002;287 (16): 2114. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/194863>.
15. Modificación a la Norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. [Internet] Diario Oficial de la Federación (fecha de acceso: 23 de marzo de 2020). 2007. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa294.pdf>.
16. Igidbashian S, Boveri S, Bottari F, Urbinati V, Preti E, Casadio C, et al. Prevalence and Risk Factors of Human Papillomavirus Infection in 18-Year-Old Women. [Internet] J Low Genit Tract Dis (fecha de acceso: 28 de marzo de 2020), 2017, 21(1), 4-8.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27755229/>.

17. Hernández DM, Apresa T, Patlán RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. [Internet] Rev Med Inst Mex Seguro Soc (fecha de acceso: 28 de marzo de 2020). 2015;53 Supl 2:S 154-61. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152f.pdf>.
18. De Araújo LS, Souza CA, Vidal AI. Techniques for Determining the Treatment Costs of Cervical Cancer: A Systematic Review. [Internet] OJOG (fecha de acceso: 28 de marzo de 2020), 2019, 9, 117-128. Disponible en: [https://www.scirp.org/pdf/OJOG\\_2019020116280914.pdf](https://www.scirp.org/pdf/OJOG_2019020116280914.pdf).
19. Formen D, Ferlay J, Stewart BW, Wild CP. The Global and Regional Burden of Cancer. [Internet] IARC (fecha de acceso: 28 de marzo de 2020). 2014 p 232-235. Disponible en: <https://www.drugsandalcohol.ie/28525/1/World%20Cancer%20Report.pdf>.
20. Goss PE, Lee BL, Badovinac Crnjevic T, Strasser Weippl K, Chavarri Guerra Y, St Louis J, et al. Planning Cancer Control in Latin America and the Caribbean. [Internet] Lancet Oncol (fecha de acceso: 15 de mayo de 2020). 2013, 14, 391-436. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70048-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70048-2/fulltext).
21. Norwitz E, Saade G, Miller H, Davidson C, Wiley J. Obstetric Clinical Algorithms. [Internet] John Wiley & Sons, Ltd (fecha de acceso: 15 de mayo de 2020). 2017 p 156-159. Disponible en: [http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/5\\_6093467761525129226.pdf](http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/5_6093467761525129226.pdf).
22. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez Martin, Colombo N, Cervical cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [Internet] ESMO (fecha de acceso: 15 de mayo de 2020). IV72–iv83, 2017. Disponible en:

<https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/cervical-cancer>.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No.140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. [Internet] *Obstet Gynecol* (fecha de acceso: 15 de mayo de 2020). 2013, 122(6):1338-67. Disponible en: [https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2013/12000/Practice\\_Bulletin\\_No\\_140\\_Management\\_of\\_Abnormal.40.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Citation/2013/12000/Practice_Bulletin_No_140_Management_of_Abnormal.40.aspx).
24. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, Liverani CA, Fallani MG, Tsiroglou D, et al, Reliability of colposcopy during pregnancy, [Internet] *EJOG* (fecha de acceso: 29 de mayo de 2020) 2018, 229; 76-81. Disponible en: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(18\)30356-7/pdf](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(18)30356-7/pdf).
25. Regional strategy and plan of action for cervical cancer prevention and control: Final Report. [Internet] PAHO (fecha de acceso: 29 de mayo de 2020) 2017, 25-29. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=13497:29th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=2105&lang=en](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=13497:29th-pan-american-sanitary-conference&Itemid=2105&lang=en).
26. Plan of action for cervical cancer prevention and control 2018-2030. [Internet] PAHO (fecha de acceso: 29 de mayo de 2020) 2018 23-27. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49610>.
27. Human papillomavirus vaccines. [Internet] WHO (fecha de acceso: 29 de mayo de 2020) 2017. 2017;92:241–68. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255354>.
28. Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. [Internet] *Vaccine* (fecha de acceso: 29 de mayo de

- 2020) 2012;30:F123e38. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X12009516?via%3Dihub>.
29. Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. [Internet] Lancet Oncol (fecha de acceso: 29 de mayo de 2020) 2015;16:e206e16. Disponible en:  
[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70481-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70481-4/fulltext).
30. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. WHO. World Health Organization; [Internet] Wkly Epidemiol Rec (fecha de acceso: 03 de junio de 2020). 2017, 1;92(48):729-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29192459/>.
31. Benedetto C, Carosso A, Corezzi M, Zotti CM. Position Statement: vaccination in pregnancy. [Internet] Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (fecha de acceso: 03 de junio de 2020) 2019, 240:375-376. Disponible en:  
[https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(19\)30186-1/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(19)30186-1/fulltext).
32. Petrosky E, Bocchini J, Hariri S, Chesson H, Curtis R, Saraiya M, Use of 9-valent human papillomavirus vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. [Internet] CDC (fecha de acceso: 03 de junio de 2020). 2015;64(11):300-304. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6411a3.htm>.
33. Guidelines for vaccinating pregnant women. [Internet] CDC (fecha de acceso: 03 de junio de 2020) 2017. Disponible en:  
<https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/hcp-toolkit/guidelines.html>.
34. Lipkind HS, Vazquez Benitez G, Nordin JD, Romitti PA, Naleway AL, Klein NP, et al, Maternal and infant outcomes after human papillomavirus vaccination in the

- Periconceptional period or during pregnancy. [Internet] *Obstet Gynecol* (fecha de acceso: 12 de junio de 2020). 2017;130(3):599–608. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6496947/>.
35. Tan J, Xiong Y, He Q, Liu Y, Wang W, Chen M, et al. Peri-conceptional or pregnancy exposure of HPV vaccination and the risk of spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. Tan et al. [Internet] *BMC Pregnancy and Childbirth* (fecha de acceso: 12 de junio de 2020), 2019, 19:302. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2425-1>
36. Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. [Internet] *Best Pract Res Clin Obstet Gynaeco* (fecha de acceso: 12 de junio de 2020) 2018 Feb;47:59-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693417301414?via%3Dihub>.
37. Sheets RL, Stein J, Manetz TS, Duffy C, Nason M, Andrews C, et al. Biodistribution of DNA plasmid vaccines against HIV-1, Ebola, Severe Acute Respiratory Syndrome, or West Nile virus is similar, without integration, despite differing plasmid backbones or gene inserts. [Internet] *Toxicol Sci* (fecha de acceso: 12 de junio de 2020) 2006;91:610e9. Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/biodistribution-of-dna-plasmid-vaccines-aga-inst-hiv-1-ebola-sever-3>.
38. Trimble CL, Morrow MP, Kraynyak KA, Shen X, Dallas M, Yan J, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. [Internet]

Lancet (fecha de acceso: 12 de junio de 2020) 2015;386:2078e88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26386540/>.

39. Nicolas Çuburu, Selina Khan, Cynthia D Thompson, Rina Kim, Vellinga J, Zahn R, et al. Adenovirus vector-based prime-boost vaccination via heterologous routes induces cervicovaginal CD8+ T cell responses against HPV16 oncoproteins. [Internet] Int J Cancer (fecha de acceso: 12 de junio de 2020). 2018 01; 142(7): 1467–1479. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31166>.