

## **1. INTRODUCCIÓN**

La citología cervical anormal y el cáncer de cuello uterino son más frecuentes entre las mujeres de los países en desarrollo y ocupa el segundo lugar por orden de frecuencia en todo el mundo, con más de medio millón de casos nuevos por año. La detección mediante el frotis cervical en combinación con otros estudios y un seguimiento terapéutico adecuado permite reducir considerablemente las tasas de prevalencia y la mortalidad.<sup>1</sup>

En los últimos 30 años se han identificado los factores de riesgo para cáncer cervical, incluyendo el inicio precoz de las relaciones sexuales, múltiples compañeros sexuales, las enfermedades de transmisión sexual y el hábito de fumar. Estos factores se consideran como calidad superior para producir a largo plazo la enfermedad.<sup>2</sup>

Los diferentes sistemas de clasificación en citología cervico vaginal usados a través de los últimos 50 años, antes del Sistema Bethesda (SB) habían puesto poco énfasis en la dificultad de distinguir entre cambios reparativos de cualquier causa y algunas lesiones pre malignas. Al no

considerarse esta situación, la práctica de cada laboratorio imponía nuevas categorías diagnósticas, tales como cambios celulares mínimos, atipia por inflamación, atipia reparativa, etc. El grupo de expertos que ideó el Sistema Bethesda aceptó desde su primera reunión en **1988** este hecho, incluyendo la categoría “células escamosas atípicas de naturaleza indeterminada”. En la clasificación de Bethesda de 1988 se aprobaron varios cambios, uno de los cuales fue reemplazar la antigua clase II (atipia) de la clasificación Papanicolaou por cambios reactivos o reparativos. En esta quedaron incluidas los cambios inflamatorios, terapéuticos y otros efectos que alteran los hallazgos celulares pero no son cánceres. <sup>3</sup>

En **1991** se revisó la clasificación de Bethesda y se recomendó ser más específicos en la determinación de los hallazgos correspondientes a ASCUS, sugiriendo anotar si los hallazgos correspondían a cambios **displásicos** o **reactivos**, debido a que en estudios reportados de pacientes con ASCUS con probable displasia se encontró que el 73% se diagnosticó como **displasia** por biopsia; pero en pacientes con ASCUS probablemente **reactivo** solo en un 27% se confirmó este dictamen.<sup>4</sup>

Las atipias de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS) constituyen la anomalía citológica más frecuentes y corresponden a cambios celulares que no son lo suficientemente relevantes para catalogarlos como displasia, pero tampoco son un patrón de normalidad; incluyen, crecimiento nuclear dos y media a tres veces el de las células escamosas intermedias normales, con un aumento de la relación núcleo citoplasma, variación en forma y tamaño, en algunos casos bi nucleación, hiper cromasia leve pero con distribución uniforme sin

gránulos y límites nucleares con irregularidad limitada. El Sistema Bethesda **2001** subdivide a las atipias de células escamosas en dos categorías: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC US) y células escamosas atípicas que no excluyen una lesión de alto grado, si los cambios citológicos son muy anormales pero cuantitativamente son insuficiente se denomina ASCUS de alto grado (ASC H).<sup>3,5</sup>

En la última revisión de Bethesda **2014**, hallaron que en los programas de tamizaje representativos de la población estadounidense, aproximadamente entre el 40 y 50% de las mujeres que presentan ASC están infectadas con tipos oncogénicos o de alto riesgo del virus del papiloma humano. En esta revisión, se intentó eliminar la categoría de ASC pero se demostró que disminuiría la sensibilidad de detección de lesiones precancerosas.<sup>6</sup>

Así, se definen como ASCUS aquellas anomalías celulares más marcadas que las atribuibles a cambios reactivos pero que cuantitativa o cualitativamente no llenan los criterios para el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa. Los cambios celulares en la categoría ASCUS pueden reflejar un cambio benigno exuberante o una lesión potencialmente seria que no es posible clasificar con seguridad. También incluye los cambios citológicos altamente anormales, pero en los cuales solamente se observan una o dos células diagnósticas (cuantitativamente insuficientes para hacer un diagnóstico de alto grado).<sup>7</sup>

El pronóstico de las pacientes con citología ASCUS depende del grado de anormalidad observado en el cérvix, que abarca tanto procesos inflamatorios cuyo curso será benigno, como lesiones de alto grado e invasivas.

El objetivo del presente trabajo es conocer el reporte de ASCUS en citología en pacientes del Hospital Materno Infantil “Reina Sofía” Cruz Roja Paraguaya y la frecuencia de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en las mismas.

### **CRITERIO CITOLÓGICO PARA EL DIAGNÓSTICO DE ASCUS.**

#### **Bethesda 2014.**<sup>6</sup>

1. Células del tipo escamoso maduro bien diferenciado.
  - 1) Las células son del tamaño y forma de las intermedias y superficiales.
  - 2) Aumento nuclear de dos y medio a tres veces el tamaño del núcleo de una célula de la capa intermedia normal (alrededor de 35  $\mu\text{m}^2$ ) o dos veces el tamaño del núcleo de una célula escamosa metaplásica (alrededor de 50  $\mu\text{m}^2$ )

- 3) Discreto aumento en la relación núcleo citoplasma.
  
- 4) Variación en la forma y tamaño nuclear, bi nucleación puede ser observada.
  
- 5) Hiperchromasia nuclear leve e irregularidad de la distribución de la cromatina o de la forma nuclear.
  
- 6) Anomalías nucleares asociadas a citoplasma anaranjado denso (“paraqueratosis atípica”), cambios citoplasmáticos que sugieren efectos citopáticos por HPV (koilocitosis incompleta), incluidos los halos citoplasmáticos mal definidos o las vacuolas citoplasmáticas que se asemejan a koilocitos pero que presentan cambios nucleares simultáneos mínimos o ningún cambio nuclear.

## **2. MARCO TEÓRICO**

El concepto de frotis atípico per se es ambiguo, ya que implica la presencia de anomalías celulares de difícil determinación y no es muy reproducible de un cito patólogo al otro. Esto se ve reflejado en que las posibilidades de representar una lesión de alto grado para un frotis ASCUS es de un 5 a 17% y la de un frotis ASC H es tan variable como 24% a 95%. El pronóstico de las pacientes con citología ASCUS depende del grado de normalidad observado en el cérvix , que abarca tanto procesos inflamatorios cuyo curso será benigno, como lesiones de alto grado e invasivas .Entre 10% y 20% pueden encontrarse lesión intraepitelial de alto grado CIN II, CIN III (H SIL) y carcinoma invasivo en uno de cada mil reportes.<sup>8</sup>

La prevalencia de pacientes con ASCUS es muy variada y oscila entre el 3,4 % al 11% de la población general, y el 8,2% en centros de referencia. Según el Instituto Nacional de Cancer (USA) la prevalencia del ASCUS es del 5%.<sup>9</sup>

En nuestro país en el Instituto de Ciencias de la Investigación de la Salud encontraron una frecuencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado es de 68% en pacientes con citología de ASCUS.<sup>3,9</sup>

Se han realizado diversos estudios para determinar cuántas pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS presentan lesiones

intraepiteliales de bajo grado y alto grado (LEI AG) .En el estudio histopatológico de la biopsia por colposcopia González (Colombia) informa que un 24 % presentó una LEI AG. El estudio más grande más de revisión de citología con 46.003 pacientes es el de Manos (USA), que mostró que el 19, 3% presentan SIL AG.<sup>9</sup>

Vlahos (USA) encontró un 16,6% de LEI AG. En el estudio de Kline y Davey , se encontró una frecuencia de cambios displásicos en el 46.3 % de la población con ASCUS de estos , por colposcopia y biopsia .se detectó LEI AG en el 9,6%.<sup>10</sup>

El estudio de las células constituye un procedimiento subjetivo, que depende de la destreza y de la experiencia del observador, así como la revisión de la laminilla, como tal es factible.<sup>11</sup>

El concepto de atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS), es probablemente el más controvertido dentro de la citología ginecológica. Pese a llevar más de una década recogido dentro de las diferentes ediciones del Sistema Bethesda sigue siendo cuestionado por diferentes autores, algunos los cuales abogan por su completa desaparición. Las mayores críticas se centran en la falta de criterios objetivos para su diagnóstico, lo que provoca una pobre reproductividad inter observador.<sup>12</sup>

El diagnóstico del ASCUS es un hecho inevitable que resulta de la variabilidad morfológica de las células escamosas en diferentes estados citológicos y patológicos. Aunque resulta inevitable es necesario reducir la frecuencia con que se establece el diagnóstico de ASCUS, porque existe gran controversia en torno a su manejo clínico.<sup>11,12</sup>

Según IFCCP y el Sistema Bethesda 2001 refiere que al realizar las colposcopias y biopsias en pacientes cuyas citologías son lesiones de bajo grado, las posibilidades que sea CIN I o menos es del 70 %; 15 a 30 % que sea CIN II o CIN III y en ASCUS 50% de probabilidad de HPV de alto riesgo.<sup>13</sup>

Las pacientes con ASCUS en las que se realiza la colposcopia y la biopsia en el 5 a 17 % tendrán CIN 2 o menos y menos de 1 % cáncer de cuello uterino. Se recomienda ante las pacientes con reportes citológico de ASCUS repetir la citología a los 4 a 6 meses, realizar colposcopias y test de HPV en pacientes adultas ya que en adolescentes no se recomienda realizar dicha prueba.<sup>13</sup>

En las pacientes cuyo reporte citológico arroja el resultado de células escamosas atípicas que no excluyen una lesión de alto grado (ASC H) se recomienda la colposcopia y la biopsia, en estos casos existe la probabilidad de que el 15 al 50% pueden tener CIN II o más.<sup>14</sup>

En cuanto a repetir la citología cervicovaginal con intervalos frecuentes aunque la sensibilidad de una simple repetición es muy baja (0,67-0,85) tiene desventajas como dilatar el diagnóstico definitivo de CIN II, III, perdida en el seguimiento. En tanto que realizar una colposcopia tiene la ventaja de una evaluación inmediata y la manifestación de probable enfermedad significativa.<sup>14</sup>

El propósito de una valoración colposcopia completa y sistemática ayuda al colposcopista a seleccionar las lesiones más normales para la biopsia. Puede volverse desafiante la labor de elegir los sitios más anormales para biopsiar.<sup>15</sup>

Se ha demostrado que la citología basada en líquido ayuda a disminuir la proporción de diagnósticos de ASCUS, probablemente por los adelantos logrado tanto en la fijación como en la calidad del portaobjetos.<sup>16</sup>

La American Food and Drug Administration (FDA) aprobó dispositivos de muestreo automatizado, el sistema PAPNET son dispositivos computarizados de valoración que llegan a funcionar de manera ininterrumpida y hay informes que son más precisos para la captación de anomalías que los citotecnólogos. En la actualidad se utilizan sobre todo como respaldo de la evaluación tradicional, a manera de una segunda opinión computarizado para detectar resultados falsos negativos. Debido al costo elevado, su uso es limitado en países en desarrollo donde existe gran escasez de financiamiento y citopatólogos capacitados.<sup>17</sup>

La intensidad y magnitud de los hallazgos colposcópicos son variables. Cuanto más distintiva será una característica y mayor sea la gama de características combinadas mayor será el índice de sospecha de una anomalía subyacente. A veces prefieren denominarlas como características benignas o insignificantes y sospechosas o importantes. El principal objetivo de los colposcopistas es diferenciar entre lesiones insignificantes que no requieren biopsia y aquellas que son sospechosas, si la necesitan. Aquí es donde se refleja el papel medular del patólogo para el desarrollo del conocimiento de la colposcopia.<sup>18</sup>

El diagnóstico de ASCUS es demasiado subjetivo, poco reproducible y utilizado en exceso como práctica de la medicina defensiva. Por añadidura, le impone problemas de tratamiento al clínico, ansiedad para la paciente y mayores costos al sistema de atención para la salud. Quienes favorecen la categoría argumentan que se requiere una zona gris para indicar incertidumbre y la necesidad de vigilancia ante todo, porque casi el 50 % de las lesiones de alto grado se encuentran en esta categoría.<sup>14,15</sup>

Al evaluar el número de casos con resultados de biopsia negativo, a pesar de la interpretación citológica de ASCUS, conviene recordar que el beneficio de la citología como prueba de tamizaje radica en su sensibilidad, manifestada por la capacidad de excluir los casos que son negativos por la prueba como verdaderos negativos, mientras que la categoría ASCUS incluye tanto casos de verdaderos positivos como falsos positivos, para lo cual deben emplearse pruebas confirmatorias más específicas. Además, debe resaltarse que cualquier muestra

citológica aislada, tomada como tamizaje, tiene solo un 50% de sensibilidad en promedio para enfermedad prevalente, pero al aplicar de forma repetida pruebas independientes de tamizaje a intervalos periódicos, la sensibilidad de la muestra aumenta contribuyendo así a incrementar la detección de lesiones pre invasivas y simultáneamente a disminuir la mortalidad.<sup>19</sup> En la secuencia del estudio de las pacientes con hallazgos citológicos de carcinoma y lesión escamosa intraepitelial, el estudio histológico de biopsias permite confirmar estos diagnósticos, mientras que en los casos de ASCUS el estudio de biopsias permite identificar casos positivos adicionales, mejorando la sensibilidad del proceso de tamizaje y permitiendo establecer su diagnóstico.<sup>20</sup>

En la medida en que cada laboratorio sea posible identificar las características típicas de las lesiones escamosas intraepiteliales diferenciándolas del rango completo de cambios reactivos benignos reservando las interpretaciones que justifiquen el uso de los términos ASCUS y ASC H, solo para los casos en que sea evidente la duda sobre si los cambios son o no neoplásicos, mejorará el rendimiento de la prueba, al aumentar el valor predictivo del uso de estas categorías citológicas para optimizar su manejo posterior.

Con el diagnóstico citológico de ASCUS no se puede confirmar la presencia del virus, salvo que se usen técnicas que detecten específicamente proteínas víricas (Western Blot, Viractiv y técnicas de Inmunohistoquímica), o secuencias genéticas víricas (Southern Blot, Hibridación in-situ, PCR y Captura Híbrida II). Hasta el momento la técnica Captura Híbrida II (CHII) (Digene, Silver Spring, Md) se considera la prueba

más eficaz para la detección de VPH en la práctica clínica, con una sensibilidad equiparable a la obtenida con PCR y un manejo más sencillo. Esta técnica permite la detección de 10 pg/ml de DNA/HPV equivalente a una copia de virus por célula. En el resultado no interviene el factor subjetivo del examinador. La relevancia de esta técnica ha sido reconocida en estos años por la FDA estadounidense («Foods and Drugs Administration»), al aceptar la técnica CHII como método de rastreo en mujeres con edad superior a 30 años. A pesar de esto muestra varias desventajas: sólo puede realizarse sobre muestras cervicales no sobre tejido incluido en parafina, la tipificación del virus no es exacta, la infección por HPV se atribuye a tipos de alto riesgo o bajo riesgo sin especificar el tipo específico de virus que está produciendo la infección.<sup>21</sup>

En cambio, en las inmunosuprimidas que tienen un alto riesgo de CIN II y III, y de infección por HPV de alto riesgo se deberá tener considerable atención ante estos hallazgos. La mujer posmenopáusica con ASCUS tiene muy bajo riesgo de CIN II y CIN III.<sup>22</sup>

El manejo de las mujeres que presentan ASCUS consiste en repetir la citología, citología o test DNA HPV. Si se empleó citología en base líquida, se puede realizar test de DNA HPV reflejo. Cuando un test DNA HPV es positivo para alto riesgo se debe realizar colposcopia. Si la mujer no tiene HPV de alto riesgo, puede seguir con controles cada 12 meses. Es aceptable que la mujer con HPV de alto riesgo, pero con biopsia negativa, se controle con citología cada 6-12 meses, agregándose Colposcopia si aparece nuevamente ASCUS.<sup>23</sup>

El ASCUS en circunstancias especiales tales como en mujeres posmenopáusicas, se debe instaurar un ciclo de tratamiento local con estrógenos, si no está contraindicado, y repetir la citología una semana después de finalizado el mismo. Si el estudio da negativo se repite 4-6 meses después, si es negativo para lesión intraepitelial o cáncer, continua con los controles rutinarios. En cambio, si al repetirlo da ASC o mayor, se debe valorar con colposcopia. En mujeres inmunosuprimidas, indistintamente a que tengan o no ASCUS, a todas se les deberá efectuar colposcopia. En los casos de embarazadas se dará el mismo tratamiento que en las no embarazadas<sup>24</sup>.

En cuanto al manejo se refiere, para una decisión terapéutica se debe tener en cuenta que el ASCUS tiene una alta probabilidad de dar negativo para lesiones pre neoplásicas, por lo tanto lo que importa es un seguimiento cercano hasta llegar a un diagnóstico exacto.<sup>25</sup> Y no debemos dejar de mencionar, cuando hay además, en el extendido un aspecto inflamatorio; hacer primero tratamiento médico y mejorar las condiciones antes de repetir la toma.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Con el presente estudio pretendo, mediante la descripción de los hallazgos colposcópicos e histológicos del ASCUS determinar la prevalencia de lesiones

precursoras, teniendo en cuenta que la proporción de lesiones preneoplásicas es de 15 al 20 %, a fin de obtener un diagnóstico y tratamiento adecuado, además de un buen seguimiento; ya que la citología ASCUS involucra desde cambios benignos hasta diagnósticos de cáncer, por lo cual no debe desestimarse su valor y estar atentos ante estos hallazgos.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS que acudieron al Hospital Materno Infantil Reina Sofía Cruz Roja Paraguaya en el Servicio de Patología Cervical, entre el 1 de marzo del 2012 al 1 de marzo del 2017?

#### **5. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia de lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino en pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS, que acudieron al Hospital Materno Infantil Reina Sofía Cruz Roja Paraguaya en el Servicio de Patología Cervical, entre el 1 de marzo del 2012 al 1 de marzo del 2017.

## **6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la frecuencia de pacientes con reporte de citología ASCUS.

1. Establecer la edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico del ASCUS.

2. Describir las conductas sexuales en el grupo de pacientes estudiados.

3. Determinar la frecuencia de mujeres con citologías de ASCUS que presentaron lesiones precursoras: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L SIL) y de alto grado (H SIL).

4. Analizar la relación entre imágenes colposcópicas con criterios mayores y la presencia de LIE AG en pacientes con ASCUS.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1 DISEÑO**

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

### **7.2 AREA DE ESTUDIO**

El Hospital Materno infantil “Reina Sofía” de la Cruz Roja Paraguaya es una institución de segundo nivel, situado en la ciudad de Asunción, ubicado en la dirección Manuel Gondra número 33 y Andrés Barbero, Barrio San Roque.

El mismo cuenta con especialistas enfocados en la atención de la madre y el recién nacido. Es un hospital escuela con formación académica en niveles de pregrado y postgrado. Cuenta con las salas de alto riesgo, recuperación, dilatación, salas de pensión, servicio de clínica médica, endocrinología, cirugía general y video laparoscopia, patología cervical y terapia neonatal.

### 7.3 **POBLACIÓN DIANA:**

Pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS.

### 7.4 **POBLACIÓN ACCESIBLE**

Pacientes que acudieron al Hospital Materno Infantil Reina Sofía Cruz Roja Paraguaya en el Servicio de Patología Cervical y se realizaron estudios en el servicio, entre el 1 de marzo del 2012 al 1 de marzo del 2017.

### 7.5 **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes que presentaban diagnóstico citológico del ASCUS, y que fueron estudiadas con colposcopia, biopsia dirigida y legrado endocervical cuando estuvo indicado.
  
- Mujeres sin antecedentes de lesiones del cuello uterino.

## 7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres en quienes no se podría realizar un buen seguimiento.
  
- Pacientes hysterectomizadas.
  
- Mujeres que no tienen fichas completas para los parámetros de estudio.

**Según la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical. 1 de julio 2011 Rio de Janeiro. <sup>26</sup>**

Resultados colposcópicos anormales

Cambios mayores o Grado 2

1. Bordes netos o regulares.

- Epitelio acetoblancos denso, de aparición rápida y persistente.

- Contorno o superficie liso o irregular.
- Tamaño grande y central.
- Lesión con demarcación interna, o lesión dentro de lesión o escalón epitelial.
- Mosaico irregular o grueso
- Puntillado grueso
- Orificios cornificados o en manga
- Iodo negativo

## 7.7. VARIABLES

### Variable de interés:

Variable Predictora:

Pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS.

Variable Desenlace:

Presencia de Lesión precursora del cáncer de cuello uterino.

### Otras Variables:

- Edad de la paciente.
  
- Paridad
  
- Edad de inicio de las relaciones sexuales

- Número de parejas

### 7.8. **RECLUTAMIENTO**

Para la obtención de datos he revisado las historias clínicas de los pacientes que acudieron al Servicio de Patología Cervical en el HMI Reina Sofía de la Cruz Roja Paraguaya y que presentan en la citología ASCUS en el periodo de tiempo comprendido entre 1 de marzo del 2012 a 1 de marzo del 2017.

### 7.9. **MUESTREO**

Estudio no probabilístico por selección consecutiva de todas las pacientes que reunieron los criterios de inclusión.

#### **7.10. INSTRUMENTO DE MEDICIÓN:**

Fichas clínicas, informe colposcópico y resultados citológico e histológico remitido por el servicio de Anatomía Patológica.

#### **7.11. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRAS**

De acuerdo a un pre test homologado se encontró una proporción de ASCUS de 0,1% utilizando una tabla para cálculo de tamaño de muestra para un estudio descriptivo de una variable de interés con la amplitud total deseada del intervalo de confianza del 95%; el tamaño de muestra requerido es de 139 pacientes con ASCUS.

#### **7.12. GESTION DE DATOS**

Para las variables continuas: edad, paridad, edad de inicio de relaciones sexuales y número de compañeros sexuales, se utilizó la estadística descriptiva para hallar la media y el desvío estándar y para las variables cualitativas se halló en porcentajes. Para el cruce de datos se utilizaron proporciones y la prueba de chi cuadrado, además se utilizó el test exacto de Fisher.

### 7.13. **ÉTICA**

El trabajo fue realizado considerando todos los aspectos éticos descritos en la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, con el fin de no causar ningún tipo de daño a la paciente, omitiendo su identidad, expresando sólo datos y resultados.

- Principio del respeto a las personas.
  
- Principio de la beneficencia.
  
- Principio de la justicia.

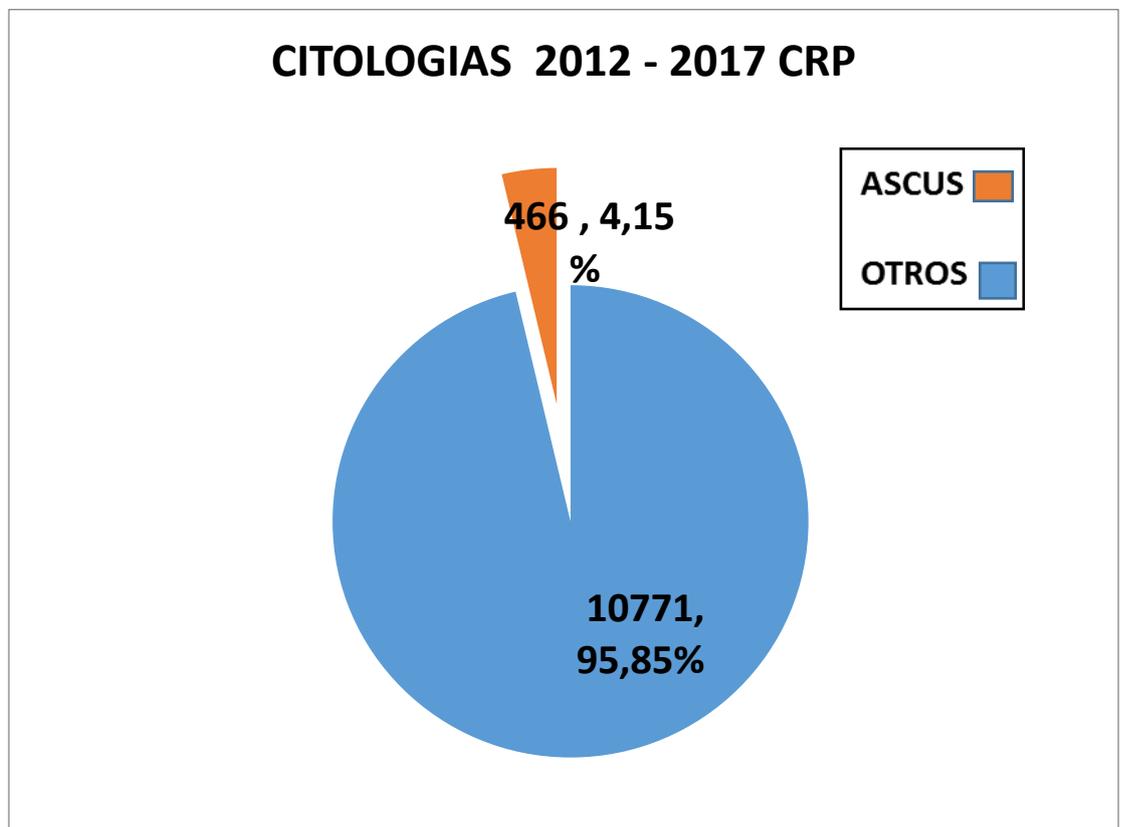
## **8. RESULTADOS**

### **8.1. PREVALENCIA**

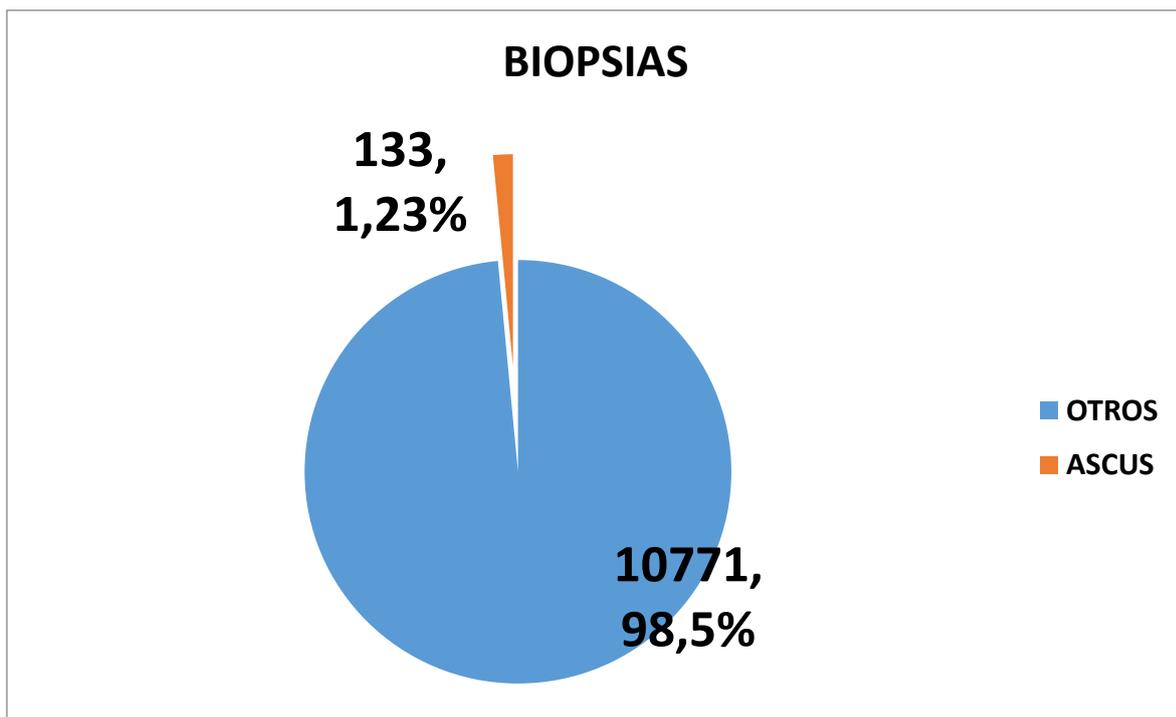
En el tiempo establecido, obtuve 10771 muestras de PAP estudiadas. De éstas, se evaluaron un total de 133 mujeres con el diagnóstico citológico de ASCUS y que presentaban biopsia, la prevalencia corresponde al 4,15% del total y 1,23 % del total de estudios citológicos

con biopsia; de 466 pacientes con citología ASCUS realizadas en el tiempo estudiado (5 años).

**Gráfico N° 1. Porcentaje de ASCUS en total de citologías. (TOTAL 10771 PACIENTES). CRP 2012-2017.**



**Gráfico N° 2. Porcentaje de biopsias en pacientes con citología ASCUS.  
(2012-2017 CRP) N=133.**



## 8.2. CONDUCTAS SEXUALES Y EDAD

Tabla Nº 1 Valores medios de las variables de las pacientes con diagnóstico de ASCUS. CRP 2012-2017 N= 133

Variable	Media	DE	Rango
Edad	34	12	16-65
IRS	17,2	2,8	14-25
NºCS	1,5	0,9	1-4
Paridad	2,8	3,1	0-5

En relación a los antecedentes sexuales: la edad media de inicio de relaciones sexuales fue de  $17,2 \pm DE: 2,8$  años (rango 14 a 25), el número de compañeros sexuales fue  $1,5 \pm DE 0,9$  parejas (rango de 1 a 4).

**La paridad media encontrada fue de  $2,8 \pm DE 3,1$  partos (rango de 0 a 5)**

### 8.3. CONCORDANCIA COLPOHISTOLÓGICA

**TABLA N° 2 RELACIÓN COLPOSCOPIA Y RESULTADOS  
HISTOLÓGICOS (CRP 2012- 2017) N= 133**

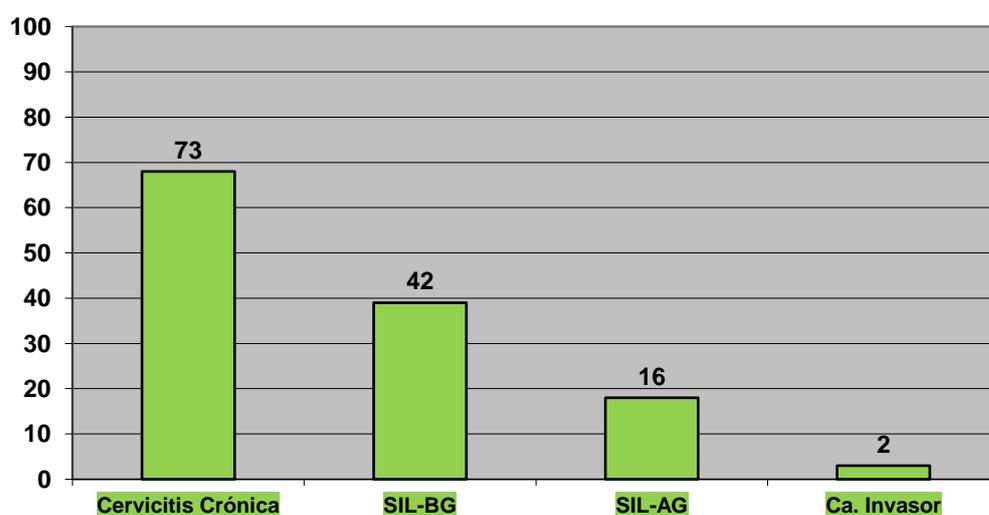
HISTOLOGÍA COLPOSCOPIA	Cervicitis Crónica	SIL BG	SIL AG	CA invasor	TOTAL
GRADO 1 (MENOR)	56	33	6		95
GRADO 2	17	9	10	1	37
vasos atípicos				1	1
TOTAL	73	42	16	2	133

**Determinación de mujeres con citologías ASCUS que presentaron lesión escamosa intraepitelial.**

En este grupo de mujeres N= 133, se diagnosticaron: 58 casos de lesiones intraepiteliales escamosas (43,6%); 16 lesiones intraepiteliales de alto grado (12,03%) y 42 lesiones intraepiteliales de bajo grado (31.57%), 2 carcinomas invasores. (1.5%)

#### 8.4. RESULTADOS HISTOLÓGICOS

**Tabla N°3. Resultados histológicos en pacientes con diagnóstico ASCUS en citología. CRP 2012-2017. N= 133.**



Los hallazgos colposcópicos detectados fueron: imagen con lesiones menores que corresponden a epitelio acetoblancos tenue: 80 casos, mosaico fino y puntillado fino: 15 casos, lesiones mayores que corresponden a epitelio acetoblancos denso: 32 casos, mosaico y puntillado grueso: 5 casos y vasos atípicos: 1 paciente.

Al analizar las pacientes con ASCUS y con un epitelio acetoblanco denso, encontramos que hay una mayor probabilidad de un SIL de Alto Grado, pero no así de una histología positiva y un SIL de Bajo Grado. (p: 0.002; p:0.09; p:0.3 respectivamente). Estadísticamente significativa para SIL alto grado con un valor de p: 0,002

Y así también no encontramos diferencias significativas si la imagen acetoblanca penetra en el canal endocervical, abarca más de un cuadrante y no se visualiza el límite superior para tener una histología positiva (p: 0.5; p: 0.2, p: 0.4 respectivamente).

Al relacionar la asociación de otras imágenes colposcópicas que presentan lesiones mayores y menores con el epitelio acetoblanco en pacientes con ASCUS no encontramos diferencias significativas para la obtención de una histología positiva (p: 0.3 y p: 0.5).

## 9. **DISCUSION**

El hallazgo citológico del ASCUS, idealmente no debe superar el 5% de los resultados del tamizaje en población general. Algunos autores consideran que las pacientes con citologías ASCUS selecciona un grupo de pacientes con mayor riesgo que el de la población general de tener una lesión escamosa intraepitelial y por ello se considera la categoría ASCUS como punto de corte para la anormalidad, esto tiene repercusión significativa sobre la sensibilidad de la citología y la colposcopia.<sup>25</sup>

En un estudio de prevalencia de lesiones preneoplásicas en pacientes con citología de ASCUS informa que la edad media de las pacientes estudiadas fue de 37,7 años con un rango de 16 y 52 años en comparación a nuestro trabajo en donde encontramos una edad media de  $34 \pm$  DE: 12 años (rango de 16 a 65 años).<sup>26</sup>

En un estudio prospectivo de cohorte, 167 mujeres con ASCUS y LSIL se evaluaron mediante biopsia y curetaje endocervical, pacientes que fueron estudiados con una edad media de  $34,3 \pm 5$  años (rango de 15 a 57 años), con números de parejas más de 3, edad de inicio de las relaciones sexuales a los 15 años y un diagnóstico histológico de CIN I (LSIL) se encontró 45 pacientes de 132 citologías con ASCUS que constituye un 34 %.<sup>28</sup>

La proporción de casos de lesión intraepitelial es consistente con los resultados de diferentes series que muestran proporciones que fluctúan entre el 25% al 50% para lesión intraepitelial de bajo grado y 5 al 20 % para lesión de alto grado.<sup>28</sup>

En el presente trabajo encontramos una frecuencia de 4,15% de ASCUS y en estas pacientes se encontró lesión intraepitelial de bajo grado en un 31,57% y lesión de alto grado en un 12,03%, en comparación con Lachman que de 560 biopsias realizadas en pacientes con ASCUS, encontró que en 357 pacientes que constituye el (63,8%) fueron benignas, 109 pacientes que comprende el (19,5%) es SIL BG y 94 pacientes que corresponde al (16,8%) de SIL AG.<sup>28</sup>

En una revisión de 19 trabajos que incluyeron 6872 reportes de ASCUS en citologías de tamizaje, se hallaron 530 casos de lesiones intraepiteliales de Alto Grado (7,7%).<sup>29</sup>

Por su parte Vazquez G encontró en el Hospital Nacional en 73 pacientes 15 casos (20,54 %) de SIL AG y 5 casos (6,84 %) de SIL BG.<sup>30</sup>

Allanen encontró 3,9% DE SIL AG en pacientes con citología con ASCUS.

La variabilidad de los laboratorios es tal que algunos autores presentan cifras de hasta 20% de citologías ASCUS.<sup>27</sup> Al respecto las guías del instituto Nacional del cáncer (U.S.A) afirma que solo el 5 % o menos de las citologías por un laboratorio deberían tener este diagnóstico. Así mismo, en poblaciones de alto riesgo, la proporción debería ser inferior a 2 a 3 veces al informe de lesión intraepitelial escamosa.<sup>31</sup>

La población objeto del estudio es una población adulta y con factores de riesgo dados por inicio precoz de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales .El hallazgo de LEI AG en pacientes con ASCUS fue similar a lo reportado en las diferentes publicaciones revisadas, el cual oscila entre 6.7 y 41,1%. En comparación al trabajo realizado en donde obtuve el porcentaje de lesión de bajo grado 31,57% y lesión de alto grado 12,03% .<sup>3</sup>

Porcentaje de LEI AG en pacientes con ASCUS en diferentes publicaciones. <sup>4,9,10</sup>

<u>Estudio</u>	Número de pacientes	LEI AG
Manos, et al 1999	995	6.5%
Vlahos, et al 2000	319	41,1%

González, et al 1996	118	24,5%
Kline y Davey 1996	411	9,6%
Kobelin, et al 1998	203	8,4%
Genest, et al 1997	452	13%
Vazquez G 2009	73	37%

## **10. CONCLUSION**

- La prevalencia de lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino en pacientes con diagnóstico citológico de atipia escamosa de significado indeterminado en el periodo de tiempo estudiado es comparable con el de otros países y autores.

- La edad promedio estimada de las pacientes estudiadas es mayor de 30 años, al igual que otros análisis.
  - Las mujeres con citologías de ASCUS que presentaron lesiones precursoras también obedecieron al rango establecido por otros autores y estudios. No se encontró ni un caso de ASC H
- 
- Al analizar las pacientes con ASCUS y que en el estudio colposcópico presentaban imágenes con criterio mayor el riesgo de presentar lesión de alto grado es de (RR) 11.84 con un IC (3,64 a 38.55) estadísticamente muy significativo con un valor de  $p$  0,0001.

## **11. RECOMENDACIONES**

La citología ASCUS involucra desde cambios benignos hasta diagnóstico de cáncer, por lo cual no debe dejar de estimarse su valor. Las recomendaciones emitidas por la clasificación de Bethesda 2001 posiblemente seleccione mejor al grupo de pacientes que puedan albergar un carcinoma y requiere por lo tanto un manejo activo.

No debemos olvidar además la buena preparación de la paciente para el estudio citológico y sus condiciones, la buena toma del mismo y el tratamiento médico previo para aumentar la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico.

## 12. **BIBLIOGRAFIA**

1. Perlaza G C, Amaya Guio J, Ambrosi N Prevalencia de lesión intraepitelial de cérvix en pacientes con diagnóstico citológico de atipia escamosa de significado indeterminado, en una institución de complejidad media de Bogotá .Colombia ,Rev. Colombiana de Ginecología y Obstetricia 2007;58(2)124-128

1. Ficha descriptiva .Prevención del Cáncer cervico uterino.Alliance for cervical cáncer prevention members .IARC(Internacional agency for research on cáncer )JHPIEGO.PAHO mayo 2004 sitio web [www Alliance –cxca .Org](http://www.Alliance-cxca.Org)

2. Mendoza T L,Paez M ,Insaualde A, Rodriguez M I, Castro A, Katsamatsu E .La detección del virus de alto riesgo del papiloma virus humano en infecciones cervicales por captura híbrida en Asuncion paraguay.Bras.J.infect .Dis 2009,13(3):203-6.

3. González D, Hernandez E,Anderson L, Heller P,Atkinson BF, Clinical significance of a cervical cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance .Favoring a reactive process or low grade squamous intraepitelial lesión .JReprod Med 1996;41:719-23

4. Aedo S, Melo A, García P. Detección y tipificación del virus del papiloma humano en lesiones preneoplásicas del cuello uterino mediante PCR –RLFP. Revista médica de Chile 2007;135:167-173.

5. Nayar R, Wilbur D. El Sistema Bethesda para Informar Citología Cervical. Definiciones, criterios y notas aclaratorias. Edit JOURNAL 3ª Ed 2016 Bs. As. Pag 106-123.

6. González Mariño MA. Patología Cervical y Reporte ASCUS en Citología. RCGyO [Internet] 2003. [citado 19 jun 2003]; 3 (54): 1-5. Disponible en : <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v54n3/v54n3a08.pdf>

7. González Romero Z, González de Díaz Peña M, González de Riquelme C. Atlas Citopatología Ginecología. Segunda Edición. Asunción: Editorial Silvero; 2013.

8. Solomon D, Fabre WJ, Vooijs GP, Witbur DC et al ASCUS and AGC criterio. Acta citológica 2009;42:16-24

9. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh –Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia :using human papillomavirus DNA testing Papanicolaou results. JAMA 2000;281:1605-10

10. Vlahos NP, Dragisis, Wallach EE, Burroughs FH, Fluck S, Rosenthal DL. Clinical significance of the qualification of atypical squamous cells of undetermined significance : an analysis on the basis of histologic diagnoses . Am J Obstet Gynecol 2000;182:885-90

11. Spitzer M, Johnson C .El frotis de Papanicolaou .Apar B. Colposcopia .Principio y práctica. México 2002.p67

12. Revision de la categoría ASCUS en el hospital de Jove [www.conganat.org](http://www.conganat.org). 7 congreso

13. Solomon D, Fabre WJ, Vooijs GP, Witbur DC et al ASCUS and AGC criterio. Acta citológica 2009;42:16-24

14. Mitchell M, Shottenfels D, Tortolero –luna G .Cantor SB Richards-k .Colposcopy for the diagnostic of squamous intraepithelial lesion:A metanalysis Obstet Gynecol.91: 626-631.1998

15. Rubin MM, Barbo DM. Sistema de valoración colpóscopica de Rubin y Barbo .Apgar B colposcopia .Principios y práctica .México 2002.p 200

16. Spitzer M ,Jhonson C .El frotis de Papanicolaou .Apgar B.Colposcopia .Principio y práctica. México 2002.p68

17. Baliga BS.Principios y práctica de colposcopia .México .2007 p 19

18. Felix J .Citología de capa delgada y base líquida .Baliga BS Principios y práctica de colposcopia .México .2007 p 60

19. Herbert A, Turnbull LS .Terminology in cervical cytology .Current Diagnostic Pathology 2006 ;12:89-97

20. Huertas P; Acosta S ;Forero T, Jinnet C ;Santoya M; Martha et al. The prevalence of squamous intraepithelial lesion (SIL) and malignancy for squamous cells of undetermined significance ASUS in a public health service in Colombia ,2004.2005.Rev Colomb Ginecol.abr.jun 2008,vol.59,2:124-130

21. Garcia López JA, Vilaplana Ortego E, López Segura MD, Meiseils A, Vilaplana Vilaplana. ASCUS en citología cervicovaginal de rastreo y captura hibrida II.E Rev Esp Patol 2003; Vol 36 , n 1.59,64

22. Garcia López JA, Vilaplana Ortego E, López Segura MD, Meiseils A, Vilaplana Vilaplana. ASCUS en citología cervicovaginal de rastreo y captura hibrida II.E Rev Esp Patol 2003; Vol 36 , n 1.59,64

23. Krane JF, Granter S.R. Transk CE. Hogan CL, Lee KR. Papanicolaou Smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix :Of the cervix:A study Of 49 cases .Cancer .93 :8-15-2001

24. Kinney WK, Manos MM. Hurley LD, Ransley JE. Were's the high-grade cervical neoplasia .Obstet Gynecol.91:973-974.2001

25. Lousuebsakul V ;Knutsen SM;Gram IT: Clinical Impact of atypical squamous cells of undetermined significance .A Cytohistologic comparision .Acta Cytol 2000 Jan-feb;44(1):23-30

26. Lachman M F, Cavallo, Calvance C Qualification of atypical squamous cells undetermined significance in on independent laboratory: is it useful or significant . Gynecol .Am j obstet Gynecol 1998;179:421-9.

27. Olga A O; Sanchez NC; Ridruejo JS, Quintana LO. Hospital General Universitario Gregorio Morañón .Departamento de Ginecología y Obstetricia .Sección de Patología Cervical

28. Dane C; Batmaz G ; Dane B; Cetin A. Ann Diagn Pathol; 13 (2):3-7, 2009 abril .Artículo en EN (MEDLINE )ID:19302953.

29. Bernard-Pearl L, Smith-McCune K. Controversies in the Management of ASCUS and AGCUS: Two very different beasts. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 2001; 24:7-23

30. Vazquez , G Lesión escamosa de cervix uterino en mujeres con ASCUS .Hospital Nacional de Itaugua. Departamento de Ginecología ,Sección de Patología cervical .

31. Kurman RJ, Henson DE ,Herbst AL, Noller KL ,Shiffman t. interim guidelines for management of abnormal cervical cytology .JAMA 1994;271:1866-9

32. Alanen K W, Elit L M, Molinario P A, Mcl-achlin C M. Assessment of cytologic follow-up as the recommended management for patients with atypical squamous cells of undetermined significance or low grade

squamous intraepithelial lesions .Cancer( Cancer Cytopathol) 1998;84:5-10.

33. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social Paraguay. Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la prevención y control del cáncer del tracto genital inferior femenino. Asunción: 2015.

### 13. **ANEXOS**

#### 13.1. AUTORIZACIÓN

Asunción, 25 de marzo de 2018

Señor Dr. Mario Villalba Magiatererra

Director de la Cruz Roja Paraguaya

Presente

Tengo el agrado de dirigirme a Usted, con el objeto de solicitar autorización para tener acceso a las fichas y registros clínicos a fin de recolectar datos para la elaboración de trabajo científico de investigación, cuyo tema es: “ Prevalencia de Lesiones Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino en pacientes con reporte de citología ASCUS” del Servicio de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil “Reina Sofía” Cruz Roja Paraguaya desde el período del 2011 al 2015.

Sin otro particular me despido muy atentamente

Dra. María de la Paz Díaz Peña González

## 13.2. INFORME CITOLÓGICO SEGÚN SISTEMA BETHESDA 2014<sup>6</sup>

### TIPO DE MUESTRA

Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.

### ADECUACIÓN DE LA MUESTRA

- Satisfactoria para evaluación: Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación.

- Indicador de calidad: parcialmente obscurecido por sangre, inflamación, etc. • Insatisfactoria para evaluación:

- Muestra rechazada no procesada por.....(especificar la razón).

- Muestra procesada y examinada pero inadecuada por....(especificar la razón).

### CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad.

- Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares).

- Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.

## INTERPRETACIÓN/RESULTADO

Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad

- No existe evidencia celular de neoplasia. Hallazgos no neoplásicos (opcional):
- Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo
- Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino.
- Células glandulares en mujeres con histerectomía

Organismos:

- Trichomonas vaginalis
- Elementos micóticos morfológicamente compatibles con Candida.
- Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.

- Bacterias de características morfológicamente compatibles con Actinomyces.
- Cambios celulares compatibles con herpes simple.
- Cambios celulares compatibles con citomegalovirus. Anormalidad en células epiteliales  
Células escamosas
- Células escamosas atípicas
- Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).
- Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.
- Carcinoma de células escamosas.

Células glandulares:

- Células glandulares atípicas

- Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).
- Células glandulares con atipias a favor neoplasia.
- Adenocarcinoma endocervical in situ.
- Adenocarcinoma
- Endocervical, endometrial, extrauterino.
- Sin especificar.
- Otras neoplasias malignas (especificar) Otro
- Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).

## PRUEBAS AUXILIARES

Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del

papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.

**EVALUACIÓN AUTOMATIZADA** Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.

**NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL):** Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).