

SALUD REPRODUCTIVA Y GINECOLOGÍA

Hallazgos no neoplásicos y anomalías celulares epiteliales en citología cervical

Non Neoplastic Findings and Epithelial Cell Abnormalities in Cervical Cytology

Jeel Moya-Salazar,^I Víctor Rojas-Zumaran,^{II} Ronald Torres-Martínez,^{II} Luz Rosas-Vargas^{II}

I Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

II Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, Lima, Perú.

RESUMEN

Introducción: el examen citológico de Papanicolaou tiene como objetivo el diagnóstico de lesiones precancerosas o cancerosas del cuello uterino, una evaluación hormonal y de flora bacteriana.

Objetivos: determinar la proporción de hallazgos no neoplásicos y las anomalías epiteliales escamosas y glandulares remitidos al área de Citología del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé".

Métodos: se diseñó una investigación de tipo analítico-correlacional prospectiva de corte transversal en todos los frotices referidos de cinco redes y microredes de salud. El procesamiento citológico se realizó en conformidad con los requerimientos internacionales para citología. La interpretación citológica se realizó según el Sistema Bethesda.

Resultados: de 72 644 extendidos cérvicouterinos evaluados mediante sistema de calidad del Sistema Bethesda, la proporción de resultados con alteraciones cérvico-uterinas (prevalencia 6,5 %; IC: 95 %: 6,32 %, 6,68 %), negativos posevaluación y Hallazgos no neoplásicos fue de 4724 (6,5 %), 35 318 (51,7 %) y 32 602 (48,2 %) muestras, respectivamente ($p < 0,005$). La probabilidad posprueba fue de 89,3 % (IC: 95 %: 87,1 % a 91,1 %; likelihood ratio LR > 10) y se estableció una correlación directa significativa entre los hallazgos/NLIM y las edades de los pacientes ($\rho = 0,477$; $p < 0,005$). Además, 46,53 % de estos hallazgos corresponden a flora sugestiva de vaginosis bacteriana, 22,5 % a cambios reactivos asociados a inflamación y 21 % a metaplasia escamosa. La asociación más frecuente fue la metaplasia escamosa, vaginosis bacteriana e inflamación severa 5,5 % (1495 resultados).

Conclusiones: la proporción de hallazgos no neoplásicos fue considerable y las anormalidades epiteliales escamosas y glandulares estuvieron sobre el promedio estándar.

Palabras clave: prueba de Papanicolaou; neoplasias del cuello uterino; diagnóstico; vaginosis bacteriana.

ABSTRACT

Introduction: The Pap test aims at diagnosing precancerous or cancerous lesions of the cervix, hormonal evaluation, and bacterial flora.

Objectives: Determine the proportion of non-neoplastic findings, squamous and glandular epithelial abnormalities referred to the district of Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolome.

Methods: A prospective, analytical, correlational, cross-sectional research was designed for all vaginal smear which were referred from five health networks and micro-networks. Cytological processing was carried out in accordance with applicable international requirements. Cytologic interpretation was performed according to Bethesda System.

Results: Out of 72,644 cervical smears evaluated by Bethesda quality system, the proportion of results with cervical uterine disorders (prevalence 6.5 % CI 95 %: 6.32 %, 6.68 %) were 4724 (6.5 %) samples, negative posevaluación was 35318 (51.7 %) samples, and nonneoplastic findings 32 602 (48.2 %) samples, ($p < 0.005$). Posttest probability was 89.3 % (CI 95 %: 87.1 % to 91.1 %; likelihood ratio LR > 10) and a significant direct correlation was established between the findings/nLiM and ages of patients ($\rho = 0.477$; $p < 0.005$). Moreover, 46.53 % of NIM flora suggestive corresponds to bacterial vaginosis (BV), 22.5 % to reactive changes associated with inflammation and squamous metaplasia 21 % (MET). The most frequent association was MET, VB, and severe inflammation 5.5 % (1495 results).

Conclusions: The proportion of non-neoplastic findings was considerable; squamous and glandular epithelial abnormalities were above average standard.

Keywords: Pap smear; cervical neoplasms; diagnosis; bacterial vaginosis.

INTRODUCCIÓN

La infección con el Virus de Papiloma Humano (HPV) es responsable de 99,7 % de los cánceres de cuello de útero, segunda neoplasia más frecuente en las mujeres en todo el mundo y quinta causa principal de muerte por cáncer en esta población.^{1,2} Al ser considerada como una enfermedad de la inequidad, 80 % de las muertes por cáncer de cuello uterino (CCU) ocurren en países en desarrollo, donde están muy asociado al nivel de pobreza y al bajo nivel socioeconómico.³⁻⁵ Para los países de Latinoamérica y el Caribe existen variables geográficas que indican altas tasas de morbilidad y mortalidad por CCU relacionados con los condicionantes de salud-enfermedad como población con bajo acceso a saneamiento básico, bajo nivel sanitario, altas tasas de paridad, entre otros.⁶

La historia natural del CCU comienza gradualmente con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL) a una enfermedad invasiva, este desarrollo está asociado a la infección por HPV de alto riesgo (HR-HPV) como HPV-16 y HPV-18.⁷⁻⁹ En ese sentido el CCU actualmente se considera más que un proceso neoplásico una enfermedad infecciosa caracterizada por cuadros inflamatorio intermitentes, simbiosis con la flora vaginal y otros agentes infecciosos al compartir vías de transmisión y factores de riesgo y ambientales similares.¹⁰⁻¹²

Se han asociado diversas infecciones cervicales como cofactores para la infección de HPV como la infección crónica por *Chlamidia trachomatis*, Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV), *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* y Herpes virus simple II (HSV), principalmente a los genotipos oncogénicos como el HPV 16 y 18, aunque los datos epidemiológicos no han proporcionado pruebas consistentes sobre una implicación real.^{13,14} Se considera que estas infecciones pueden facilitar la penetración celular de HPV, incrementar la replicación o modificaciones del DNA y promover el progreso de las lesiones cervicales al interferir en la respuesta inmunológica.^{11,15,16} Se ha determinado la asociación entre HR-HPV e infecciones vaginales como HR-HPV (16, 31, 33, 35 y 52) con vaginosis bacteriana, *Trichomonas vaginalis* con HR-HPV (18, 45, 66 y 68) e infecciones por *Candida spp* únicamente con HPV-18.¹⁷ Del mismo modo, 4,3 % y 3,1 % de infecciones por *Chlamidia trachomatis* en coinfección con HPV se han asociado con HSIL y ASC-US, respectivamente.¹⁸ Por otro lado, la citología cérvico-uterina inflamatoria es un importante marcador de lesión intraepitelial cervical (SIL).¹⁹ En ese sentido otros hallazgos no neoplásicos (considerados como NLMI: negativos para lesión intraepitelial o malignidad) como metaplasia escamosa, atrofia celular y cambios generados por DIU^{20,21} son reflejo de eventos infecciosos, como los ocasionados por HPV.²²⁻²⁴

Todos estos procesos son evidenciados con la prueba de Papanicolaou (Pap test), y el reporte de resultados con el Sistema Bethesda (TBS), que tiene como objetivo, al mismo tiempo que una evaluación hormonal y de flora bacteriana, el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas o cancerosas del cuello uterino a bajo costo.²⁵ Con cierto grado de error, esta prueba ha permitido la transición epidemiológica del CCU en países de alto grado de desarrollo como Estados Unidos (USA) y Alemania, y el declinamiento ostensible de la incidencia de CCU en países latinoamericanos y del Caribe (Colombia, Costa Rica y Ecuador).^{6,26}

Si bien el reporte de hallazgos específicos dentro de la categoría NLMI del TBS es opcional la importancia del reporte de estos resultados radica en su utilidad como herramienta de clasificación y documentación de los cambios celulares reactivos relacionados con SIL y la facilitación de la correlación clínico-citológica.^{12,27} Este estudio tuvo como objetivo determinar la proporción de hallazgos no neoplásicos y anomalías epiteliales escamosas y glandulares remitidos al área de citología del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" para el cribado de cáncer cervical durante el año 2014.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo analítico-correlacional prospectiva de corte transversal en el área de Citología del Servicio de Anatomía Patológica del Departamento de Ayuda al Diagnóstico del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" (HONADOMANI SB) en Lima, Perú, que fue aprobada por el comité de Ética e Investigación del Departamento de Apoyo a la Docencia e Investigación de la institución.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se calculó el tamaño muestral usando EPIDAT 4.1 (Xunta de Galicia, España) considerando un nivel de confianza de 95 %, una heterogeneidad de 50 % y un margen de error de 2 % obteniéndose un tamaño muestral mínimo de 2 330 reportes de pacientes de enero a diciembre de 2014. Se consideraron todas las muestras (frotices cérvico-uterinos) derivados al área para el cribado cervical de los Centros de Atención Primaria de la salud constituidos por con cinco Redes y Micro-Redes de Salud:

- *Micro-Red Los Olivos:* comprende los centros de salud (CS) Villa del Norte, Los Olivos, Carlos Cueto Fernandini, Primavera, Infantas y San Luis; y las postas de Salud (PS) Los olivos de Pro, Enrique Milla Ulloa y Río Santa);
- *Red de Salud Lima:* que comprende la Micro Red N° 1: que incluye los C.S Mirones, Conde de la Vega, Chacra Colorada, Unidad Vecinal N° 3, Antirrabico, Mirones Bajo, Juan Pérez Carranza, Raúl Patruco Puig, Breña, San Sebastián, Villa María Perpetuo Socorro; y las P.S Palermo, Rescate, Santa Rosa y Jardín Rosa de Santa María; la Micro Red N° 2: comprende los C.S. Jesús María y Magdalena, y la P.S. Huaca Pando; la Micro Red N° 3: comprende los C.S. Max Arias Schereiber, El Pino, El Porvenir, San Luis, San Cosme, Lince y San Miguel, y la P.S. Clas El Pino; y Micro Red N° 4 que comprende los C.S. Villa Victoria Porvenir, San Borja, Surquillo, San Isidro y Miraflores, y las P.S. San Juan Masías y El Pedregal.
- *Micro-Red Rímac:* comprende los C.S. Ciudad y Campo, Leoncio Prado, Rímac, San Juan de Amancaes, Flor de Amancaes, Caquetá; y las P.S. Villa los Ángeles y Mariscal Castilla;
- *Micro-Red San Martín de Porres:* que incluyen los C.S. Los libertadores, Valdivieso, México, San Martín de Porres, Perú III zona, Perú IV zona, Condevilla, Amakella, Cerro la Magia, Gustavo Lanatta, Cerro Candela, Exfundo Naranjal, Virgen del Pilar y San Juan de Salinas, y las P.S. Mesa Redonda, Cerro Candela y Virgen del Mar;
- *Red Túpac Amaru:* que comprende La Micro-Red Tahuantinsuyo: Engloba los C.S. Ermitaño Alto, Ermitaño Bajo, Milagro de la Fraternidad, Tahuantinsuyo Bajo, Tahuantinsuyo Alto y Túpac Amaru, y las P.S. Las Américas, Víctor Raúl Haya de la Torre, José Olaya, El Carmen y Los Quechuas; La Micro-Red Santa Luzmila: que contiene los C.S. Carlot Protzel, Carmen Alto, Carmen Medio, Santa Luzmila, Comas, Carlos Phillips, Húsares de Junín, Santiago Apóstol y El Álamo, y las P.S. Señor De Los Milagros, P.S. La Pascana, Santa Luzmila II Y Clorinda Málaga; la Micro-Red Collique Que Comprende Los C.S. Año Nuevo,

Collique III, C.S. Laura Rodríguez Dulanto, Gustavo Lanatta y Sangarara, y las P.S. Primavera, Milagro De Jesús, San Carlos, Los Geranios, 11 De Julio y Nueva Esperanza "Luis Alberto Bazagoitia Cárdenas"; por último la Micro-Red Carabayllo (Progreso) que incluye los C.S. Raúl Porras Barrenechea, El Progreso, La Flor y Villa Esperanza, y las P.S. Jorge Lingán, Luis Enrique, Punchauca, Chocas y Su Majestad Hiroito.

EVALUACIÓN CITOLÓGICA

Procesamiento de la muestra

Durante el tiempo del estudio la recolección, fijación y derivación de muestras se llevó a cabo en cada Centro de Atención Primaria de la Salud previa autorización mediante consentimiento informado. Todos los procesos se desarrollaron conforme con las guías gubernamentales para Citología cérvico-uterina (toma de muestra con espátula tipo Ayre y/o citocepillo, fijación en alcohol o polietilenglicoles y transporte en sobre de papel, dentro de bolsas de plástico, que contenían las solicitudes autorizadas por el ginecólogo, obstetra y/o enfermera el examen de Papanicolaou).²⁸

Las láminas de cada paciente se codificaron inequívocamente sobre las láminas, sobre la hoja de conducción del examen cérvico-uterino y en la matriz de codificación (MS-Excel, Redmond, USA).²⁹ Los frotices fijados con polietilenglicoles se pre-trataron sumergiéndolos en alcohol de 96° a temperatura ambiente o en alcohol de 96° a 50 °C por 10 min, con la finalidad de eliminar el revestimiento. Se realizó la coloración de Papanicolaou empleando la modificación prolongada basada en el control de calidad de tiempo y etapas. El procesamiento por corrida fue de 60 láminas coloreadas en cestillos portaobjetos de distribución comercial (Merck, Darmstadt, Germany). La interpretación citológica se hizo con la guía del TBS 2001, donde se consideraron los registros que resultaron con "anormalidades de células epiteliales escamosas o glandulares" y otras atipias, NLMI y "Hallazgos no neoplásicos" a la microscopía.³⁰ Todos los procesos siguieron un procedimiento operacional estandarizado (POE), manual de competencia técnica, procedimientos normalizados de trabajo, un control de calidad estándar (TBS) y una política de procedimientos para cada prueba.^{25,28,30}

Técnica de recolección y análisis estadístico de datos

La información se analizó mediante presentación tabular en la matriz de calidad de MS-Excel 2010 para Windows. El análisis estadístico fue mediante IBM SPSS v.21.0 (Armonk, USA), donde se utilizó el análisis del coeficiente de correlación de Spearman entre los hallazgos NLMI con las edades, y el teorema de Bayes para el cálculo de seguridad de la prueba Pap mediante la cuantificación de la cociente de probabilidades. Además, se determinó la prevalencia de anormalidades epiteliales escamosas y glandulares.

Limitaciones del estudio

Primero, no se ejerció control sobre la toma de muestra, el tipo y tiempo de fijación y el transporte al donde pudieran haber errores que afecten la valuación del estudio, y

segundo la capacidad de evaluar los determinantes del estudio se vio limitada por el hecho de que los datos no ofrecen información detallada sobre los factores significativos de riesgo para desarrollar CCU. Pese a estas limitaciones esta investigación fue la primera en desarrollar una evaluación de hallazgos no neoplásicos y anomalías epiteliales escamosas y glandulares en un centro sanitario referencial madre-niño en Lima, Perú.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 72 644 extendidos cérvicouterinos coloreados con la coloración prolongada de Papanicolaou. La mediana de edad fue de 35 años y se agruparon en 3 grupos etarios según la OMS.³¹ La proporción de anomalías cérvico-uterinas y hallazgos no neoplásicos y NILM discriminados por grupo de edad se muestra a continuación en la [tabla 1](#), donde 4734 frotices (6,5 %) fueron resultados de lesiones preneoplásicas y neoplásicas, siendo las células escamosas (ASC) y glandulares atípicas (AGC) las de mayor cuantía.

Tabla 1. Hallazgos citológicos no neoplásicos y anomalías epiteliales escamosas y glandulares.

	Hallazgos no Neoplásicos	NILM	ASC/AGC	SIL		CARCINOMAS	
			(ASCUS-ASC-H AGUS)	LSIL	HSIL	SCC	AC
Jóvenes (5-17 años)	293 (0,9 %)	2543 (7,2 %)	173 (10 %)	27 (1 %)	1 (0,04 %)	7 (3,6 %)	0 (0 %)
Adultos (18-64 años)	30842 (94,6 %)	31998 (90,6 %)	1160 (67 %)	2718 (96,6 %)	56 (2 %)	123 (67,9 %)	19 (10,7 %)
Adultos Mayores (>65 años)	1467 (4,5 %)	777 (2,2 %)	397 (23 %)	5 (0,2 %)	7 (0,2 %)	13 (7,1 %)	19 (10,7 %)
TOTAL	32602 (48,2 %)	35318 (51,7 %)	1730 (100 %)	2813 (100 %)		181 (100 %)	
	67920 (93,5 %)		4724 (6,5 %)				

En las alteraciones cérvico-uterinas 4724 (6,5 %) resultaron positivos; 37 % fueron resultados indeterminados atípicos relacionados o no con HSIL; 59 % constituyeron SIL, incluyendo displasias sin y con HPV y 4 % evidenciaron la presencia de carcinomas de células escamosas (SCC) o glandulares (AC). Además, 67 920 (93,5 %) de los resultados salieron negativos en la posevaluación ($p=0,05$). La prevalencia de anomalías cérvico-uterinas fue de 6,5 % (IC 95 %: 6,32 %; 6,68 %) determinado en la población conocida y el origen de datos de muestra. Se estableció una correlación directa estadísticamente significativa entre los hallazgos NILM y las edades de los informe de pacientes ($\rho=0,477$; $p<0,005$).

La práctica complementaria del cribado cérvico-uterino proporciona información infecciosa, hormonal, morfológica reparativa, reactiva o inflamatoria. Del 93,5 % de resultados no neoplásicos o NILM 55,1 % correspondieron a colonización infecciosa y 45 % a otros hallazgos no neoplásicos. Los resultados más frecuentes fueron 46,53 % correspondiente a flora vaginosis bacteriana (VB), 22,5 % a cambios reactivos asociados a inflamación (INF) y 21 % a metaplasia escamosa (MET). Todos los resultados presentaron asociaciones tanto en inflamación moderada como severa; la asociación más frecuente fue la de metaplasia escamosa con cambios sugestivos de flora vaginosis e inflamación severa 5,5 % (1495 resultados). No se consideraron los cambios relacionados con inflamación leve que en total suman un 16 % ([tabla 2](#)).

Con la prevalencia hallada el cálculo de probabilidad posprueba fue de 89,3 % (IC 95 %: 87,1 % a 91,1 %; *likelihood ratio* LR > 10).

Tabla 2. Datos citológicos de hallazgos no neoplásicos (n=72 644)

		Hallazgos no neoplásicos *										Inflamación Severa							TOTAL
		Inflamación Moderada										Inflamación Severa							
		Microorganismos										Microorganismos							
		EM	VB	ACTIN	HSV	TV	LEPT	ATPH	DIU	INF	MET	EM	VB	TV	ATPH	INF	MET	RAD	
Microorganismos	EM	761 (2.8 %)	3 (0.01%)			5 (0.02%)		27 (0.1%)				571 (2.1%)	54 (0.2%)	54 (0.2 %)	5 (0.02%)			3 (0.01%)	1429 (5.46%)
	VB	299 (1.1 %)	5519 (20.3%)	11 (0.04%)		73 (0.27%)		27 (0.1%)	3 (0.01%)			653 (2.4%)	5927 (21.8%)	109 (0.4 %)	30 (0.11%)				12631 (46.53%)
	ACTIN			3 (0.01%)															764 (2.81%)
	HSV		5 (0.02%)																9 (0.01%)
	TV					11 (0.04%)							4 (0.02%)		27 (0.1 %)				38 (0.14%)
	LEPT						16 (0.06%)												16 (0.06%)
	ATPH					3 (0.01%)		489 (1.8%)							3 (0.01%)	185 (0.68%)			690 (2.5%)
Otros	DIU								3 (0.01%)										3 (0.01%)
	INF									5057 (18.6%)									5057 (18.6%)
	MET	326 (1.2%)	682 (2.51%)	682 (2.51%)	5 (0.02%)	49 (0.18%)		245 (0.9%)		163 (0.6%)	489 (1.8%)	1033 (3.8%)	1495 (5.5%)	109 (0.4%)	133 (0.49%)	76 (0.28%)	209 (0.77%)		6132 (22.5%)
TOTAL		1386 (5.1%)	6209 (22.8%)	696 (2.6%)	5 (0.02%)	141 (0.5%)	19 (0.07%)	788 (2.9%)	6 (0.02%)	5220 (19.2%)	489 (1.8%)	3018 (11.1%)	7482 (27.6%)	302 (1.11%)	598 (2.2%)	903 (3.32%)	209 (0.77%)	3 (0.01%)	27189 (100%)

Abreviaturas: EM, elementos micóticos de características morfológicas compatibles con *Candida sp.*; VB, cambios de flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana; ACTIN, bacterias de características morfológicas compatibles con *Actinomyces*; HSV, cambios celulares compatibles con el virus de herpes simple; TV, *Trichomonas vaginalis*; LEPT, *Leptotrichia*; ATPH, atrofia con o sin inflamación; DIU, cambios celulares reactivos asociados a dispositivo intrauterino; INF, inflamación; MET, células escamosas metaplásicas; RAD, cambios celulares reactivos asociados a radiación. * No se consideraron metaplasia tubaria, cambios celulares que atañen al epitelio linfocítico.

DISCUSIÓN

El CCU constituye un problema para la salud pública, ya que es la principal causa de muerte en países con bajos ingresos y el segundo cáncer más en mujeres a nivel mundial.² En Latinoamérica y el Caribe el CCU continúa siendo un problema mayor para los sistemas sanitarios por la casi inexistencia de programas organizados de tamizaje. Las principales limitaciones de estos programas incluyen seguimiento de inadecuado de casos, baja cobertura, técnicas de cribado limitadas, entre otros. En los países latinoamericanos existe asociación entre la mortalidad de CCU y el estatus socioeconómico de las poblaciones, donde las mujeres con menor estatus presentan mayor probabilidad de infección persistente por HPV y la consiguiente progresión de lesiones preneoplásicas.⁶ Ante estas condiciones y debido a la falta de apoyo internacional, los países con bajo grado de desarrollo están haciendo frente a esta enfermedad con los recursos disponibles, principalmente con el Pap test y, accesoriamente, el tamizaje con inspección visual con ácido acético (IVAA) o lugol (IVSL).^{6,32}

La prolongada historia natural del CCU permite intervenciones de prevención primaria (vacunación), secundaria (diagnóstico) y terciaria (terapéutica), asimismo las lesiones preneoplásicas están claramente evidenciadas en ASC/AGC, LSIL, HSIL y carcinomas (SCC y AC).³³ Las manifestaciones etarias del curso clínico del CCU, son coincidentes con lo encontrado en esta investigación (tabla 1). Del mismo modo, se han identificado diferentes organismos colonizadores con diferente relevancia clínica. Se reportó un 46,53 % de resultados NLIM correspondiente a flora sugestiva de vaginosis bacteriana, proceso polimicrobiano relacionado principalmente con *Gardnerella vaginalis* y *Mobiluncus* Giacomini.³⁴ El amplio porcentaje de VB se debe principalmente a cambios de pH y sustitución de la flora vaginal permitiendo la colonización bacteriana y probablemente de HR-HPV,^{16,17} nuestros resultados son discordantes con lo reportado por diversos autores.^{35,36} Además, el porcentaje de asociación de VB, MET e INF (5,5 %) está sustentada como respuesta (MET escamosa) al estímulo agresor (VB) a tanta agresividad de bacterias no residentes (INF severa). Los porcentajes encontrados para elementos micóticos de características morfológicas compatibles con *Candida* *spy* *Trichomona vaginalis* coinciden con reportes previos,³⁵ al ser responsables de más del 50 % (14 882 muestras) de casos de infección vaginal.^{17,37} Contrariamente,

con *Leptothirix* 0,07 % (19 muestras) *Clamidia trachomatis* (0,001 %) y Herpes Simplex Virus (HSV) 0,05 % (14 muestras) ([tabla 2](#)). Si bien, *Actinomyces* está relacionado con el uso de dispositivo intrauterino (DIU), no encontramos ninguna relación en nuestro estudio.^{30,38} Es necesario resaltar las asociaciones de infección persistente de algunos de estos microorganismos con el desarrollo de CCU o por su carácter subrogante.^{13-15,39,40} Así, se ha reportado recientemente un proceso infeccioso desconocido causante de ITU que podría estar comprometido íntimamente con vaginosis.⁴¹

Dentro de otros hallazgos no neoplásicos reportados resaltamos el amplio porcentaje de MET escamosa 21 % ([tabla 2](#)), relacionada con la restauración del epitelio cérvicouterino, iniciándose con el desequilibrio ácido-base, permitiendo la colonización de residentes y la presentación microorganismos patógenos.^{42,43} Es habitual el reporte de INF (de leve a severo) relacionado con procesos inflamatorios inespecíficos o secundarios a infecciones, con DIU, presencia de ectopia y SIL, lesiones que podrían manifestarse de manera temprana por la presencia de células inflamatorias en la citología.⁴⁴ En esta investigación se encontraron 3 (0,01 %) muestras asociadas con DIU, además el porcentaje es minúsculo, ya que la contracepción ha sido superado por la modernización de la técnicas de uso contraceptivo. Se han identificado 4,77 % (1297 muestras) de Atrofia e INF ([tabla 2](#)) muy relacionados con el grado de ataque bacteriano, cambios biológicos hormonales normales o inflamación crónica, los cuales someten la matriz uterina.⁴⁵ Los reportes de hallazgos inflamatorios y/o reactivos están muy asociados a SIL,^{46,47} esto puede relacionarse con el concepto de que los tejidos que son sometidos con más frecuencia a la infección, inflamación y otros estímulos traumáticos puede ser más predispuestos a la infección por HR-HPV, por que los cambios se producen con mayor frecuencia en los tejidos traumatizados sometidos a reparación.¹²

Por otro lado, los porcentajes de anormalidades cérvico-uterinas coinciden con reportes previos, sin embargo, la prevalencia se incrementó en 2,39 % (4,11 % para el 2013).⁴ El 37 % de resultados fueron para ASC y AGS, 59 % correspondieron a LSIL, 1,2 % a HSIL, 2 % a SCC y 0,8 % a AC, siendo el grupo etario Adultos (18-64 años) el que presentó mayor tasa de alteraciones cérvico-uterinas 86,3 % (4076 muestras) ([tabla 1](#)). Aunque en un inicio se asoció el HSV como posible participante del desencadenamiento del CCU, hoy en día es innegable la relación del HPV no solo con el CCU, sino con otros microorganismos subrogantes y procesos no neoplásicos previos como indicadores de infección y de un estado preinvasivo.^{7,8,12,16,17,44,47-49}

Según algunos reportes la seguridad del *Pap test* convencional tiene una razón de verosimilitud (LR) positiva y negativa de 0 y 0,7, respectivamente. Es de notar que el método posee una buena especificidad (100 %), empero no muestra un valor de verosimilitud negativo realmente bajo, lo que podría dar resultados falsos negativos.⁵⁰ En ese sentido, en el presente estudio determinamos $LR > 10$ lo cual señala amplios incrementos de determinar la patología en pacientes enfermos, siendo esta la probabilidad posprueba (probabilidad estimada de que el paciente presente CCU después de realizar e interpretar la prueba *Pap*) mayor que la probabilidad pre-prueba (diagnóstico clínico). La prueba *Pap* ha sido la prueba de referencia para la detección del CCU en todo el mundo. Esta estrategia se ha usado eficazmente en países con alto grado de desarrollo, pese a que sus resultados no son óptimos por su baja sensibilidad, limitación que se ha equivalido con la realización frecuente del *test*, la presencia de sistemas sanitarios sólidos de seguimiento de las mujeres con alteraciones cérvico-uterinas y terapias adecuadas.⁵¹ Ninguna de estas medidas es aplicada totalmente en los países con bajo grado de desarrollo donde el bajo sostenimiento económico,

epidemiológico, sanitario y social impide que muchas mujeres, sus familias y comunidades combatan la enfermedad.

Finalmente, el reporte de hallazgos no neoplásicos resulta útil dentro de la citología cérvico-uterina por brindar nuevos conocimientos sobre procesos biológicos-infecciosos relevantes para el paciente y para la citomorfología en general.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Albero G, Aldea M, Serrano B, Valencia S, et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Peru. Summary Report. [Citado 07 de octubre de 2015].
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC, Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013.
3. Fernández de Casadevante V, Gil Cuesta J, Cantarero-Arévalo L. Determinants in the uptake of the human papillomavirus vaccine: a systematic review based on European studies. *Front Oncol*. 2015;5:141.
4. Moya SJ, Pio DL. Prevalence of cervical-uterine abnormalities associated with poverty levels at "Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolome" between 2011-2013. *Rev Invest Universidad Norbert Wiener*. 2014;3(1):89-99.
5. Signan N. Socioeconomic status and cancer screening. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M, Boffetta P. *Social inequalities and cancer*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997. p. 369-76.
6. Pereira-Scalabrino A, Almonte M, dos-Santos-Silva I. Country-level correlates of cervical cancer mortality in Latin America and the Caribbean. *Salud Publica Mex*. 2013;55(1):5-15.
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J ClinPathol*. 2002;55:244-65.
8. Zur Hansen H. *Infections Causing Human Cancer*. Weinheim: Wiley-VCH. 2006. p. 145-98.
9. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by

geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(5):1157-64.

10. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32(S1):16-24.

11. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004;111(2):278-85.

12. Tlsty TD, Coussens LM. Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol.* 2006;1:119-50.

13. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Törnberg S, Hansson BG, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2005;116(1):110-5.

14. Friedek D, Ekiel A, Chelmsicki Z, Romanik M. [HPV, Chlamydia trachomatis and genital mycoplasmas infections in women with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL)]. *Ginekol Pol.* 2004;75(6):457-63.

15. Deluca GD, Basiletti J, Schelover E, Vásquez ND, Alonso JM, Marín HM, et al. Chlamydia trachomatis as a probable cofactor in human papillomavirus infection in aboriginal women from northeastern Argentina. *Braz J Infect Dis.* 2011;15(6):567-72.

16. Zheng MY, Zhao HL, Di JP, Lin G, Lin Y, Lin X, et al. Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 2010;45(6):424-8.

17. Rodriguez-Cerdeira C, Sanchez-Blanco E, Alba A. Evaluation of Association between Vaginal Infections and High-Risk Human Papillomavirus Types in Female Sex Workers in Spain. *Obstet Gynecol.* 2012.

18. Bhatla N, Puri K, Joseph E, Kriplani A, Iyer VK, Sreenivas V. Association of Chlamydia trachomatis infection with human papillomavirus (HPV) & cervical intraepithelial neoplasia -a pilot study. *Indian J Med Res.* 2013;137(3):533-9.

19. Gaitán DH, Rubio RJ, Eslava SJ. Asociación de la citología cérvico-vaginal inflamatoria con la lesión intraepitelial cervical en pacientes de una Clínica de Salud Sexual y Reproductiva, en Bogotá, Colombia 1999-2003. *Rev Salud Pública.* 2004;6(3):253-69.

20. Christian CD. Maternal deaths associated with an intrauterine device. *AJOG* 1974;119(4):441-4.

21. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011;12(11):1023-31.

22. Singh V, Parashari A, Satyanarayana L, Sodhani P, Gupta MM, Sehgal A. Biological behavior and etiology of inflammatory cervical smears. *Diagn Cytopathol*. 1999;20:199-202.
23. Kaplan B, Orvieto R, Hirsch M, Rabinerson D, Braslavski D, Bar-Hava I, et al. The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine Pap smear testing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998;3:75-7.
24. Paler R, Simpson D, Kaye A, Gunn S, Felix J. The relationship of inflammation in the papanicolaou smear to Chlamydia trachomatis infection in a high-risk population. *Contraception*. 2000;61(3):231-4.
25. Moya-Salazar J, Rojas-Zumaran V, Torres-Martínez R, Rosas-Vargas L. Calidad de los extendidos Cérvico-uterinos dentro de la coloración de Papanicolaou para el cribado de cáncer cervical en Lima, Perú. *Rev Esp Patol*. 2015; *In press*.
26. Parkin DM, Whelan S, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Vol. I to VIII. Lyon: IARC scientific publication. 2002;I-VIII:78.
27. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. 3th ed. Switzerland: Springer; 2015.
28. Instituto Nacional de salud (INS). Manual de procedimientos para el diagnóstico en citología cérvico-uterina. Serie de normastécnicas. MINSAP. 2005;43.
29. Brome BM, Mendoza RA, García AM, Restrepo CJ. Manual de Citología Cérvico-uterina. Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia. 2010.
30. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. New York: Spring Science; 2001.
31. WHO. Global recommendations on physical activity for health. Geneva; 2010.
32. Sankaranarayanan R, Nene BM, Shastri SS, Jayant K, Muwonge R, Budukh AM, et al. HPV Screening for Cervical Cancer in Rural India. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1385-94.
33. Palaoro LA, Rocher AE, de Torres R. The inflammatory genital reaction in the detection of alterations by human papilloma virus. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2013;47(3).
34. Mardh PA. The definition and epidemiology of bacterial vaginosis. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1993;88:195-7.
35. Jorge AS, Vaz de Lima R, Elias ZT, Gobo SM, Hazarabedian AM, Saldanha JC, et al. Frequency of Trichomonas vaginalis, Candida sp and Gardnerella vaginalis in cervical-vaginal smears in four different decades. *Sao Paulo Med J. Rev Paul Med*. 2001;119(6):200-5.
36. Kenyon C, Colebunders R, Crucitti. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505-23.

37. Friedrich EG Jr. Vaginitis. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 152: 247-51.
38. Florino AS. Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and *Actinomyces* detection on cervical smear. *Obstet Gynecol.* 1996; 87(1): 142-9.
39. Prozialeck WC, Fay MJ, Lamar PC, Pearson CA, Sigar I, Ramsey KH. Chlamydia trachomatis Disrupts N-Cadherin-Dependent Cell-Cell Junctions and Sequesters - Catenin in Human Cervical Epithelial Cells. *Infect Immun.* 2002; 70(5): 2605-13.
40. Silva LC, Miranda AE, Batalha RS, Sabino CC, Dib E, Costa CM, et al. Chlamydia trachomatis infection among HIV-infected women attending an AIDS clinic in the city of Manaus, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(4): 335-8.
41. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med.* 2007; 4(12): e329.
42. Yelverton CL, Bentley RC, Olenick S, Krigman HR, Johnston WW, Robboy SJ. Epithelial repair of the uterine cervix: Assessment of morphologic features and correlations with cytologic diagnosis. *Int J Gynecol Pathol.* 1996; 15: 338-44.
43. Ng WK, Cheung LK, Li AS, Chow JC. Significance of atypical repair in liquid-based gynaecologic cytology: A follow-up study with molecular analysis for human papillomavirus. *Cancer.* 2003; 99: 141-8.
44. Seckin N, Turhan N, Ozmen S, Ersan F, Avsar F, Ustun H. Routine colposcopic evaluation of patients with persistent inflammatory cellular changes on Pap smear. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 59: 25-9.
45. Posada RA. Concordancia entre los hallazgos citológicos de ASC-US en atrofia y metaplasia con la biopsia en el laboratorio de Patología de Clínica Colsanitas S.A. durante los años 2009 a 2012. [Tesis]. Colombia: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Patología; 2015.
46. Barr Soofer S, Sidawy MK. Reactive cellular change: is there an increased risk for squamous intraepithelial lesions? *Cancer.* 1997; 81: 144-7.
47. Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Hardt NS. Benign cellular changes in Pap smears. Causes and significance. *Acta Cytol.* 2001; 45: 5-8.
48. Plummer G, Masterson JG. Herpes Simplex virus and cancer of the cervix. *Am J Obstet Gynec.* 1971; 111: 81.
49. Mays RM, Zimet GD, Winston Y, Kee R, Dickes J, Su L. Human papillomavirus, genital warts, pap smears, and cervical cancer: knowledge and beliefs of adolescent and adult women. *Health Care Women Int.* 2000; 21: 361-74.
50. Morera AF, Ramírez BM, Miranda GG. Estudio comparativo de dos métodos de tamizaje para el diagnóstico de las patologías cervicouterinas en mujeres de 15 a 35 años en la Clínica de Jicaral, Puntarenas. [Tesis] Costa Rica: Universidad Estatal a Distancia Vicerectoría Académica. Escuela de Ciencias Exactas y Naturales; 2005.

51. Cervical Cancer Action. Progreso en la Prevención del Cáncer Cervicouterino: Informe de Cervical Cancer Action. [Internet]. CCA; 2001. Disponible en: www.cervicalcanceraction.org

Recibido: 20 de agosto de 2015.

Aprobado: 30 de septiembre de 2015.

Jeel Moya-Salazar. Facultad de Ciencias y Filosofía. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

Correo electrónico: jeel.moya.s@upch.pe