

Asociación de la Citología Cervico-vaginal Inflamatoria con la Lesión Intraepitelial Cervical en Pacientes de una Clínica de Salud Sexual y Reproductiva en Bogotá, Colombia 1999- 2003

Recibido 2 Septiembre 2004/Enviado para Modificación 24 Septiembre 2004/Aceptado 23 Octubre 2004

HERNANDO GAITÁN DUARTE, JORGE A. RUBIO ROMERO y
JAVIER ESLAVA SCHMALBACH

RESUMEN

Objetivos El cáncer de cervix es la neoplasia más frecuente de la mujer en Colombia. La citología cervical es la prueba de tamizaje para las lesiones intra-epiteliales-LIE, predecesoras del cáncer de cervix. La lesión intraepitelial podría manifestarse por la presencia de células inflamatorias. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el papel de la citología inflamatoria como marcador de LIE.

Materiales y Métodos Estudio de corte transversal, para establecer las características operativas de la citología cervical en pacientes de la consulta de colposcopia de la Clínica Piloto Profamilia de Bogotá, entre Enero de 1999 y Diciembre de 2003. Se compararon pacientes que presentaron patología de LIE con quienes presentaron patología benigna del cervix. Se evaluó la sensibilidad y especificidad de la citología en diferentes puntos de corte, al compararla con la biopsia como patrón de oro.

Resultados La prevalencia de LIE de bajo grado fue del 48,7 % y la prevalencia de LIE de alto grado fue del 9,7 %. La citología mostró mejor desempeño al considerar la citología atipia epitelial de significado indeterminado-AESI como anormal. La citología inflamatoria severa mostró similar asociación a la LIE que a la AESI.

Conclusiones La exclusión de las atipias epiteliales de significado indeterminado como punto de corte, reduce la sensibilidad de la prueba de tamizaje.

Se recomienda incluir la lectura inflamatoria en el informe citológico estratificado por severidad, hasta que se aclare su real utilidad para el diagnóstico de la lesión intraepitelial.

Palabras Claves: Tamizaje, citología, neoplasia intraepitelial del cuello uterino, diagnóstico (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Association between the cervico-vaginal inflammatory cytology and the intraepithelial cervical lesion in patients from a Sexual and Reproductive Health Clinic in Bogotá, Colombia, 1999–2003

Objectives Cervical cancer is the most common malignancy affecting Colombian women. Pap smear screening is used for its early detection. Early stages of cervical cancer can be expressed by the presence of inflammatory atypia in the Pap smear. The main objective of this study is to evaluate the role of inflammatory atypia in Pap smear as a marker of squamous intraepithelial lesions (SIL), given that it is not clear how to deal with the presence of inflammatory cells in Pap smear.

Materials and Methods A cross sectional study was carried out to establish the operative characteristics of the cervical Pap smear in the colposcopy clinic of the Clínica Piloto Profamilia, Bogotá, between January 1999 and December 2003. We compared patients with biopsies reporting SIL and those with a benign report in the pathologic study. We evaluated sensitivity and the specificity of the Pap smear in different cutting points compared to the pathology report as gold standard.

Results The prevalence found was 48,7 % for low grade – Squamous Intraepithelial Lesions (SIL) and 9,7 % for high grade – SIL. The best performance for the Pap smear test to detect SIL was when the atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) were considered as abnormal. Severe inflammatory atypia were associated to SIL in a similar way as to ASCUS.

Conclusions Sensitivity of the Pap smear as a screening test decreases when excluding Pap smears reporting ASCUS as a cutting point. In our environment, we recommend to report inflammatory atypia on the Pap smear test stratified by severity until the role of severe inflammatory atypia for the diagnosis of SIL is defined.

Key Words: Diagnosis, vaginal smear, cervical intraepithelial neoplasia, screening (*source: MeSH, NLM*).

El cáncer de cervix es la patología maligna más frecuente de la mujer en Colombia (1). Como prueba de tamizaje se cuenta con la citología cervical. La aplicación masiva como método de detección ha llevado

a una disminución no solo en la frecuencia de cáncer de cervix invasivo, sino también en la mortalidad asociada en los países desarrollados (2). Sin embargo el impacto ha sido menor en los países en desarrollo(3). Esta menor efectividad del tamizaje ha sido explicada por una mala definición de la población objeto del tamizaje, una no oportuna aplicación del método a las mujeres con riesgo, a problemas en la técnica de laboratorio, a inadecuada comunicación de los resultados de laboratorio a la mujer y al médico tratante, a no lograr que la mujer asista a la investigación completa de la citología anormal como también a que reciba el tratamiento y seguimiento adecuado. Por último, la ausencia de una permanente evaluación de los programas de detección y tratamiento (4).

En el año de 1989 fue publicado el sistema Bethesda para el informe de la citología cervico vaginal con tinción de Papanicolaou(5). Este nuevo sistema de clasificación reemplazó al sistema de la Organización Mundial de la Salud, basado en una escala numérica de I a V por una nueva escala cualitativa. En el sistema Bethesda las células potencialmente malignas se clasifican en: atipias epiteliales de significado indeterminado (AESI) (traducido del idioma Ingles ASCUS: Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance); compatibles con lesión intraepitelial (LIE) de bajo grado, que incluyó la neoplasia intraepitelial grado I y la infección por virus del papiloma humano: y compatibles con lesión intraepitelial (LIE) de alto grado, que incluyó las neoplasias intra-epitelial grado II y grado III. El cambio más importante fue sin embargo la inclusión de criterios de calidad de la muestra en aspectos tales como: la cantidad y la calidad de las células, la preservación del espécimen, la fijación y la presencia de elementos que afectan la calidad de la muestra.

La clasificación de Bethesda ha sido modificada posteriormente en 2 ocasiones. En la última revisión publicada en el año 2002, se subdivide la categoría de atipias epiteliales de significado indeterminado en dos sub-categorías: aquellas con significación indeterminada (ASC-US) y aquellas en las cuáles lesiones de alto grado deben ser excluidas (ASC-H). Esta revisión excluye la categoría de cambios celulares benignos la cual es referida como negativa para lesión intraepitelial o malignidad (6).

Entre los cambios celulares benignos se incluía la lectura inflamatoria de la citología cervical. La lectura inflamatoria de la citología, la cual se podía evaluar en la lectura de Papanicolau o en la lectura de la OMS, en la categoría de lectura celular por medio de la presencia de leucocitos, desaparece en la más reciente clasificación de Bethesda al quedar incluida entre cambios

celulares benignos. El informe del grado del componente inflamatorio de la citología queda a criterio del cito-patólogo que lee la placa.

La citología inflamatoria puede estar asociada a procesos inflamatorios ya sean inespecíficos del cervix, o secundarios a infecciones del tracto genital inferior, por *C. trachomatis*, *Candida Albicans*, *Trichomonas vaginalis*, vaginosis bacteriana o virus *Herpes simplex* (7,8). También puede estar asociada a la presencia del dispositivo intrauterino (9), o la presencia de ectopia (8). El tratamiento estaría justificado en pacientes con infección clínica.

Por otra parte, Seckin informó que las pacientes con citología inflamatoria sin atipias persistente, luego de tratamiento, tenían incremento en la presencia del Virus del Papiloma Humano-HPV (10). Si se toma en cuenta que en muchos aspectos epidemiológicos la patología pre-maligna del cervix guarda enormes semejanzas con la epidemiología de las infecciones de transmisión sexual, además que estas lesiones están estrechamente relacionadas a la presencia del HPV, las lesiones intra-epiteliales podrían manifestarse por la presencia de células inflamatorias en la citología en fases tempranas de la enfermedad.

Dado que es clave para mejorar la efectividad de los programas de reducción de cáncer de cuello uterino, detectar oportunamente las anormalidades que conlleven a un mayor riesgo de lesión intraepitelial y que no es claro como interpretar la presencia de células inflamatorias en la citología en ausencia de las causas de inflamación antes mencionadas, el objetivo del presente trabajo es evaluar el papel de la citología inflamatoria como marcador de lesión intraepitelial cervical.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal en el que se comparan pacientes que presentaron análisis histopatológico de LIE cervical con aquellas que mostraron patología benigna del cervix. Se evaluaron las características operativas de la citología cervical en diferentes puntos de corte:

1. Al considerar la citología inflamatoria como anormal, sugestiva de lesión intraepitelial cervical.
2. La citología inflamatoria severa como anormal, sugestiva de lesión intraepitelial cervical.
3. Las células atípicas de significado indeterminado (AESI) como normal, no sugestivo de lesión intraepitelial cervical.

El protocolo del estudio respetó los preceptos éticos de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y contó con la aprobación institucional. Por ser un estudio basado en registros clínicos no se requirió de consentimiento informado de las pacientes. Se protegió la confidencialidad de todas las participantes admitidas a este estudio.

Población

Pacientes atendidas en la consulta de patología cervical y colposcopia de la Clínica Piloto Profamilia de Bogotá entre Enero de 1999 y Diciembre de 2003. A la consulta de colposcopia y patología cervical asisten pacientes referidas por anomalías en la citología cervical, infecciones cervico-vaginales recurrentes, condilomatosis genital o anomalías macroscópicas del cervix. Allí se atiende población de medios y bajos recursos que pagan directamente la atención con recursos propios, y pacientes del régimen contributivo del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS), es decir, afiliados o beneficiarios del régimen contributivo, a través de la cotización individual de uno de los miembros de la familia. En este caso, el SGSSS cubre los costos de la atención de la paciente.

Se compararon las pacientes con diagnóstico histopatológico sospechoso o conclusivo de Lesión Intra-Epitelial de Bajo Grado (antes denominadas neoplasia intraepitelial cervical grado I e infección del VPH) o Alto Grado (antiguamente denominadas neoplasia intraepitelial cervical grado II y grado III) con las pacientes que presentaron diagnóstico histológico de epitelio exocervical sin alteraciones, cervicitis aguda y/o crónica, pólipo endocervical atrofia epitelial, metaplasia escamosa madura o inmadura, hiperplasia microglandular o atipias cervicales reactivas, durante el periodo anotado y que cumplieron criterios de inclusión-exclusión.

Criterios de inclusión

Edad: entre 13 y 75 años.

Tener una citología previa a la evaluación colposcópica.

Criterios de exclusión

Colposcopia realizada por un médico externo a Profamilia.

Ausencia de resultado de histopatología.

Colposcopia incompleta.

Colposcopia insatisfactoria (Unión escamocolumnar no visible) y ausencia del resultado del curetaje endocervical o material insuficiente en esta muestra.

Tamaño muestral

Con base en un nivel de confianza del 95 % y un poder del 80 %, se consideró que con una prevalencia de lesión intraepitelial de alto o bajo grado del 5 % en pacientes con citología inflamatoria y del 20 % en pacientes con atipias de significado indeterminado (AESI), se requerían 88 pacientes con citología inflamatoria y 88 pacientes con citología, con AESI.

Procedimiento

Se utilizó la historia clínica del servicio especialmente diseñada para recoger la información sobre los posibles factores de exposición asociados. Se recolectó información sobre las variables sociodemográficas de las pacientes. Se indagó sobre el motivo por el que consultó, sintomatología del tracto genital inferior, procedimientos cervicales previos a la citología inicial, uso de métodos anticonceptivos, citología de control, resultado de la colposcopia y resultado de la histopatología. Se definió como patrón de oro el resultado de la biopsia dirigida del cervix.

Se buscaron los registros de las pacientes con estudio de histopatología benigna de exocervix y las pacientes con lesión intraepitelial. Se tomó únicamente la lesión de mayor severidad como criterio diagnóstico histopatológico. Así por ejemplo, si se informó cervicitis aguda y crónica y lesión intraepitelial de bajo grado, se tomó únicamente la última como criterio de clasificación, en caso de informar lesión intraepitelial de bajo grado y lesión intraepitelial de alto grado se tomó la lesión de alto grado. Se registró el resultado de la colposcopia que fue llevada a cabo por un observador quien obviamente no conocía el resultado de la patología al momento del examen colposcópico. Se tomó únicamente la lesión de mayor severidad como criterio diagnóstico colposcópico. Se registró el resultado de la citología inicial. Se tomó únicamente la lesión de mayor severidad como criterio diagnóstico citológico. Así por ejemplo, si el informe de la citología mostraba inflamatorio e infección VPH se tomó este último como criterio diagnóstico de clasificación. El diagnóstico de citología inflamatoria se obtuvo por estar escrito en el informe de citología o por el recuento de leucocitos de 2 o 3 (+) y la citología inflamatoria severa se obtuvo por estar escrito en el informe de citología o por el recuento de leucocitos de 4(+).

La colposcopia se llevó a cabo en un Colposcopio Estándar Leisengang® con trece aumentos bajo la siguiente técnica: previa limpieza de las secreciones exocervicales con escobillón de algodón húmedo con solución salina, se realizó visualización colposcópica directa del cervix. Luego de aplicar Ácido

Acético al 3 %, se hizo nueva visualización y posterior al secado con esco-billón y posterior aplicación de Lugol se practicó un último examen colposcópico.

La biopsia cervical fue dirigida por los hallazgos colposcópicos. Las muestras de patología fueron enviadas en formol para el estudio de tinciones normales de hematoxilina y eosina y fueron leídas por los patólogos institucionales de las entidades antes anotadas con la información del motivo de la colposcopia y el resultado del examen visual.

Desenlaces a medir

Riesgo de presentar lesión intraepitelial dado que se tiene una citología inflamatoria. Riesgo de presentar lesión intraepitelial dado que se tiene una citología inflamatoria severa. Riesgo de presentar lesión intraepitelial de bajo grado dado que se tiene una citología AESI.

Se evaluó la sensibilidad y especificidad de la citología en diferentes puntos de corte al considerar la citología inflamatoria o la citología inflamatoria severa como criterio de anormalidad y la citología con atipias escamosas de significado indeterminado (AESI) como normal al compararlas con el patrón de oro. Con este mismo estándar se evaluó la sensibilidad y especificidad de la colposcopia y de los síntomas del tracto genital inferior.

Se evaluaron los factores asociados al desarrollo de citología inflamatoria severa.

Definición de variables

Se utilizaron las siguientes definiciones para establecer la exposición y los desenlaces:

Edad: número de años cumplidos, se categorizó en: adolescente si tenía 18 años o menos, edad fértil de 19 a 45 y menopáusicas entre 46 y 75 años. Se tomó como categoría basal de riesgo esta última categoría.

Ocupación: actividad económica a la que se dedica la mujer. Se clasificó en: profesional, empleada (vendedora, secretaria, operaria), ama de casa, estudiante, comerciante o microempresaria, oficios varios, otra y sin dato.

Número de partos: Número de gestaciones, número de embarazos conocidos por la mujer que presentaron un producto viable.

Edad de inicio de relaciones sexuales: edad a la que la paciente recuerda haber tenido el primer coito.

Número de compañeros sexuales: número de parejas sexuales con los que la paciente recuerda haber tenido relaciones sexuales hasta la fecha del examen.

Sintomatología del tracto genital inferior al momento de examen: se definió por la presencia de flujo vaginal, prurito o sangrado postcoito.

Uso de métodos anticonceptivos: Utilización previa o actual de alguno de los siguientes métodos de planificación: a. Uso de métodos de barrera. b. Anovulatorios orales o parenterales c. Uso de dispositivo intrauterino—DIU, ligadura, vasectomía o no planificación. Se tomó como categoría basal de riesgo el uso de métodos de barrera.

Resultado de la citología inicial: resultado de la citología que motivó la consulta: citología normal, citología inflamatoria, atipias escamosas de significado indeterminado, atipias glandulares de significado indeterminado, citología compatible con Lesión intraepitelial de bajo grado, citología compatible con lesión intraepitelial de alto grado, citología compatible con carcinoma invasor. La citología fue considerada como inflamatoria severa cuando el cito-patólogo describió textualmente este resultado en el informe de citología o la presencia de cuatro (+) de leucocitos en el reporte.

Resultado de la colposcopia: Cuadros típicos que incluyeron: mucosa originaria, ectopia, zona de transformación típica, cuello distrófico, pólipo endocervical. Los cuadros colposcópicos atípicos fueron clasificados según la clasificación de la Federación internacional de patología cervical y Colposcopia del 2002 que incluyeron: cambios colposcópicos menores (sugestivos de lesión de bajo) y los cambios colposcópicos mayores (sugestivos de lesión de alto grado), y cambios sugestivos de carcinoma invasor.

Resultado de la biopsia de cervix: Histopatología que mostró: exocervix sin alteraciones, cervicitis aguda o crónica, metaplasia escamosa madura o inmadura, hiperplasia micro glandular, atipias cervicales reactivas pólipo endocervical, leomioma, cervix con atrofia, hallazgos considerados benignos. Por otra parte la Lesión Intra Eitelial (LIE) de bajo grado que incluyó la infección VPH o displasia leve. Lesión Intra Eitelial de alto grado que incluyó la displasia moderada, displasia severa y/o carcinoma in situ, y por último, Carcinoma invasor.

Análisis

Con base en un formulario de atención de la consulta de colposcopia, se creó una base de datos en el programa EPI INFO 6.0. Se realizó doble digitación y verificación de la calidad de la información para detectar valores fuera de rango e inconsistencias para garantizar la calidad de los datos. Se utilizó el programa Stata 6.0 para realizar las pruebas estadísticas.

Se describieron las características basales de las pacientes estudiadas y la prevalencia de Lesión Intra Epitelial cervical por grado de la citología. Se evaluaron las características operativas de la prueba tales como: sensibilidad (Verdadero positivos/Verdaderos positivos + Falsos negativos) especificidad Verdadero negativos/Falsos positivos + Verdaderos negativos) Valor predictivo positivo (Verdadero positivos/Verdaderos positivos + Falsos positivos) valor predictivo negativo (Verdadero negativos/Falsos negativos + Verdaderos negativos).

Se realizó análisis univariado para evaluar la asociación entre los factores de riesgo y el desarrollo de lesión intraepitelial. También se evaluó la asociación entre otras variables predictoras tales como el método de planificación, edad de la paciente y el desarrollo de citología inflamatoria. Se realizó un análisis bivariado para evaluar el riesgo de presentar Lesión Intra Epitelial con relación al grado de severidad según el tipo de citología. Se desarrolló un modelo de regresión logística para determinar la asociación entre citología inflamatoria y la presencia de Lesión Intra Epitelial cervical, controlando por los factores de confusión tales como: edad de la paciente y uso de métodos de planificación, factores que inciden en la presencia de una citología inflamatoria severa. Antes de aplicar el modelamiento fue evaluada una posible colinealidad entre las variables. Para las variables incluidas en el modelo con más de dos categorías, se definieron variables “dummy”. En estos casos una categoría basal fue definida con base en criterios clínicos.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 1999 y el 31 de Diciembre de 2003 fueron atendidas un total de 2 928 pacientes en la consulta de patología cervical y colposcopia de la Clínica Piloto de Profamilia. La prevalencia de lesión intraepitelial de bajo grado fue del 48,7 % (1 427/2 928). La prevalencia de lesión intraepitelial de alto grado fue del 9,7 % (285/2 928). Hubo 5 casos de carcinoma micro-invasor y 24 casos de carcinoma invasor, con una prevalencia del 1 % (29/2 928).

Un total de 2 240 pacientes cumplieron los criterios de selección. De estos se obtuvieron 263 pacientes con lesión intraepitelial de alto grado 1 239 pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado y 738 pacientes con patología benigna del cervix.

La alteración citológica más frecuente fue la citología compatible con lesión intraepitelial de bajo grado (A:3 NIC I) en el 55 % de las mujeres. Le siguió la citología con atipias escamosas de significado indeterminado, (an-

tes llamadas atipias severas) con un 24,6 %. La citología inflamatoria severa fue la causa de la colposcopia en el 4,9 % de las pacientes.

El 8 % de las pacientes son profesionales o son estudiantes, la mayoría son amas de casa o empleadas (39 % cada una respectivamente). La edad promedio de inicio de relaciones sexuales fue 18 años. El 25 % de las mujeres con lesión intraepitelial reconoce haber tenido al menos tres compañeros sexuales, hecho que ocurre solo en el 10 % de las mujeres del grupo control. El 21 % de las mujeres menores de 18 años han tenido un hijo y el 19 % refiere haber tenido un aborto. El síntoma mas frecuente fue el flujo vaginal (45 %), seguido por el mal olor (10 %) y el prurito (8 %).

La edad del grupo con Lesión Intra Epitelial (LIE) fue menor (mediana: 31 años) en el grupo de patología benigna (mediana: 35 años). Por otra parte, en el grupo de mujeres que presentó LIE, fue mayor el porcentaje de mujeres que inició relaciones sexuales antes de los 18 años, el número de compañeros sexuales, el hábito de fumar y la anticoncepción hormonal. Contrariamente a lo descrito, la cirugía cervical previa fue mas frecuente en el grupo control. No hubo diferencia clínicamente significativa en el número de partos (Tabla 1).

La prevalencia de lesión intraepitelial según el tipo de citología inicial se observa en la Tabla 2. En el grupo de pacientes que presentaron citología inflamatoria severa, la prevalencia fue del 48,1 % (53/110). Tres casos de lesión de alto grado presentaron citología inflamatoria severa (Tabla 2).

Los síntomas mostraron poco utilidad en el diagnostico de la LIE. El flujo referido por la paciente tuvo una sensibilidad del 46 % (629/1 367) y una especificidad del 57 % (357/629). El prurito tiene una especificidad del 94 % (582/619) pero una sensibilidad del 10 % (132/1342). Las mujeres que presentaron prurito vulvar tuvieron un OR de 1,7 de presentar lesión intraepitelial (IC95%:1,2 – 2,5 %).

En cuanto a la colposcopia la sensibilidad fue del 92,8 % (1 397/1 506) y la especificidad del 34,1 % (252/738).

Las características operativas de la citología en diferentes puntos de corte para considerar la citología anormal fueron estables a menos que se considere la citología con atipia epitelial de Significado indeterminado como normal. En este punto reduce la sensibilidad en un 20 %. (Tabla 3).

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes que asistieron a la Clínica de Patología cervical y Colposcopia. 1999 – 2003

Variable	Lesión intraepitelial	Patología benigna	valor p
Edad	32.01 (\pm 9.5)	36.9 (\pm 11,4)	0.0000*
Edad inicio relaciones sexuales menor o igual a 18 años	965/1 485 (64,9 %)	388/727(53,4%)	0.000▣
Flujo genital sintomático	629/1 367 (46,1 %)	272/629 (43,2%)	0.24▣
Numero de compañeros sexuales	2 (1-8)	1 (1 -8)	0.000§
Habito de fumar	44/459 (9,2%)	12 /215 (5,2 %)	0.079▣
Oficio			0.000▣
Profesional	123/ 1 459 (8,4 %)	54/725 (7,5 %)	
Empleada	580/1 459(39,7 %)	275/725 (37,9 %)	
Hogar	538/1 459 (36,8 %)	329/725 (45,0 %)	
Estudiante	146/1 459 (10 %)	48/725 (6,6 %)	
Comerciante	72/1 459 (4,9 %)	19/725 (2,6 %)	
Cirugía cervical previa	4/1 285(0,3%)	6/589 (1,3%)	0.054▣
Cauterización previa	20/1285 (3,4) %	37/588 (2,9 %)	0.40▣
Biopsia cervical previa	28/1 288 (4,0) %	81/590 (6,3 %)	0.18▣
Partos	2 (0 - 8)	2 (0 –8)	0.0000 §
Abortos	0 (0 -5)	0 (0 –5)	0.96 §
Método de planificación			0.013 ▣
Barrera	168/1 386 (11,7 %)	68/639 (10,6%)	
Nada, ligadura o DIU	989/1 386 (71,3%)	494/639 (77,3%)	
Anticonceptivos orales	229/1 386 (16,5 %)	77/639 (12 %)	

* Prueba t student ▣ Prueba chí cuadrado § Prueba Mann Whitney U

En cuanto al riesgo de presentar lesión preneoplásica cervical según la clasificación citológica, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la lesión de bajo grado citológica e histopatológica. La citología de alto grado incrementa hasta 10 veces el riesgo de tener lesión de alto grado inflamatoria y la lesión intraepitelial. El riesgo de presentar lesión de bajo grado es similar la citología AESI y la citología inflamatoria severa. Si embargo, esta última tiene menor riesgo de lesión histopatológica de alto grado (Tabla 4).

Tabla 2. Prevalencia estimada de Lesión Intraepitelial según clasificación de la citología inicial en pacientes de la Clínica de Patología Cervical y Colposcopia. 1999- 2003

Categoría de la citología	Patología benigna	Lesión intraepitelial de bajo grado	Lesión intraepitelial de alto grado	Total	Prevalencia
Normal	47	24	6	77	0,39
Citología inflamatoria	94	66	3	163	0,42
Atipía epitelial de significado indeterminado	266	250	37	553	0,52
Lesión intraepitelial de bajo grado	288	846	115	1 249	0,77
Lesión intraepitelial de alto grado	27	38	96	161	0,83
Cáncer invasor	16	15	6	37	0,57
Total	738	1 239	263	2 240	0,67

Tabla 3. Características operativas de la citología según punto de corte de anomalía de las pacientes en la Clínica de Patología Cervical y Colposcopia 1999 – 2003

Prueba diagnóstica	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Citología normal versus citología inflamatoria como resultado anormal	97,8 (1 491/1 524)	6,4 (47/740)	68,5	61,0
Citología normal con citología inflamatoria versus citología inflamatoria severa como resultado anormal	96,7 (1 475/1 524)	11,4 (84/740)	69,0	64,6
Citología normal con citología inflamatoria severa versus citología resultado anormal desde ASCUS	93,3 (1 414/1 516)	19,1 (141/738)	70,1	58,7
Citología normal con citología inflamatoria severa versus citología resultado anormal desde LIE bajo grado	74,3 (1 132/1 524)	55 (407/740)	77,1	51,3

Tabla 4. OR crudo y ajustado por grado de severidad, de presentar Lesión intraepitelial, según el resultado de la citología en pacientes de Profamilia 1999 – 2003

Clasificación citológica	No NIC n= 738	LIE bajo grado n= 1239	OR IC 95%	LIE alto grado n = 263	OR IC 95%	OR Crudo IC 95%
Citología negativa para lesión intraepitelial o malignidad sin inflamación	47	24	0,29 (0,17- 0,47)	6	0,34 (0,14 – 0,79)	0,29 (0,18 – 0,47)
Inflamatoria leve a moderada	37	16	0,24 (0,13 – 0,44)	0	0,00 (0,0 – 0,27)	0,20 (0,11 – 0,36)
Inflamatoria severa	57	50	0,50 (0,34 – 0,74)	3	0,13 (0,04 – 0,41)	0,42 (0,28 – 0,61)
Atipia epitelial de significado indeterminado	266	250	0,44 (0,36 – 0,55)	37	0,29 (0,19 – 0,42)	0,42 (0,34 – 0,51)
Lesión intraepitelial de bajo grado	288	846	2,17 (1,81- 2,61)	115	1,21 (0,91- 1,61)	2,77 (2,31-3,32)
Lesión intraepitelial de alto grado	43	53	0,72 (0,47 – 1,08)	102	10,23 (6,9 – 15,18)	1,85 (1,31- 2,63)

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la presencia de una citología inflamatoria la mayor fuerza de asociación se estableció con presentar una lesión intraepitelial (Tabla 5).

Tabla 5. Factores de riesgo para el desarrollo de citología inflamatoria severa en pacientes de la Clínica de Patología Cervical y Colposcopia 1999 – 2003

Variable	OR crudo (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)
Edad de 19 a 45 años	0,85 (0,50- 1,42)	1,50 (0,92 – 2,43)
Planificación con DIU	1,07 (0,68 – 1,89)	0,88 (0,42 – 1,83)
Planificación con anovulatorios	0,89 (0,509 – 1,59)	0,82 (0,36 – 1,81)
Planificación con otros métodos diferentes al preservativo	0,98 (0,66 – 1,46)	0,88 (0,45- 1,73)
Lesión intraepitelial cervical	0,43 (0,29 – 0,64)	3,76 (2,52 – 5,62)

DISCUSIÓN

La reducción de la incidencia de cáncer de cervix debe ser una prioridad en la agenda en salud pública del país. La incidencia ajustada por edad es del 34 x 100 mil, se encuentra en el grupo intermedio en Latinoamérica menor que México y Venezuela, similar a la de Brasil y superior a Chile, Argentina y

Puerto Rico (11,12). Se reconoce a la lesión intraepitelial cervical como la lesión precursora del cáncer de cervix (13).

No está claramente definido cuales factores determinan que la lesión continúe a cáncer de cervix. La evidencia muestra que uno de los factores implicados el Virus del papiloma Humano –VPH (14) tenga un importante papel aunque no se causa suficiente. Su prevalencia cambia en relación con el estado de la lesión intraepitelial cervical. Se ha descrito que podría afectar cerca del 10 % de las mujeres sin alteraciones de la citología (15). Su prevalencia aumenta en lesiones de mayor severidad así se ha estimado que puede estar hasta en un 70 % de las lesiones de bajo grado y un 90% de las lesiones de alto grado (16). Los virus más involucrados han sido los tipos 16, 18, 33, 35 (17).

Los programas de tamizaje están orientados a reducir la incidencia de cáncer de cervix y reducir la mortalidad (18). El éxito de los programas de detección temprana tiene como parte de sus pilares el reconocimiento de las mujeres a riesgo de desarrollar la enfermedad y lograr que la mujer asista a la investigación completa de la citología anormal.

Así, el establecimiento de la anormalidad citológica es punto clave en la detección temprana, ya que según este punto de corte se someterá o no a la paciente al estudio completo. En el caso del cáncer de cuello, la anormalidad está definida por el riesgo de que el resultado de una citología esté asociado a enfermedad (19). Es este caso a la lesión intraepitelial cervical.

Uribe y cols., informan que en Colombia el 33,9 % de las mujeres se toman la citología de forma esporádica o nunca lo han hecho y que solo el 34,9 % se tomaron la citología en el último año (20) De esta manera es de capital importancia definir el nivel optimo de “anormalidad” para lograr que el mayor grupo de mujeres en riesgo de desarrollar Lesión Intra Epitelial, asista al estudio completo para determinar o descartar la presencia de LIE dado el hecho de que en pocas oportunidades se acercan a los servicios de salud para la toma de la citología.

Para evaluar además una prueba de tamizaje se debe tener en cuenta las características operativas de la prueba especialmente su sensibilidad, la simplicidad, su aceptación por los pacientes, el perjuicio de ser etiquetado y los costos.

La sensibilidad de la citología y la colposcopia mostraron ser altas. El considerar las AESI como normales tiene gran repercusión sobre la sensibi-

lidad. Este estudio aporta datos claves para resolver la controversia acerca de si las pacientes con citología AESI requieren estudios complementarios o no.

Otra manera de evaluar la utilidad de la citología, más allá de las características operativas, es evaluar que tanto se asocia la clasificación citológica con la presencia de lesión intraepitelial. Por lo tanto, la estimación de la razón de oportunidades (OR) podría servir para evaluar la asociación entre citología anormal y lesión preneoplasica del cervix. Según esta aproximación la citología con atipias severas y la citología AESI comparten un riesgo similar de presentar lesión intraepitelial, hecho que estaría a favor de que la citología inflamatoria sea un marcador de la infección VPH. Este riesgo es muy superior a partir de la citología con lesión intraepitelial de bajo grado. Por otra parte al evaluar los factores asociados a la citología inflamatoria severa en mujeres en edad reproductiva, se observa que al ajustar por los otros factores relacionados, como el método de planificación y la edad de la paciente, un factor altamente asociado es la presencia de lesión intraepitelial.

La utilidad de citología inflamatoria como predictor de lesión premaligna del cervix ha sido rechazada por algunos autores (20,21). Otros autores consideran que la citología inflamatoria a repetición amerita colposcopia para mejor evaluación o que persiste a pesar del tratamiento dado que se encuentra anormalidades en la biopsia desde un 20 % a un 70 % (10,22). Sin embargo, en ninguno de estos estudios se estratificó por la severidad de la inflamación, que podría servir como criterio de clasificación del riesgo.

La población que acude a la clínica de patología cervical y colposcopia de Profamilia está caracterizada por ser en su mayoría joven, sexualmente activa, posiblemente con múltiples factores de riesgo, lo que limita hacer generalizaciones a la población colombiana en general, por ejemplo la edad inicio de relaciones sexuales (18 años) y la edad del grupo con patología cervical fue (31 años) menor a la reportada en estudio poblacionales en Colombia (19 años y 36 años respectivamente) (20).

En esta serie, la prevalencia de lesión intraepitelial asociada a AESI fue del 52 % y asociada a la citología inflamatoria severa fue del 48 %. Desde este punto de vista podríamos considerar que por cada 2 citologías con inflamación severa una tendría lesión intraepitelial de bajo grado. Similares cifras en relación con la citología AESI y la presencia de lesión premaligna cervical han sido informadas tanto en el exterior como localmente (23,24).

Las características de centro de referencia y la popularidad de Profamilia entre la población, tienen efecto sobre los resultados que se reflejan en un

aumento de la prevalencia y la baja especificidad mostradas por la citología y la colposcopia, dado que la probabilidad de que sea remitida una paciente con citología normal y sin factores de riesgo o sin sospecha de lesión cervical es muy baja y la posibilidad de que se le tome biopsia es aun menor.

La eliminación de la evaluación del componente inflamatorio y el grado de inflamación en la clasificación de Bethesda reduce la posibilidad de estudiar el significado de la inflamación severa en la citología en términos de que represente un marcador de lesión intraepitelial cervical. Por lo tanto recomendamos en el reporte de citología cervical continuar con la evaluación de la inflamación en la que se defina la severidad hasta que se pueda aclarar el valor de este hallazgo que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas ♦

REFERENCIAS

1. Registro institucional de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología. Globocan; 2000
2. Macgregor JE, Campbell MK, Mann EM, Swanson KY. Screening for cervical intraepithelial neoplasia in northeast Scotland shows fall in incidence and mortality from invasive cancer with concomitant rise in preinvasive disease. *BMJ*. 1994;308:1407-1411.
3. Hernandez-Avila M, Lazcano-Ponce EC, de Ruiz PA, Romieu I. Evaluation of the cervical cancer screening programme in Mexico: a population-based case-control study. *Int J Epidemiol*. 1998 ;27:370-376
4. Miller AB. Quality assurance in screening strategies. *Virus Res*. 2002;89:295-299.
5. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA*. 1989 ;262:931-934.
6. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities *JAMA*. 2002 ;287:2120-2129.
7. Paler RJ Jr, Simpson DR, Kaye AM, Gunn S, Felix JC. The relationship of inflammation in the papanicolaou smear to Chlamydia trachomatis infection in a high-risk population. *Contraception*. 2000 ;61:231-234.
8. 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.
9. Kaplan B, Orvieto R, Hirsch M, Rabinerson D, Braslavski D, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z. The impact of intrauterine contraceptive devices on cytological findings from routine Pap smear testing. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 1998 ;3:75-77.

10. 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;59:25-29.
11. Arrosi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud Publica Mexicana* 2003; 45:306-314.
12. IARC Worldwide Cancer Incidence Statistics. *JNCI Cancer Spectrum* [Internet] Disponible en: <http://jncicancerspectrum.oupjournals.org/> . Consultado el 27 de Abril de 2004.
13. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1998;92:727-735.
14. Giuliano AR, Papenfuss M, De Galaz EM, Feng J, Abrahamsen M, Denman C, *et al.* Risk factors for squamous intraepithelial lesions (SIL) of the cervix among women residing at the US-Mexico border. *Int J Cancer.* 2004;109:112-118.
15. Rodríguez-Reyes ER, Cerda-Flores RM, Solis Rios NP, Quiñones Perez JM, Cortes-Gutiérrez EI. Identification and typification of the human papilloma virus in women using the "Timely Detection of Cancer" program in Durango, Mexico. *Ginecol Obstet. Mex.* 2003;71:471-475.
16. Park TC, Kim CJ, Koh YM, Lee KH, Yoon JH, Kim JH, Namkoong SE, Park JS. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol.* 2004 ;23:119-125.
17. Cavalcanti SM, Zardo LG, Passos MR, Oliveira LH. Epidemiological aspects of human papillomavirus infection and cervical cancer in Brazil. *J Infect.* 2000 ;40:80-87.
18. Capurro I, Rojo JA, Pino T, Vásquez C, Garay J, Venegas M. Programa de detección y control de cáncer de cuello uterino en servicio salud Araucania Sur. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67:114-120.
19. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Abnormality. Chapter 2. In: Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. *Clinical Epidemiology. The essentials.* Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1966.
20. Malik SN, Wilkinson EJ, Drew PA, Hardt NS. Benign cellular changes in Pap smears. Causes and significance. *Acta Cytol.* 2001;45:5-8.
21. Mitchell H. Outcome after a Pap smear report of low-grade abnormality: a longitudinal comparative study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1999 ;39:345-348
22. McLachlan N, Patwardhan JR, Ayer B, Pacey NF. Management of suboptimal cytologic smears. Persistent inflammatory smears. *Acta Cytol.* 1994 ;38:531-536.
23. Bethesda 2001. Guías en patología cervical, basadas en el diagnóstico histológico. *Am J Obst Gynec* 2003;189:29-304.
24. Aragon ME, y cols. Celulas Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: Correlacion colpohistopatológica. Controversias en Ginecología y Obstetricia 2003;2(8):4-10.