



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO**



**FRECUENCIA DE LAS CERVICO-VAGINITIS EN LA PESQUISA DE  
CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN CONSULTAS PÚBLICAS Y PRIVADAS  
DEL ESTADO MÉRIDA.**

**(Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al título de  
Licenciada en Bioanálisis).**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Autor:**

Greca Nazaret Erazo Nieto.

**CI:** V-23.583.713

**Tutora:**

Prof. Dra. Morelva Toro de Méndez.

**Mérida, Octubre de 2021.**

## DEDICATORIA.

A Dios Todopoderoso por ser mi guía y baluarte durante todo este proceso.

A mis hijos Thomas David y Luciano Andrés quien está por llegar a nuestras vidas, a quienes deseo dejar este ejemplo de lucha y constancia.

A mi familia especialmente a mi madre, por acompañarme y siempre creer en mí.

A mis hermanas y hermanos a quienes deseo que este logro sirva de ejemplo de lucha y dedicación.

A Alexander Castillo por brindarme su apoyo incondicional y estar para mí siempre.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

*Greca Nazaret Erazo Nieto*

## **AGRADECIMIENTOS.**

A mi madre y abuelos que siempre apostaron por mi crecimiento académico, por brindarme su apoyo incondicional y siempre estar para mí durante este proceso, siempre con la convicción de que con lucha y constancia se pueden alcanzar las metas propuestas.

A mi esposo e hijos por su apoyo, comprensión y acompañamiento en este transitar que aunque ha sido largo estuvo lleno de experiencias y aprendizajes.

A la ilustre Universidad de Los Andes, por ser mi casa de estudio e inculcar en mi, conocimiento invaluable y permitirme crecer académica y personalmente.

A mis compañeros y amigos de estudio, sin duda fueron un apoyo y ejemplo para en el cumplimiento de cada logro que formó parte de este bonito ciclo.

A mi tutora Morelva Toro de Méndez, por su disposición, dedicación y tiempo en la elaboración de mi trabajo de grado, sin duda alguna ejemplo a seguir en este camino que apenas comienza.

Al profesor Yorman Paredes por su colaboración.

Y a todas aquellas personas que formaron parte directa e indirectamente del cumplimiento de este logro tan anhelado e importante para mí.

*Greca Nazaret Erazo Nieto*

## TABLA DE CONTENIDO.

	<b>Pág.</b>
DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS.	iii
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.	v
RESUMEN.	vi
INTRODUCCIÓN.	1
MARCO TEÓRICO.	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	39
JUSTIFICACIÓN.	40
HIPÓTESIS.	40
OBJETIVOS.	41
Objetivo general.	41
Objetivos específicos.	41
MATERIALES Y MÉTODOS.	42
RESULTADOS.	43
DISCUSIONES.	71
CONCLUSIONES.	87
RECOMENDACIONES.	89
BIBLIOGRAFÍA.	90

## ÍNDICE DE TABLAS / GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla N° I.</b> Esquema del Sistema Bethesda para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino.	6
<b>Tabla N° II.</b> Impresión clínica suministrada en los casos citológicos incluidos en este estudio.	52
<b>Tabla N° III.</b> Relación entre la presencia de microbiota bacteriana habitual (lactobacilos) o citólisis y la presencia de reacción inflamatoria en los casos de este estudio.	54
<b>Tabla N° IV.</b> Frecuencia de organismos patógenos y no patógenos detectados en los casos de este estudio.	55
<b>Tabla N° V.</b> Frecuencia de los hallazgos no neoplásicos establecidos por el Sistema Bethesda 2014 determinados en los casos de este estudio.	59
<b>Tabla N° VI.</b> Relación entre grupos etarios e infección cervico-vaginal hallada entre los casos de este estudio.	62
<b>Tabla N° VII.</b> Asociación entre organismos patógenos / no patógenos y los casos de anomalías en células epiteliales halladas en este estudio.	63
<b>Tabla N° VIII.</b> Factores de riesgo que predisponen al desarrollo de infecciones cervico-vaginales hallados en este estudio.	69
<b>Tabla N° IX.</b> Infecciones cervico-vaginales como factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en células epiteliales, escamosas y/o glandulares.	70
<b>Gráfico N° 1.</b> Distribución de los casos de estudio, en grupos de edad.	48
<b>Gráfico N° 2.</b> Información clínica proporcionada en la solicitud del examen citológico, en los casos de este estudio.	49
<b>Gráfico N° 3.</b> Frecuencia de infecciones cervico-vaginales los casos de este estudio.	50
<b>Gráfico N° 4.</b> Adecuación de las muestras citológicas de los casos incluidos en este estudio.	51
<b>Gráfico N°5.</b> Frecuencia citológica de la microbiota bacteriana habitual representada por lactobacilos o por existencia de citólisis.	53



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES**  
**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS**  
**ESCUELA DE BIOANÁLISIS**  
**LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS**  
**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**  
**Citología**



**FRECUENCIA DE LAS CERVICO-VAGINITIS EN LA PESQUISA DE  
CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN CONSULTAS PÚBLICAS Y  
PRIVADAS DEL ESTADO MÉRIDA**

**Autora:** Erazo N. Greca N

**Tutora:** Prof. Dra. Morelva Toro de Méndez.

**RESUMEN**

La citología de cuello uterino es la herramienta utilizada para la pesquisa de cáncer y sus lesiones premalignas. La coloración de Papanicolaou permite realizar una valoración microbiológica presuntiva, para detectar organismos que estén causando infección e inflamación. El objetivo de esta investigación fue conocer la frecuencia de las infecciones cervico-vaginales. Se seleccionaron todos los resultados citológicos, desde septiembre de 2019 a diciembre de 2020. La frecuencia de infecciones cervico-vaginales fue de **81,30%**. Los procesos infecciosos fueron más frecuentes entre 20 a 50 años de edad **67,2%**. El **97,2%** de las citologías fueron clasificados como Negativas para Lesión Intraepitelial o Malignidad y 2,8% como Anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares. La leucorrea fue el hallazgo clínico/colposcópico de mayor frecuencia **16,00%**. La frecuencia de lactobacilos o citólisis fue de **22,1%**, mientras que el 77,9% carecía de microbiota bacteriana habitual. El proceso infeccioso más frecuente (**15,07%**) fue la vaginosis bacteriana. Entre los hallazgos no neoplásicos, los cambios queratóticos **35,60%** y la metaplasia escamosa (**27,50%**) fueron los más prevalentes, así como los cambios celulares reactivos asociados a inflamación (**43,20%**). Los microorganismos encontrados en las anomalías de células epiteliales fueron: *Trichomonas vaginalis* ( $p < 0,000$ ), organismos fúngicos sugestivos de *Cándida sp* ( $p < 0,003$ ), los cambios celulares sugestivos de *Chlamydia trachomatis* ( $p < 0,012$ ) y la infección inespecífica ( $p < 0,000$ ). Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones cervico-vaginales fueron la leucorrea (**RR: 1,109**) y el DIU (**RR: 1,056**). La alta frecuencia de las infecciones cervico-vaginales y la posible asociación con la disbiosis vaginal, actualmente implicada y estudiada en el desarrollo de *SIL* asociada a su vez con la infecciones por *HPV* oncogénico hace que se consideren un problema en la salud reproductiva de la mujer, por lo que es

obligatorio realizar futuras investigaciones para aclarar esta suposición en las mujeres merideñas.

**Palabras clave:** citología, infecciones cervico-vaginales, disbiosis, *HPV*, cáncer de cuello uterino.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INTRODUCCIÓN.

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el tercer tipo de cáncer más común en la mujer a nivel mundial. También, es responsable de aproximadamente el 2% de muertes de mujeres jóvenes y de edad media y la primera causa de mortalidad, en mujeres entre 35 y 64 años de edad. Adicionalmente, numerosos estudios, han confirmado que el CCU es causado por el Virus del Papiloma Humano (*HPV*) y, aunque éste es considerado el principal factor de riesgo necesario para el desarrollo de esta neoplasia, no es suficiente para el desarrollo de carcinoma cervical y de *SIL* (Doorbar J. 2016, Mirabello y cols 2019).

El *HPV* es transmitido sexualmente e infecta al 75% de la población sexualmente activa del mundo. La prevalencia del *HPV* es mayor en mujeres en edades comprendidas entre los 20 y 50 años, etapa de mayor actividad sexual. Se considera que en mujeres mayores a 30 años la presencia de una infección por *HPV* oncogénico es de carácter persistente y de mayor riesgo para desarrollar neoplasias pre-malignas o malignas en el cuello uterino. El factor más consistente y documentado para la infección por *HPV*, es el número de compañeros sexuales. Otros posibles factores de riesgo serían: inicio de relaciones sexuales a temprana edad, multiparidad, consumo de cigarrillo, uso de anticonceptivos orales, estilo de vida, entre otros. Siendo éstos, co-factores de riesgo importantes para el desarrollo de neoplasia cervical (Alotaibi y cols 2020 y Tafurt-Cardona y cols 2012).

La vagina de una mujer sana puede albergar más de 10<sup>9</sup> colonias bacterianas; gran variedad de éstas, son bacterias aeróbicas o anaeróbicas, así como hongos, virus y parásitos. Siendo los lactobacilos los organismos dominantes durante la etapa reproductiva, los mismos están relacionados de forma directa con la salud vaginal. La composición y pH de la vagina varía según factores como genes, origen étnico, ciclo menstrual, embarazo, menopausia, enfermedades crónicas, uso de anticonceptivos orales o del

dispositivo intrauterino, conducta sexual, higiene íntima, entre otros (Ozal N. 2019).

*Lactobacillus spp.*, son bacterias anaeróbicas Gram positivas, que degradan enzimáticamente el glucógeno no soluble almacenado en las células intermedias del epitelio vaginal. La mayoría de éstos son capaces de producir ácido láctico, el cual mantiene un pH entre 3,5 y 4,5. Por tanto, tienen como función proteger la superficie vaginal mediante la acidificación e impedir la proliferación, establecimiento y desarrollo excesivo de organismos potencialmente patógenos. Este mecanismo de protección es posible mediante: 1) la adherencia específica a las células que recubren la mucosa epitelial formando una película protectora y 2) la producción de compuestos antimicrobianos como ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, entre otros (Mora S. 2019). En la segunda mitad del ciclo menstrual y por efecto progesterónico, ocurre la acumulación de glucógeno no soluble en el citoplasma de las células escamosas intermedias. La degradación enzimática de los citoplasmas ricos en glucógeno, por parte de los lactobacilos, provocan la degradación de dicho glucógeno hasta ácido láctico y peróxido de hidrógeno, proceso que es conocido como citólisis y cuya manifestación citológica está representada por la presencia de núcleos de células escamosas intermedias desprovistos de citoplasma, lactobacilos (bacterias bacilares cortas, de color morado, con la técnica de Papanicolaou) y detritus celulares (Nayar y Wilbur 2015).

Cuando sobreviene un desequilibrio en la composición de la microbiota vaginal a predominio de los lactobacilos, ocurre la disbiosis, que se produce como resultado de la proliferación de microorganismos que viven normalmente, en forma saprófita, en el micro-ecosistema vaginal. Al disminuir los lactobacilos y los mecanismos protectores, se favorece el crecimiento de dichos microorganismos (bacterias oportunistas, hongos, parásitos y virus) y así, el surgimiento de los procesos infecciosos e inflamatorios o cervico-vaginitis (Mora S. 2019).

Ciertos factores de riesgo favorecen el desequilibrio de la microbiota vaginal y, por tanto, la colonización de los microorganismos asociados a infecciones de transmisión sexual, entre ellos actividad sexual, raza o grupo étnico, edad y fisiología hormonal y estilo de vida dentro de los que se incluye las prácticas locales y sistémicas. En consecuencia, la combinación de esos factores favorecen la disbiosis y, por ende, la colonización de varios patógenos como *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Cándida sp*, virus del herpes simple, virus papiloma humano, generando un estado inflamatorio sostenido y además, perdiéndose la continuidad del epitelio vaginal, lo que favorece específicamente la infección por *HPV* oncogénico, el desarrollo de lesiones pre-malignas de alto grado y, finalmente, el cáncer invasor de cuello uterino (Kwasniewski y cols 2018, Mora S. 2019).

La consulta ginecológica tiene como principal objetivo la detección temprana de *SIL* y por tanto de cáncer de cuello uterino, lo cual se realiza mediante el análisis citológico y la colposcopia, siendo confirmada la lesión mediante la biopsia o estudio histopatológico. Además, durante esta consulta es posible realizar cualquier otro tipo de diagnóstico de enfermedad genital, entre las cuales estarían frecuentemente, las cervico-vaginitis.

La citología de cuello uterino es la herramienta utilizada actualmente para la pesquisa de cáncer y sus lesiones pre-malignas, conocidas citológicamente con el término de Lesión Intraepitelial Escamosa (*SIL*, siglas en inglés) o histopatológicamente como Neoplasia Intraepitelial Cervical (*CIN*, siglas en inglés), mediante el análisis cito-morfológico de las células epiteliales. Además, el frotis citológico teñido con la técnica de Papanicolaou permite realizar una valoración microbiológica rápida y presuntiva, a fin de detectar organismos patógenos que estén causando sintomatología a la paciente (Nayar y Wilbur 2015).

La colposcopia es un examen visual ampliado del cuello uterino, para ayudar en el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa (*SIL*). Las claves del examen colposcópico son: 1) la observación de las características del epitelio

de cuello uterino y 2) la aplicación de solución salina normal, ácido acético diluido al 3-5% y solución yodada al 10%, en pasos sucesivos. Los resultados del examen visual, positivo para estas pruebas, permiten detectar *CIN* subyacente de alto grado y cáncer invasivo, así como procesos benignos como las infecciones genitales (Sellors y Sankaranarayanan 2003).

La aplicación de solución salina fisiológica permite estudiar minuciosamente la arquitectura vascular subepitelial. Mientras que, el efecto del ácido acético, va a depender de la cantidad de proteínas nucleares, así como, de citoqueratinas presentes en el epitelio y la presencia de un gran número de células displásicas en las capas superficiales del epitelio, que reflejara un cambio de color en las zonas donde se encuentre alguna alteración del epitelio. Las zonas de *CIN* experimentan una coagulación máxima debido a su mayor contenido de proteínas nucleares e impiden el paso de la luz a través del epitelio. Como resultado, el patrón vascular subepitelial queda oculto y se vuelve difícil de ver, al tiempo que el epitelio toma un color blanco: epitelio aceto-blanco y produce un notable efecto, en comparación con el color rosado normal de la mucosa cervical (Sellors y Sankaranarayanan 2003).

En la prueba de Schiller, el yodo es glucófilico, por tanto la aplicación de la solución yodada da lugar a la captación de yodo por los epitelios que contienen glucógeno. Así pues, el epitelio escamoso normal, que sí contiene glucógeno, se tiñe de color castaño caoba o negro tras la lugolización. Las zonas de *CIN* y de cáncer invasor no captan el yodo (ya que carecen de glucógeno) y se observan como zonas gruesas, de color amarillo mostaza o azafrán o leucoplasia. Los condilomas pueden no teñirse con yodo o, en ocasiones, teñirse de manera parcial: zonas yodo-negativas de contornos netos o difusos. Por lo que se recomienda la aplicación sistemática de solución de yodada en la práctica colposcópica, ya que puede ayudar a identificar las lesiones que se pasaron por alto, durante el examen con solución salina y con ácido acético. Así como delimitar la extensión anatómica de las zonas con mucha mayor precisión, lo cual facilitará el tratamiento (Sellors y Sankaranarayanan 2003).

Las infecciones cervico-vaginales, resultado de la colonización vaginal por bacterias, hongos, virus o parásitos son causa frecuente de consulta ginecológica. Por lo general, éstas se manifiestan con un flujo vaginal alterado o leucorrea, que puede ser de mal olor. Además puede manifestar otros síntomas como prurito, irritación vulvo-vaginal, disuria o dispareunia, dependiendo del tipo de infección (Guillén y cols 2003). La leucorrea se define como una secreción irritante, pruriginosa, abundante, de mal olor, de color verde o amarillo que indica infección vaginal, cervical o uterina, la misma suele ser la causa más frecuente en la consulta ginecológica. La leucorrea se clasifica en fisiológica y patológica. La primera, por lo general es inolora, no hay otros síntomas o signos asociados y al realizar el examen al fresco de la secreción vaginal no se observan leucocitos ni organismos patógenos como bacterias, hongos o parásitos. Por el contrario, la leucorrea patológica es abundante (signo más frecuente), de color variable, con olor y además la paciente presenta signos o síntomas como prurito vulvar, escozor, irritación, dispareunia, dolor pélvico, polaquiuria, disuria, etc. El examen al fresco refleja presencia de leucocitos, esporas e hifas de hongos, tricomonas o cocobacilos. Los problemas ginecológicos generan un impacto negativo en la reproducción de la mujer, en la salud mental, en la vida sexual, en el trabajo y actividad física así como de planificación familiar (López-Olmos 2012).

En cuanto a la prevalencia de los procesos infecciosos o inflamatorios, Guillén y cols 2003, indicaron que las bacterias son los microorganismos que infectan con mayor frecuencia el tracto genital bajo. Siendo éstas las responsables de producir una inflamación llamada vaginitis bacteriana. En este estudio citológico se encontró que 397 (77,53%) de las pacientes presentaron proceso infeccioso, 54 (10,54%) fueron consideradas normales y el resto, 61 (11,91%) presentaron otra patología no infecciosa. 143/397 casos (36,02%) correspondieron a vaginitis bacteriana, seguido de 95 casos (23,92%) de vulvovaginitis micótica y tricomoníasis, 87 casos (21,91%), como los procesos más frecuentes. Estos procesos infecciosos se presentaron con mayor frecuencia entre los 26 y 45 años de edad.

Así mismo Marrazo y Martin 2007, señalan que las infecciones cervico-vaginales son una entidad bastante frecuente con prevalencia tan elevadas como del 20 al 40% en mujeres que acuden a consultas de infecciones de transmisión sexual. La vaginosis bacteriana se encontró en un 63,15% de los casos estudiados y Chlamydia trachomatis presenta una prevalencia que varía del de 10 a 50%. Mientras que Muñoz y cols 2018 en su estudio en donde implementaron métodos más precisos de diagnóstico como estudio microbiológico encontraron en pacientes que acuden a consulta ginecológica que la prevalencia de vaginosis bacteriana fue de 4,9%, vulvovaginitis candidiasica 17,2% y tricomoniasis 1,2%. De tal manera que la frecuencia varía de acuerdo a la población en estudio, métodos utilizados para el diagnóstico factores de riesgo asociados al huésped como la edad, estado hormonal, localización geográfica, entre otros

El sistema Bethesda 2014 es la clasificación utilizada actualmente para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino. Entre sus pautas se incluyen la adecuación de la muestra celular, la categorización general y la interpretación o resultados citológicos, además de una recomendación que es opcional (Nayar y Wilbur 2015), como se esquematiza en la **Tabla N°I**.

### **Tabla N° I.** Esquema del Sistema Bethesda 2015 para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino.

#### **TIPO DE MUESTRA:**

Indicar si es frotis convencional (Papanicolaou), en base líquida (Pap test) u otro (especificar).

#### **ADECUACIÓN DE LA MUESTRA:**

**1. Satisfactoria:** describir la presencia o ausencia de componente endocervical o de la ZT y cualquier otro elemento limitante: obscurecimiento por sangre, inflamación, etc.

**2. Insatisfactoria:** especificar el motivo: Muestra rechaza/ no procesada por...; Muestra procesada y examinada pero no informada por...

#### **CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional):**

1. Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad.

2. Otro.

3. Anormalidades en Células Epiteliales Escamosas o Glandulares.

#### **INTERPRETACIÓN / RESULTADO:**

**1. Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad: cuando no existe ninguna evidencia morfológica de neoplasia.**

Incluye las células escamosas y glandulares normales y los elementos no epiteliales acordes con la edad e historia menstrual, así como la presencia de organismos patógenos y otros hallazgos no neoplásicos.

##### **1.1 ORGANISMOS:**

- *Trichomonas vaginales*
- Organismos fúngicos consistentes con *Cándida sp.*
- Cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.
- Bacterias morfológicamente consistentes con *Actinomyces spp.*
- Cambios celulares consistentes con infección por *Virus del herpes simple tipo2.*
- Cambios celulares consistentes con infección por *Cytomegalovirus.*

## 1.2 HALLAZGOS NO NEOPLÁSICOS:

### 1.2.1 VARIACIONES CELULARES NO NEOPLÁSICAS:

- Metaplasia escamosa.
- Cambios queratóticos (hiper y paraqueratosis)
- Metaplasia tubal
- Atrofia
- Cambios asociados a Embarazo.

### 1.2.2 CAMBIOS CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS A:

- Inflamación (incluye la reparación típica)
- Cervicitis folicular
- Radiación
- Dispositivo intrauterino (DIU).

### 1.2.3 CÉLULAS GLANDULARES EN MUJERES POST-HISTERECTOMIZADAS.

2. **Otro:** presencia de células endometriales en una mujer  $\geq 45$  años, morfológicamente normales.

## 3. Anormalidades en Células Epiteliales: ver Interpretación/Resultado (especificar si es en células Escamosas o en Glandulares).

### 3.1 EN CÉLULAS ESCAMOSAS:

#### 3.1.1 CÉLULAS ESCAMOSAS CON ATÍPIAS:

- De significado indeterminado (*ASC-US*).
- Que no excluyen una lesión Intraepitelial de alto grado (*ASC-H*).

#### 3.1.2 LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA (*SIL / LIE*):

- de bajo grado (*LSIL / LIEBG*): incluye la infección por HPV y la displasia leve o *NIC1*.
- de alto grado (*HSIL / LIEAG*): incluye la displasia moderada/*NIC2* y la displasia severa/*NIC3-Carcinoma in situ*). **Indicar si se sospecha de invasión.**

#### 3.1.3 Carcinoma de células escamosas o Carcinoma Epidermoide.

### 3.2 EN CÉLULAS GLANDULARES:

3.2.1 Células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas (indeterminadas (*NOS*) o especificar en comentarios).

3.2.2 Células endocervicales o glandulares con atipias a favor neoplasia.

3.2.3 Adenocarcinoma endocervical *in situ*.

3.2.4 Adenocarcinoma endocervical invasor (incluye endometrial, extrauterino, indeterminado (*NOS*)).

3.3 OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: especificar.

**PRUEBAS AUXILIARES:** Proporcionar una descripción breve del método utilizado.

**INTERPRETACIÓN CITOLÓGICA ASISTIDA CON REVISIÓN AUTOMATIZADA:** informar si la muestra fue examinada con un equipo automatizado. Especificar

**NOTAS EDUCATIVAS O SUGERENCIAS (opcional):** las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicación reciente).

## MARCO TEÓRICO.

El cuello uterino y la vagina de la mujer sana esta colonizado por una gran variedad de organismos, cuyo papel fundamental es mantener la salud genital. El tipo de organismos que forman parte de la microbiota vaginal, depende de condiciones ambientales y factores propios de la mujer. Esta microbiota está conformada predominantemente por lactobacilos, de los cuales se han identificado más de 20 especies, en su mayoría, productoras de ácido láctico, incluidas entre las más conocidas: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* y *Lactobacillus jensenii*. El ácido láctico es el producto de la degradación del glucógeno soluble presente en el citoplasma de las células epiteliales que recubren el exocérvix y la pared vaginal. El ácido láctico, a su vez, se considera un componente del sistema inmunológico, que potencia la producción celular de citocinas pro-inflamatorias y la respuesta inmune humoral (Kwasniewski y cols 2018).

En la vagina normal, los lactobacilos ejercen una función biológica protectora, principalmente a través de 4 mecanismos potenciales:

1. Evitando que bacterias patógenas se adhieran al epitelio; los lactobacilos durante la degradación de glucógeno se adhieren a la mucosa vaginal, ocupando estos espacios y por tanto evitan la agregación de dichas bacterias mediante la formación de bio-películas (*biofilms*).
2. Producción de ácido láctico y peróxido de hidrógeno, mediante la descomposición enzimática del glucógeno soluble, para mantener el ambiente vaginal ácido y en aerobiosis, inhibiendo el crecimiento y resistiendo a la invasión de microorganismos patógenas.
3. Secreción de varios metabolitos como bacteriocinas, óxido nítrico, entre otros, para la eliminación de los microorganismos patógenos.
4. Activación del sistema inmunológico ya que los lactobacilos promueven/modulan la inmunidad celular y humoral y aumentan la

proliferación y diferenciación de células derivadas del timo o células T, según resumen Yang y cols 2018.

El mecanismo de acidificación vaginal se genera gracias a la regulación ejercida por el eje endocrino hipotálamo-hipófisis-ovarios, el cual crea una respuesta de segregación, regulada por estrógenos y progesterona, produciendo la acumulación de glucógeno soluble en las células intermedias del epitelio vaginal. Los lactobacilos degradan enzimáticamente este glucógeno hasta ácido láctico y peróxido de hidrógeno, proceso que se manifiesta citológicamente como citólisis, cuadro citológico compuesto por: lactobacilos, núcleos sueltos de células intermedias desprovistos de citoplasma, restos celulares y células escamosas intermedias bien preservadas. Si esta condición se prolonga, puede provocar una acidez vaginal excesiva y la intensa lisis citoplasmática de los citoplasmas celulares, dando origen a una condición llamada vaginosis citolítica, que causa molestias a la paciente, muy semejantes a la candidiásis vulvo-vaginal (Guevara y cols 2011).

El desequilibrio en la composición y proporción del microbioma vaginal normal o disbiosis, genera la proliferación de organismos que actúan como oportunistas (ya sea que formen parte de la microbiota o que fueran adquiridos por vía sexual), produciendo infecciones cervico-vaginales (Mora S. 2019).

Existen una serie de factores que influyen en la variación de la microbiota vaginal, tales como la actividad sexual, raza o grupo étnico, edad y fisiología hormonal además del estilo de vida, los cuales pueden favorecer a la disbiosis y, por tanto, el establecimiento de infecciones cervico-vaginales. Así como ciertas complicaciones, que de no ser tratadas de manera oportuna, pueden traer consecuencias como parto pre-término, infecciones maternas o neonatales, enfermedad pélvica inflamatoria e infección por virus de inmunodeficiencia humana *HIV* (Mora S. 2019).

El diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado son fundamentales en la prevención de infecciones genitales y por tanto de otras patologías que pueden poner en peligro tanto la evolución del embarazo como la fertilidad futura de la

mujer en edad reproductiva. Es por ello, que los métodos diagnósticos van desde simples pruebas realizadas durante la consulta ginecológica como: determinación del pH vaginal, prueba de aminas, examen al fresco de la secreción vaginal, la citología, colposcopia y estudio histológico o biopsia, hasta las más sofisticadas pruebas de laboratorio que incluyen inmunología, detección de anticuerpos específicos, métodos microbiológicos entre otros (Ozal N. 2019).

La citología de cuello uterino es utilizada como método de pesquisa para la detección precoz del cáncer invasor de cuello uterino y sus lesiones precursoras, conocidas como Lesión Intraepitelial Escamosa (*SIL*), la cual se clasifica como de bajo grado (incluye la infección por virus papiloma humano (HPV) y la CIN 1) o de alto grado (incluye CIN2 y CIN 3/Carcinoma *in situ*) (Nayar y Wilbur 2015).

El Sistema Bethesda 2014 es la clasificación utilizada actualmente para el informe de los hallazgos citológicos del cuello uterino. Entre sus pautas incluye la adecuación de la muestra celular, la categorización general y la interpretación o resultados citológicos, además de una recomendación, que es opcional (Nayar y Wilbur 2015). En la **Tabla N° I** se resume dicho sistema de clasificación.

Una muestra adecuada para estudio citológico de cuello uterino debe estar acompañada de la solicitud del examen citológico con suficiente información clínica, debe ser técnicamente aceptable: bien rotulada, con material celular correctamente extendido y buena fijación, así mismo, debe contener células escamosas del exocérnix y glandulares endocervicales del endocérnix y/o de la zona de transformación (células metaplásicas), bien preservadas y visualizadas, según las pautas del Sistema Bethesda (Nayar y Wilbur 2015).

La categorización general del Sistema Bethesda Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad incluye las citologías cervicales con células epiteliales escamosas y glandulares morfológicamente normales, sin evidencia de neoplasia, junto con los elementos no epiteliales acordes con la edad e

historia menstrual, también incluye a los organismos patógenos causantes de cervico-vaginitis y a los hallazgos no neoplásicos (Nayar y Wilbur 2015). En tanto que, la categorización general del Sistema Bethesda Anormalidades en células epiteliales escamosas y glandulares, incluye los casos con atipias celulares, lesión pre-maligna intraepitelial y cáncer invasor (Nayar y Wilbur 2015).

Las recomendaciones son opcionales, ya que depende de la necesidad de realizarlas, de acuerdo a la información clínica aportada y a los hallazgos citológicos, sin intentar dirigir el manejo clínico de la paciente (Nayar y Wilbur 2015).

La citología cervical tiene una especificidad relativamente alta para la detección de la mayoría de los microorganismos, por lo que la información de su presencia es útil para alertar a los médicos acerca de la posibilidad de un diagnóstico diferente, sin embargo es importante esclarecer este hallazgo con pruebas confirmatorias (Nayar y Wilbur 2015).

A continuación serán resumidos, con los detalles citológicos más característicos, los cuadros citológicos relacionados con cada uno de los organismos patógenos causantes de cervico-vaginitis y establecidos por el Sistema Bethesda 2014, que pueden ser sugeridos después del análisis citológico (ver **Tabla N°I**). Es posible encontrarlos de forma individual, como un cuadro citológico sugestivo, en asociación con otros organismos patógenos (infección mixta) o no patógenos (lactobacilos).

#### **1) *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*)**

- Organismo en forma de trofozoito, cianófilo, redondeado, ovalado o piriforme que presenta un área de  $15\mu\text{m}^2$  a  $30\mu\text{m}^2$ .
- El núcleo es pálido vesicular y de ubicación excéntrica.
- A menudo presenta gránulos citoplasmáticos eosinófilos.
- A veces se visualizan los flagelos.
- Puede hallarse *Leptothrix* asociado a *T. vaginalis*.

- En ocasiones, podemos sólo observar los cambios sugestivos de infección tricomoníásica están representados por: células escamosas maduras con halos perinucleares, seudoeosinófilia e imágenes en perdigón (células epiteliales cubiertas de leucocitos PMN).

## 2). Organismos fúngicos consistentes con *Cándida sp.*

- Formas levaduriformes (3µm a 7µm) o pseudohifas; las mismas pueden tener bastante longitud y abarcar muchas células, son de eosinófilas hasta gris amarronado en la tinción de Papanicolaou.
- Las pseudohifas, formadas por la extensión citoplasmática de formas levaduriformes, carecen de verdaderos tabiques, pero presenta constricciones en su trayecto que indica la formación de nuevas células.
- Con frecuencia se observan nuevos fragmentos de leucocitos y formación de aglomerados de células epiteliales escamosas “engarzadas” por las pseudohifas.

La *Cándida (Torulopsis) glabrata* presenta pequeñas formas levaduriformes, redondeadas y uniformes, rodeadas por halos claros con la tinción de Papanicolaou. A diferencia de otras especies de *Cándida*, no forma pseudohifas in vivo ni en cultivo (Nayar y Wilbur 2015).

## 3). Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.

- Cada célula escamosa está cubierta por una capa de cocobacilos que ocultan la membrana celular y que forma las denominadas “clue cells”. La abundancia de las células inflamatorias indica una vaginitis más que una vaginosis; es evidente la ausencia de lactobacilos.

El predominio de cocobacilos representa un cambio de la flora vaginal, que consta de un proceso polimicrobiano de varios tipos de bacterias anaeróbicas estrictas y facultativas, entre ellas *Gardnerella vaginalis*, *Peptotryptococcus*, *Bacteroides* y *Mobiluncus*. Este cambio de la flora, este acompañado o no de *clue cells*. La presencia de cocobacilos y la

ausencia de lactobacilos, se correlaciona con los extendidos de secreciones vaginales sometidas a tinción de Gram, y en el contexto clínico adecuado éste hallazgo sugiere el diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana. La vaginosis bacteriana se ha asociado a enfermedad inflamatoria pelviana, parto prematuro, infecciones post-quirúrgicas y citología cervical anómala (Nayar y Wilbur 2015).

#### **4). Bacterias de características morfológicas compatibles con *Actinomyces spp.***

- Con bajo aumento, se pueden reconocer ovillos de microorganismos filamentosos, a menudo con ramificaciones de ángulos agudos, como grupos de “bolas de algodón”. A veces, los filamentos tienen una distribución radical o un aspecto irregular de “madeja de lana”.
- Se pueden identificar masas de leucocitos adheridos a microcolonias del patógeno con filamentos engrosados o “en clava” en la periferia.
- A menudo se observa una reacción inflamatoria aguda con leucocitos polimorfonucleares.

La presencia de especies de *Actinomyces spp.*, en la citología cervical, está asociada a la presencia de un dispositivo intrauterino (DIU), (hasta en el 25% de las pacientes portadoras de DIU se observan *Actinomyces spp.*) y, a su vez, la presencia del mismo, también puede estar asociada a endometritis crónica. La presencia de signos clínicos y de *Actinomyces* puede indicar al ginecólogo que se trata de una infección actinomicótica importante (Nayar y Wilbur 2015).

#### **5). Cambios celulares compatibles con el Virus del Herpes Simple.**

- Los núcleos tienen aspecto de “vidrio esmerilado” debido a la presencia de partículas virales intranucleares y al realce de la membrana nuclear causado por marginación periférica de la cromatina.
- En algunos casos se hallan densas inclusiones intranucleares eosinófilas (de Cowdry) rodeadas por un halo o zona clara, que pueden

observarse tanto en los casos de infección primaria como en los de infección recurrente.

- Es característico hallar grandes células epiteliales multinucleadas con núcleos moldeados, aunque no siempre están presentes; es probable que se observen únicamente células mononucleadas con las características nucleares ya descritas.

El efecto citopático por el virus de herpes se caracteriza por: multinucleación, moldeado y marginación de la cromatina. El hallazgo de células multinucleadas tiene un diagnóstico diferencial limitado, que incluye células endocervicales multinucleadas, histiocitos multinucleados y células sincitiotrofoblásticas. La infección por herpes se distingue de estos diagnósticos por las inclusiones intranucleares en vidrio esmerilado (hialinas) (Nayar y Wilbur 2015).

## **6). Cambios celulares compatibles con *Cytomegalovirus*.**

Criterios citológicos:

- Agrandamiento celular y nuclear.
- Grandes inclusiones virales intranucleares eosinófilas con un halo prominente.
- También puede haber pequeñas inclusiones citoplasmáticas basófilas.

El efecto citopático por citomegalovirus (CMV), afecta principalmente a las células glandulares endocervicales, pero, también puede observarse en las células estromales y, con mayor frecuencia, en personas inmunodeprimidas. A diferencia del efecto por el virus del herpes, el del CMV, puede presentar inclusiones virales citoplasmáticas además de las nucleares (Nayar y Wilbur 2015).

En resumen, el Sistema Bethesda 2014 establece claramente los criterios cito-morfológicos para identificar e informar la presencia de algunos organismos patógenos, que pudieran estar causando infección y respuesta inflamatoria. Es posible encontrarlos de forma individual o como infección mixta.

Aunado a lo anterior, el Sistema Bethesda 2014 establece el informe, aunque opcional, de hallazgos no neoplásicos, reversibles, al desaparecer la causa que los indujo, los cuales representan a un amplio espectro de cambios citológicos reactivos benignos, cuya causa puede ser variable, como pueden ser infección e inflamación, reparación y alteraciones hormonales, entre otros. Entre los hallazgos no neoplásicos se incluyen (ver **Tabla N°1**):

- las variaciones celulares no neoplásicas,
- los cambios celulares reactivos asociados a diferentes situaciones y
- la presencia de células glandulares en pacientes post-histerectomizadas.

El informe de los hallazgos no neoplásicos tiene como finalidad, entre otros, averiguar si los mismos son de carácter benigno o si son manifestaciones leves o borderlin de un proceso displásico. Para ello, es importante el control post-tratamiento para reevaluar el cuadro citológico y, así, confirmar que los cambios estaban asociados a una entidad específica o por el contrario, si persisten y deben ser investigados.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **A. VARIACIONES CELULARES NO NEOPLÁSICAS.**

### **1). Metaplásia escamosa.**

Consiste en el reemplazo de un tipo de epitelio (en este caso endocervical) por otro escamoso como mecanismo de protección. En la metaplásia, los estímulos como infección, inflamación u otros tipos de traumatismo, causan una alteración de la vía de desarrollo de las nuevas células que reemplazan las que se pierden por desgaste. Ahora bien, son indicadores de metaplásia escamosa benigna, una relación N:C inferior a 50%, el contorno nuclear liso y la distribución uniforme de la cromatina.

- Células escamosas metaplásicas que presentan diferenciación citoplasmática variable, que abarca desde células parabasales inmaduras hasta células con aspecto similar al de las células

superficiales o intermedias maduras. La superficie media del núcleo es mayor que la del núcleo de las células intermedias y similar a la del núcleo de las células parabasales ( $50 \mu\text{m}^2$ ) (Nayar y Wilbur 2015).

## 2). Cambios celulares queratóticos.

Se producen como un fenómeno reactivo de protección o, bien, asociados a cambios celulares reactivos (no neoplásicos); secundarios al virus del papiloma humano (*HPV*). Ambos procesos, generan la hipermaduración del epitelio escamoso original, que se asemeja mucho al aspecto normal de la piel. Tras la transformación metaplásica, el traumatismo continuo, puede dar lugar a la formación de gránulos citoplasmáticos de queratohialina. Para describir los cambios queratóticos se emplean los siguientes términos:

- **Paraqueratosis típica.**
  - Células escamosas superficiales diminutas con citoplasma eosinófilo o anaranjado denso.
  - Las células pueden aparecer aisladas, en láminas o en remolinos; pueden tener forma redondeada, ovalada, poligonal o ser fusiformes.
  - Los núcleos son pequeños (área de la sección transversal de aproximadamente  $10\mu\text{m}^2$ ) y densos (picnóticos).
  - Si se observan cambios nucleares atípicos, debe considerarse que la interpretación del hallazgo, puede ser “células escamosas atípicas” (*ASC-US/o ASC-H*) o *SIL*. Pero, si los núcleos son redondeados, regulares y se asemejan a los núcleos vecinos, no se justifica calificar el hallazgo de anomalía (Nayar y Wilbur 2015).
- 
- **Hiperqueratosis.**
  - Células escamosas poligonales maduras, que tienen como única anomalía la ausencia de núcleo –pueden observarse espacios vacíos o “núcleos fantasmas”-; a menudo están asociadas a células escamosas maduras con gránulos de queratohialina (Nayar y Wilbur 2015).

### **3). Metaplásia tubárica.**

Fenómeno metaplásico, por el que el epitelio endocervical normal, es sustituido por un epitelio similar al que tapiza la luz de la trompa de Falopio. Este epitelio metaplásico contiene varios tipos de células (células ciliadas, secretoras y caliciformes). La metaplásia tubaria, se observa con frecuencia en la porción superior del canal endocervical y en la mucosa del istmo. Y, es considerado uno de los procesos benignos que más frecuentemente se confunde, con neoplasia o atipia endocervical. Debido a la presencia frecuente de núcleos agrandados, agrupados y estratificación nuclear.

- Células cilíndricas endocervicales ciliadas que pueden observarse en grupos pequeños o como grupos densos pseudoestratificados.
- Los núcleos son de redondeados a ovalados y pueden estar agrandados, ser pleomorfos y, a menudo, hipercromáticos.
- Se observa distribución uniforme de la cromatina y los nucléolos no suelen ser visibles.
- La relación N:C puede ser alta.
- El citoplasma puede presentar vacuolas aisladas o cambios de células calciformes.
- Es característica la presencia de cilios o barras terminales, pero el hallazgo de células ciliadas aisladas no es suficiente.
- Puede observarse mitosis (Nayar y Wilbur 2015).

### **4). Atrofia.**

La atrofia, es un fenómeno normal de hipoestrogenismo que da lugar a adelgazamiento del epitelio; el epitelio atrófico está compuesto solo por células basales y parabasales inmaduras. Los cambios atróficos son provocados por la menor estimulación hormonal de los tejidos epiteliales. El grado de cambio atrófico, es por lo tanto muy variable y refleja los diferentes niveles hormonales que pueden estar presentes. Se pueden observar tres patrones morfológicos: predominio de las células intermedias, células parabasales o atrofia extrema (vaginitis atrófica), presente en las muestras de mujeres posmenopáusicas. Estas diferencias pueden reflejar diferentes fuentes endógenas de estrógenos

o la presencia de sustancias estrogénicas exógenas. Los cambios “atróficos” también pueden observarse durante semanas después del parto y en otras situaciones en las que disminuyen las concentraciones de estrógenos y progesteronas.

- Monocapas delgadas de células de tipo parabasal con polaridad nuclear conservada y poca superposición nuclear en cada plano focal.
- Pueden predominar las células parasales dispersas.
- Puede observarse agrandamiento nuclear generalizado y leve aumento de la relación N:C.
- Las células intermedias suelen ser normocromáticas, pero las parabasales pueden presentar hiperchromasia leve y con frecuencia tienen núcleos más elongados.
- Se observa distribución uniforme de la cromatina, y el contorno nuclear es regular.
- La autólisis puede dar lugar a la presencia de núcleos desnudos.
- En casos de atrofia extrema (vaginitis atrófica), puede observarse un abundante exudado inflamatorio y un fondo granular basófilo que se asemeja a diátesis tumoral.
- Las acumulaciones globulares de material basófilo amorfo (“burbujas azules”) corresponden a degeneración de células parabasales o mucosidad espesa.
- Puede observarse degeneración de células parabasales anaranjadas o eosinófilas con núcleos picnóticos, que se asemejan a células “paraqueratósicas” (“seudoparaqueratosis”).
- También pueden visualizarse histiocitos de diferente tamaño y forma que contienen múltiples núcleos de redondeados a epitelioides y citoplasma espumoso o denso (Nayar y Wilbur 2015).

##### **5). Cambios celulares asociados a Embarazo.**

Durante el embarazo, se pueden identificar en los extendidos citológicos cervicales, diferentes cambios celulares epiteliales y no epiteliales.

➤ **Cambios hormonales.**

La alteración de la estimulación hormonal durante el embarazo, puede llevar a la maduración incompleta del epitelio escamoso, dando lugar a un patrón dominante de las células intermedias. Por lo que, es frecuente que éstas presenten un aspecto particular de “bote” (reciben el nombre de células “naviculares”) y abundancia de glucógeno. Cuando se prolonga la secreción de progesterona (como ocurre durante el embarazo), las células naviculares presentan bordes muy gruesos y forman grupos densos.

- Células intermedias con forma de bote.
- Citoplasma abundante basófilo o claro con abundante glucógeno.
- Los núcleos son vesiculares y presentan una estructura cromática delicada (Nayar y Wilbur 2015).

➤ **Decidua.**

Durante el embarazo y el puerperio se observa la presencia de células deciduales. Éstas, provienen del estroma endometrial o endocervical estimulado hormonalmente.

- Las células aparecen aisladas y rara vez en grupos pequeños.
- El citoplasma abundante, granular y finamente vacuolado y pueden observarse prolongaciones citoplasmáticas.
- Los núcleos tienen un área de  $35 \mu\text{m}^2$  a  $50 \mu\text{m}^2$  y pueden ser lobulados; puede haber multinucleación.
- La cromatina, fina y de distribución uniforme, es normocromática o hipercromática.
- Las membranas nucleares suelen ser lisas.
- Los nucléolos habitualmente son prominentes y basófilos (Nayar y Wilbur 2015).

➤ **Citotrofoblasto**

Las células citotrofoblásticas son de origen placentario y se observan al final del embarazo y durante el puerperio. Rara vez se observan meses después del parto. Puede semejarse a pequeñas células endometriales o metaplásicas escamosas, así como, a células de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

- Por lo general, aparecen células aisladas, y a veces en grupos pequeños.
- Las células son pequeñas con núcleos agrandados, relación N:C alta e hiper cromasia. La distribución de la cromatina es uniforme.
- El citoplasma es escaso y pueden contener vacuolas prominentes.
- El fondo con frecuencia es muy inflamatorio y a veces contiene abundantes hematíes (Nayar y Wilbur 2015).

#### ➤ **Sincitotrofoblasto**

Las células sincitotrofoblásticas se originan a partir de la fusión de células citotrofoblásticas. En las muestras citológicas cervicales pueden identificarse al final del embarazo y durante e puerperio. Rara vez meses después del parto.

- Células grandes multinucleadas que contienen hasta 50 núcleos o más.
- Los núcleos son normocromáticos y la distribución de la cromatina es uniforme, pero a menudo el contorno nuclear es irregular.
- Se observa estrechamiento de citoplasma granular en un extremo de la célula (Nayar y Wilbur 2015).

#### ➤ **Reacción de Arias-Stella**

Es un proceso benigno que afecta a las células epiteliales glandulares (endocervicales o endometriales) y, que está asociado al

embarazo; se presenta, en ocasiones, en mujeres no embarazadas que reciben estimulación hormonal.

- Células glandulares, aisladas o en grupos.
- Cantidad variable de citoplasma, que puede ser vacuolado.
- Relación N:C variable, pero a menudo alta.
- Los núcleos son grandes, hipercromáticos, con contorno irregular (indentaciones y seudoinclusiones), y, la cromatina es granular y borrosa.
- Múltiples nucléolos prominentes.
- El fondo habitualmente es inflamatorio y con frecuencia se observa leucofagocitosis (Nayar y Wilbur 2015).

Las células del epitelio vaginal, frente a ciertos estímulos, pueden presentar cambios morfológicos a nivel nuclear y citoplasmático. Estos cambios, llamados cambios celulares reactivos, son de carácter benigno y ocurren en respuesta a una determinada situación. Una vez que esta situación que lo indujo desaparece, también los cambios celulares desaparecen y las células vuelven a su apariencia normal, por lo que se consideran cambios reversibles. De tal manera que desaparecen con un tratamiento adecuado y se recomienda observación citológica periódica. Los cambios celulares reactivos o reparativos se clasifican en:

## **B. CAMBIOS CELULARES REACTIVOS ASOCIADOS A:**

### **1). Inflamación (incluida la reparación típica).**

Los cambios reparativos (“reparación típica”) pueden afectar epitelio escamoso maduro, el escamoso metaplásico o el cilíndrico.

- Agrandamiento nuclear de grado variable.
- Los núcleos no suelen superponerse.

- Las células endocervicales pueden presentar un agrandamiento nuclear mayor.
- En ocasiones se pueden hallar células binucleadas y multinucleadas.
- El contorno de los núcleos es liso, redondeado y uniforme.
- Los núcleos pueden tener aspecto vesicular e hipocromático.
- Puede haber hiper cromasia leve, pero la estructura y la distribución de la cromatina son finamente granulares y uniformes.
- Puede haber nucléolos prominentes aislados o múltiples.
- Los límites citoplasmáticos están bien definidos.
- En el citoplasma se puede observar policromasia, vacuolización o halos perinucleares, pero no engrosamiento periférico.
- Células agrandadas, con frecuencia forman láminas cohesivas que se entrelazan en una estructura típica con aspecto del “cardumen” (Nayar y Wilbur 2015).

## **2). Cervicitis linfocítica (folicular)**

Es una forma de cervicitis crónica que genera la formación de folículos linfoides maduros en el subepitelio del cuello uterino.

- Población polimorfa de linfocitos con o sin macrófagos con cuerpos tingibles (Nayar y Wilbur 2015).

## **3). Radiación:**

Los efectos de la radiación ionizante pueden generar características citológicas que podrían confundirse con procesos preneoplásicos o neoplásicos.

- El tamaño de las células es mucho mayor, pero, no se observa un aumento marcado de la relación N:C.
- Pueden hallarse formas celulares anómalas
- Los núcleos pueden ser de distinto tamaño, y algunos grupos celulares contienen tanto núcleos agrandados como núcleos de tamaño normal.

- Es frecuente observar binucleación o multinucleación.
- Puede haber hiperchromasia nuclear leve.
- Los núcleos agrandados, pueden presentar cambios degenerativos, tales como: palidez nuclear, plegamiento o condensación de la cromatina y vacuolización nuclear.
- Si coexiste reparación, se puede observar nucléolos aislados o múltiples prominentes.
- Pueden observarse vacuolización citoplasmática o tinción citoplasmática policromática (bicolor, anfófila) y leucocitos polimorfonucleares intracitoplasmáticos (Nayar y Wilbur 2015).

#### 4). Uso del dispositivo intrauterino.

Los grupos de células glandulares reactivas, que se visualizan, a veces en las muestras citológicas de mujeres que tienen colocado un dispositivo intrauterino (DIU), pueden representar células cilíndricas endocervicales o endometriales exfoliativas a consecuencia de la irritación crónica provocada por el dispositivo.

- Las células glandulares pueden estar presentes aisladas o en grupos, generalmente de 5 a 15 células, en un fondo limpio.
- La cantidad de citoplasma es variable, y es frecuente que vacuolas voluminosas desplacen el núcleo y generen el aspecto de “anillo de sello”.
- En ocasiones puede haber células epiteliales con núcleo de mayor tamaño y una relación N:C alta.
- Puede haber degeneración nuclear con “plegamiento” de la cromatina o “fragmentación” nuclear.
- Los nucléolos pueden ser prominentes.
- En ocasiones, pueden hallarse calcificaciones con aspecto de cuerpos psammomatosos.
- En hasta el 25% de los casos, pueden observarse microorganismos con características morfológicas compatibles con *Actinomyces* (Nayar y Wilbur 2015).

### **C. CÉLULAS GLANDULARES EN MUJERES POST-HISTERECTOMIZADAS.**

En ciertas ocasiones, se pueden hallar células glandulares de aspecto benigno en las muestras citológicas cervicales de mujeres sometidas a histerectomía. Existen varios motivos que explican este fenómeno, a saber: existencia de restos glandulares adyacentes a la mucosa vaginal, formación de focos de adenosis tras un traumatismo, metaplasia mucinosa o caliciforme como reacción a la atrofia o prolapso de la trompa de Falopio remanente tras una histerectomía simple. Las células glandulares post-histerectomía, si no son atípicas, no tienen importancia clínica y el informe de este hallazgo es opcional dado que no modifica la conducta clínica.

- Células de tipo endocervical y aspecto benigno que no se pueden diferenciar de las endocervicales.
- Puede observarse metaplasia mucinosa o caliciforme.
- Las células redondeadas o cúbicas pueden asemejarse a células endometriales (Nayar y Wilbur 2015).

El reporte citológico de las variaciones celulares no neoplásicos así como los cambios celulares reactivos y la presencia de células glandulares en pacientes post-histerectomizadas, son de vital importancia ya que están asociados con traumatismo, presencia de cuerpos extraños, prácticas conductuales, o procesos infecciosos/inflamatorios que generan una respuesta protectora de carácter benigno por parte del epitelio ante la situación que lo indujo.

Por otro lado, el sistema Bethesda 2014 incluye bajo la categorización de anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares a las células de cuello uterino, con alteraciones morfológicas mayores que las observadas en los procesos inflamatorios y de reparación, pero insuficientes

para un diagnóstico definitivo de lesión intraepitelial escamosa o cáncer (Nayar y Wilbur 2015). La clasificación se esquematiza en la **Tabla N°I**.

## **ANORMALIDADES EN CELULAS EPITELIALES EN ESCAMOSAS Y GLANDULARES.**

Las anomalías en células epiteliales escamosas, abarcan el espectro de anomalías epiteliales cervicales no invasoras asociadas al virus de papiloma humano (*HPV*). Estas anomalías incluyen, desde cambios celulares asociados a infección transitoria por *HPV* (*ASC-US/LSIL*), hasta cambios que representan precursores de lesión de alto grado (*ASC-H/HSIL*) y carcinoma invasor de células escamosas. Se ha comprobado que el *HPV*, es el principal factor causal de casi todas las lesiones precursoras de carcinomas cervicales y carcinomas invasores. Empero, las infecciones transitorias, por lo general desaparecen al cabo de 1 o 2 años, en tanto que, las lesiones por *HPV* persistente, se asocian a mayor riesgo de presentar una lesión precursora de carcinoma (precancerosa) o carcinoma invasor (Nayar y Wilbur 2015).

1. **Células escamosas atípicas de significado indeterminado** (siglas en inglés: **ASC-US**): se refieren a cambios que sugieren una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (*LSIL*), pero no son insuficientes para llegar a una interpretación definitiva.

Criterios citológicos:

- Los núcleos, tienen aproximadamente entre dos veces y media y tres veces la superficie del núcleo de una célula escamosa intermedia normal (alrededor de  $35 \mu\text{m}^2$ ) o dos veces el tamaño del núcleo de una célula escamosa metaplásica (alrededor de  $50 \mu\text{m}^2$ ).
- Leve aumento de la relación N:C.
- Hiper Cromasía nuclear mínima e irregularidad de la distribución de la cromatina o de la forma nuclear.

- Anomalías nucleares asociadas a citoplasma anaranjado denso (paraqueratosis atípica), cambios citoplasmáticos que sugieren efecto citopático 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 (Nayar y Wilbur 2015).
- 2. Células escamosas atípicas donde no se puede descartar una lesión intraepitelial de alto grado (ASC-H):** se refiere a los cambios citológicos que sugieren una lesión intraepitelial de alto grado (*HSIL*). Estos casos se asocian a un valor predictivo positivo mayor para detectar una *HSIL* subyacente (*CIN2* o *CIN3*), que los clasificados como *ASC-US*.

Patrones morfológicos frecuentes clasificados como *ASC-H*

- Células pequeñas con relación N:C alta (Metaplasia inmadura atípica).  
Criterios citológicos:
  - Las células suelen estar aisladas o en grupos pequeños de menos de 10 células; en ocasiones, en las preparaciones convencionales, las células pueden observarse “en hilera” dentro de los filamentos de moco.
  - Las células tienen el mismo tamaño que las células metaplásicas y un núcleo que es aproximadamente entre una vez y media y dos veces y media más grande de lo normal.
  - La relación N:C puede ser similar a la de las células de *HSIL*.
  - Al considerar la posibilidad de interpretar el hallazgo como *ASC-H* o *HSIL*, los signos que sugieren *HSIL* son las anomalías nucleares, tales como: la hiper cromasia, la irregularidad de la cromatina y las formas nucleares anómalas con irregularidad focal.
- Disposición en lámina densa.

Criterios citológicos:

- Microbiopsia de células escamosas en lámina densa, que contienen núcleos que pueden presentar las características atípicas antes mencionadas, además de pérdida de polaridad o que pueden ser difíciles de visualizar. El hallazgo de citoplasma denso, forma celular poligonal y fragmentos con bordes lineales nítidos por lo general inclina la interpretación hacia la diferenciación escamosa más que hacia la glandular (endocervical) (Nayar y Wilbur 2015).

**3. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL):** se refiere a los cambios de las células escamosas asociados a la infección por virus de papiloma humano (HPV), que abarcan la displasia leve y neoplasia cervical intraepitelial grado uno (CIN 1).

Criterios citológicos:

- Las células aparecen aisladas en grupos o en láminas.
- Los cambios citológicos suelen estar limitados a las células escamosas que tienen citoplasma de células escamosas superficiales o intermedias “maduro”.
- Las células son en general grandes y tienen citoplasma “maduro” bastante abundante y bien definido.
- El agrandamiento nuclear es de más del triple de la superficie del núcleo de una célula intermedia normal, por lo que da lugar, a una relación N:C baja pero ligeramente aumentada.
- Los núcleos suelen ser hiper cromáticos, si bien pueden ser normocromáticos.
- Se observa variación del tamaño nuclear (anisonucleosis).
- La cromatina es de distribución uniforme y puede ser desde granular en grumos gruesos hasta condensada o densamente opaca.
- El contorno de la membrana nuclear es variable: de liso a muy irregular con escotaduras.

- Es frecuente observar binucleación o multinucleación.
  - Los nucléolos suelen estar ausentes o poco visibles.
  - Los halo perinucleares o koilocitosis, que se componen de una amplia zona perinuclear clara, bien delimitada, o un anillo periférico de citoplasma densamente teñido; constituyen un signo citopático viral característico pero no indispensable para la interpretación de LSIL.
  - Las células pueden presentar aumento de la queratinización y tener citoplasma eosinófilo denso con pocos signos de koilocitosis o ninguno.
  - Las células con koilocitosis o citoplasma anaranjado denso, también deben presentar anomalías nucleares, para que sean hallazgos diagnósticos de LSIL. La presencia de halos perinucleares o aclaramiento cuando no se observan anomalías nucleares no basta para la interpretación de LSIL (Nayar y Wilbur 2015).
- 4. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL):** abarca las lesiones de mayor importancia clínica incluyendo displasia moderada / neoplasia cervical intraepitelial de segundo grado (CIN 2) y displasia severa / neoplasia cervical intraepitelial de tercer grado (CIN 3).

Criterios citológicos:

- Las células de HSIL son más pequeñas y más inmaduras que las células de LSIL.
- Las células aparecen aisladas, en láminas o en agregados suedosinciciales.
- Los agregados sinciciales de células displásicas, pueden generar grupos hipercromáticos densos de células inmaduras, que siempre deben evaluarse minuciosamente para buscar anomalías nucleares.
- Si bien el tamaño general es variable, las células de HSIL suelen ser más pequeñas que las de LSIL. Las lesiones de mayor grado a menudo contienen células de tipo basal bastante pequeñas.

- El grado de agrandamiento nuclear es más variable que el observado en LSIL. Algunas células de HSIL tienen el mismo grado de agrandamiento nuclear que las de LSIL, pero el área citoplasmática es menor, por lo que aumenta considerablemente la relación N:C. Otras células tienen una relación N:C muy alta, pero el tamaño real del núcleo, puede ser considerablemente menor que el de los núcleos de las células de LSIL; a veces, puede ser incluso tan pequeño como el del núcleo de una célula intermedia normal.
  - La relación N:C es más alta en las células de HSIL que en las de LSIL.
  - Los núcleos suelen ser hipercromáticos, pero pueden ser normocromáticos o incluso hipocromáticos.
  - La cromatina suele ser laxa o granular en grumos gruesos y es de distribución uniforme.
  - El contorno de la membrana nuclear es bastante irregular y suele presentar indentaciones prominentes.
  - Por lo general, no se observan nucléolos, aunque a veces son visibles, sobre todo cuando la lesión de alto grado (HSIL), se extiende hacia los espacios de las glándulas endocervicales o en el contexto de cambios reactivos o reparativos.
  - El aspecto del citoplasma es variable y puede parecer “inmaduro”, con aspecto de encaje, claro y transparente o ser densamente metaplásico; en ocasiones el citoplasma es “maduro” y muy queratinizado (HSIL queratinizante) (Nayar y Wilbur 2015).
5. **Carcinoma de células escamosas:** según la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2014, se define como un tumor epitelial invasor formado por células escamosas que presentan distintos grados de diferenciación. En el Sistema Bethesda, no se subdivide el carcinoma de células

escamosas; no obstante, a los fines descriptivos, los carcinomas queratinizantes y no queratinizantes se tratan por separado.

### **5.1 Carcinoma escamoso queratinizante:**

Criterios citológicos:

- Se presenta predominantemente como células aisladas y, con menos frecuencia, en conglomerados.
- Es característica la variación considerable del tamaño y de la forma de células, y suelen hallarse células caudadas y fusiformes, que a menudo contienen citoplasma anaranjado denso.
- La superficie de los núcleos varía considerablemente, las membranas nucleares pueden ser irregulares y es frecuente hallar numerosos núcleos opacos densos.
- La configuración de la cromatina, cuando es reconocible, es granular en grumos gruesos y de distribución irregular con áreas claras.
- Es probable que se observen macronúcleolos, si bien, son menos frecuentes que en los carcinomas escamosos no queratinizantes.

### **5.2 Carcinoma escamoso no queratinizante:**

Criterios citológicos:

- Las células pueden estar aisladas o en agregados sinciciales y tener bordes celulares mal definidos.
- Las células pueden estar algo más pequeñas que las de muchas HSIL, pero presentan la mayoría de las características de HSIL.
- Los núcleos presentan distribución muy irregular de la cromatina aglutinada en grumos gruesos, con aclaramiento cromatínico.
- Los nucléolos pueden ser prominentes
- Con frecuencia se halla diátesis tumoral compuesta de restos necróticos y productos de degradación hemática.

Las anomalías en células epiteliales glandulares, según Sistema Bethesda 2014, se clasifican en: células endocervicales, endometriales o glandulares atípicas. Las células endometriales o glandulares atípicas a favor neoplasia, por último, el adenocarcinoma *in situ* y adenocarcinoma invasor (Nayar y Wilbur 2015).

Las células glandulares atípicas (AGC), deberían estar acompañadas de alguna descripción, que indique el origen de la estirpe celular (endocervical, endometrial); de lo contrario, se debe emplear el término genérico “glandulares”.

1. **Células Endocervicales atípicas:** son aquellas células que exceden los cambios reactivos o reparativos, pero, carecen de las características inequívocas de adenocarcinoma endocervical *in situ* o adenocarcinoma invasor.

#### **Células endocervicales atípicas: sin especificar (NOS)**

Criterios citológicos:

- Las células están dispuestas en láminas e hileras con cierto agrupamiento celular, superposición nuclear o pseudoestratificación.
- El agrandamiento nuclear, puede ir desde triplicar hasta quintuplicar la superficie del núcleo de una célula endocervical normal.
- Se observa cierto grado de variación del tamaño y de la forma celular.
- Se aprecia hiper cromasia nuclear leve.
- Se observa distribución irregular leve de la cromatina.
- Pueden hallarse nucléolos.
- Las figuras micóticas son infrecuentes.

- El citoplasma puede ser bastante abundante, pero, la relación entre el tamaño del núcleo y el del citoplasma (relación N:C) es alta.
- Con frecuencia se pueden reconocer los bordes celulares nítidos (Nayar y Wilbur 2015).

2. **Células endocervicales atípicas, sugestivas de neoplasia:** la morfología celular no basta cuantitativa ni cualitativamente para la interpretación de adenocarcinoma endocervical in situ, ni de adenocarcinoma invasor. Solo debe emplearse la interpretación “células endocervicales atípicas” cuando los hallazgos son suficientemente atípicos para suscitar la sospecha de neoplasia.

Criterios citológicos:

- Las células anómalas, están dispuestas en láminas e hileras, y se observa agrupamiento y superposición nuclear o pseudoestratificación.
- Grupos celulares de aspecto infrecuente con formación de rosetas (formaciones glandulares) o bordes citoplasmáticos desflecados (feathering).
- Los núcleos están agrandados y con frecuencia son elongados y presentan cierto grado de hiperchromasia.
- Se observa cromatina en grumos gruesos de distribución irregular.
- Pueden hallarse mitosis o detritus apoptóticos.
- La relación N:C esta aumentada.
- Los bordes celulares pueden estar mal definidos (Nayar y Wilbur 2015).

3. **Células endometriales atípicas:** el criterio para distinguir las células endometriales citológicamente benignas de las células endometriales atípicas se basa principalmente en el agrandamiento del núcleo. Cuando se hallan células endometriales atípicas, no suele emplearse el término “sugestivas de neoplasia”, porque es una distinción difícil y no es reproducible. Sin embargo, pueden agregarse comentarios específicos si los hallazgos clínicos o la anamnesis están disponibles, por ejemplo: presencia de DIU o de un pólipo.

Criterios citológicos:

- Las células están dispuestas en grupos pequeños, habitualmente de 5 a 10 células por grupo.
- Los núcleos son levemente más grandes que los de las células endometriales normales.
- Se observa hiper cromasia leve.
- La cromatina es irregular.
- Pueden hallarse nucléolos pequeños.
- El escaso citoplasma a veces es vacuolado.
- Los bordes celulares están mal definidos (Nayar y Wilbur 2015).

4. **Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS):** lesión glandular endocervical de alto grado no invasora, que se caracteriza por presentar agrandamiento nuclear, hiper cromasia, anomalía cromatínica, pseudoestratificación y actividad mitótica.

Criterios citológicos:

- Las células dispuestas en láminas, grupos, hileras pseudoestratificación y rosetas con núcleos aglomerados y superpuestos y ausencia de la configuración en panal de abejas

bien definida. Si bien es infrecuente, se pueden observar células anómalas aisladas.

- Algunas células tienen una forma cilíndrica, definida.
- Los grupos de células presentan disposición nuclear en empalizada, con núcleos y prolongaciones citoplasmáticas que sobresalen de la periferia, lo que les otorga aspecto “desflechado” (feathering).
- Los núcleos están agrandados, tienen tamaño variable y son ovalados o elongados.
- Se observa hiper cromasia nuclear y cromatina en grumos gruesos de distribución uniforme.
- Los nucléolos suelen ser pequeños o poco visibles.
- Es frecuente hallar mitosis y cuerpos apoptóticos.
- La relación N:C es alta; la cantidad de citoplasma y de mucina es menor que en las células normales.
- El fondo por lo general está limpio (no se observa diátesis tumoral, si bien pueden hallarse detritus inflamatorios).
- Pueden observarse células escamosas anómalas si hay una lesión escamosa coexistente (Nayar y Wilbur 2015).

## 5. Adenocarcinoma.

- **Adenocarcinoma endocervical:** los criterios citológicos se superponen con los descritos para las AIS, pero estos tumores pueden presentar otras características indicativas de invasión.

Criterios citológicos:

- Células anómalas abundantes, por lo general cilíndricas.

- Células aisladas, láminas bidimensionales o grupos tridimensionales y agregados sinciciales.
- Los núcleos pleomórficos agrandados, presentan cromatina de distribución irregular con áreas claras e irregularidad de la membrana nuclear.
- Presencia de macronucléolos.
- El citoplasma suele ser finamente vacuolado.
- Es frecuente la diátesis tumoral necrótica.
- Pueden hallarse células escamosas anómalas, que representan una lesión escamosa coexistente o el componente escamoso de un adenocarcinoma, que tiene diferenciación escamosa parcial (Nayar y Wilbur 2015).

➤ **Adenocarcinoma endometrial.**

Criterios citológicos:

- Las células por lo general están aisladas o en grupos compactos.
- En los tumores bien diferenciados, los núcleos pueden presentar un agrandamiento solo levemente mayor al de los núcleos de las células endometriales no neoplásicas, pero, a medida que el grado tumoral es más alto aumenta el tamaño del núcleo.
- Se observa variación del tamaño del núcleo y pérdida de polaridad total.
- Los núcleos presentan hiperchromasia moderada y cromatina de distribución irregular con áreas claras, particularmente en los tumores de alto grado.

- Se observan nucléolos de pequeños a prominente; los nucléolos aumentan de tamaño conforme avanza el grado del tumor.
- El citoplasma por lo general es escaso, cianófilo y, a menudo, vacuolado.
- Las células aisladas o los pequeños grupos de células tumorales pueden presentar neutrófilos intracitoplasmáticos, con frecuencia agrupados.
- A veces se observa diátesis tumoral finamente granular o “acuosa”, sobre todo en las preparaciones convencionales (Nayar y Wilbur 2015).

➤ **Adenocarcinoma extrauterino.**

Cuando se hallan células diagnosticadas de adenocarcinoma asociadas a un fondo limpio (ausencia de diátesis) o cuya morfología es infrecuente para los tumores del útero o del cuello uterino, se debe considerar la posibilidad de que se trate de una neoplasia extrauterina. Esas células, pueden provenir de localizaciones del aparato genital femenino, como los ovarios y las trompas de Falopio. Si bien, la presencia de grupos papilares y cuerpos psammomatosos es inespecífica, ese hallazgo sugiere la presencia de un carcinoma mulleriano. Las células malignas, por ser exfoliativas y ser transportadas desde sitios distantes, pueden presentar cambios degenerativos. Cuando se halla diátesis conjuntamente con un presunto tumor extrauterino, suele estar asociada a metástasis o extensión directa hacia el útero o la vagina, la mayoría de las veces es un carcinoma de colón o de vejiga (Nayar y Wilbur 2015).

El aporte de información clínica pertinente permitirá diferenciar si se trata de un proceso benigno o de un hallazgo anormal que deba ser confirmado por estudio histopatológico, de manera tal que pueda ser tratado efectivamente evitando la progresión a cáncer de cuello uterino.

La salud del aparato reproductor femenino está asociada a la baja diversidad microbiana y al dominio de pocas especies bacterianas representadas por los lactobacilos. El papel protector de los lactobacilos productores de ácido láctico y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), frente a un grupo de bacterias, genera un mecanismo de defensa frente a los mismos, debido a la actividad bactericida generada por estos productos bacterianos. Este desequilibrio en la microbiota bacteriana habitual, conocido actualmente con el término de disbiosis, permite la colonización vaginal de ciertas especies bacterianas, favoreciendo a su vez, la aparición de enfermedades propias como: vaginitis, cervicitis, uretritis e infecciones de las vías urinarias y demás complicaciones. La causa más común, de los procesos asociados a las infecciones cervico-vaginales y/o de transmisión sexual, sigue siendo la vaginosis bacteriana (Mitra y cols 2016).

Estudios recientes, han demostrado que la microbiota bacteriana vaginal se clasifica en 5 tipos de comunidades bacterianas (siglas en inglés: CST). Para los grupos I, II, III y V, hay predominio de *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* y *Lactobacillus jensenii* respectivamente, los mismos tienden a tener baja diversidad de especies e igualdad en su composición. Mientras que la CST IV, generalmente, carece de *Lactobacillus spp* y hay predominio de especies de anaerobios estrictos asociados a vaginosis bacteriana (Mitra y cols 2016).

La vaginosis bacteriana (VB) es un trastorno polimicrobiano, en donde se encuentran niveles disminuidos de lactobacilos, con sobrecrecimiento de microorganismos anaerobios tales como *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* y *Peptostreptococcus*. La VB está correlacionada con una mayor incidencia, prevalencia y persistencia de la infección por HPV, así como, posterior desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Mujeres con predominio de la CST tipo III y IV, pueden conducir a la alteración de la integridad cervical y facilitar la entrada del HPV a los queratinocitos basales, donde el virus prospera. El pH vaginal (> 5) característico de la VB, está asociado con un 10 a 20% más de riesgo de positividad para el desarrollo del HPV. Ya que la proteína E5, responsable de la transformación viral, es susceptible a pH bajos

por lo que este rango de pH es favorable para la adquisición y persistencia del virus (Mitra y cols 2016).

Así mismo (Vázquez y cols 2019, Kwasniewski y cols 2018) afirman que la presencia de otros microorganismos como: *Cándida sp*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, especies de *Mobiluncus*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* y especies de *Prevotella* promueven la disbiosis, permitiendo así la adquisición y persistencia del HPV.

La persistencia del HPV oncogénico es esencial para el desarrollo de NIC de alto grado y CCU. Asimismo, estudios dan cuenta de factores que se correlacionan con las tasas de persistencia más altas, entre los que se encuentran: edad, inmunodeficiencia, tabaquismo, anticonceptivos orales e infección por *Chlamydia trachomatis*. Los genotipos HPV de alto riesgo oncogénico específicamente HPV-16 y HPV-18, son los más oncogénicos y prevalentes, siendo los responsables de más del 90% de CCU (Kyrgiou y cols 2017).

La asociación etiológica entre el HPV y el CCU introdujo nuevas perspectivas en el diagnóstico, tratamiento y prevención de este cáncer. De tal manera, que la aplicación del cribado masivo en los países en vías de desarrollo se ha propuesto como método de detección temprana ya que el mismo ha disminuido la incidencia, frecuencia y mortalidad de CCU en un 75% aproximadamente. Estos programas requieren la identificación de la población en riesgo, repetición de la citología (cortos intervalos de tiempo), seguimiento estricto de la mujeres con citología anormal, acceso fácil e inmediato a la colposcopia y biopsia para ofrecer un tratamiento adecuado y oportuno (Tafurt-Cardona 2012).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el sistema genital femenino se encuentra de forma predominante la presencia de lactobacilos, los cuales poseen diferentes mecanismos que proporcionan un ambiente de defensa ante patógenos oportunistas. Sin embargo, en ciertas ocasiones la concentración y composición de lactobacilos se modifica produciendo disbiosis o alteración de la microbiota vaginal. La disbiosis, se define como una condición polimicrobiana, caracterizada por la ausencia de lactobacilos y sobrecrecimiento de bacterias anaeróbicas. Por lo que organismos oportunistas, se desarrollan comportándose como patógenos, ya sea que, se encuentren de manera habitual en la vagina o que provengan exógenamente; siendo las infecciones cervico-vaginales, una causa muy frecuente de consulta ginecológica.

La primera causa de disbiosis, en edad reproductiva, se le atribuye a la vaginosis bacteriana, ahora denominada, vaginosis polimicrobiana; que cursa sin un proceso inflamatorio franco. De ahí que, la alteración en la microbiota vaginal puede desencadenar: labor pre-término del embarazo, infecciones maternas y neonatales, enfermedad pélvica inflamatoria, infección por el virus de inmunodeficiencia humana y, además, puede contribuir con el desarrollo de carcinogénesis del cuello uterino. Por tal motivo surge la interrogante: ¿Cuál es la frecuencia de las cervico-vaginitis en la pesquisa de cáncer de cuello uterino en consultas ginecológicas públicas y privadas del estado Mérida?

## **JUSTIFICACIÓN.**

Existe un consenso general sobre el problema de salud sexual y reproductiva, que deviene de las infecciones cervico-vaginales en la comunidad femenina, y, también, de la poca información disponible acerca de la incidencia de éstas, en los extendidos coloreados con Papanicolaou. Ahora bien, las herramientas disponibles para darle respuesta y solución a este problema es, por una parte, la citología cervico-vaginal, que sirve como prueba de tamizaje para detectar lesiones escamosas intraepiteliales y carcinoma de células escamosas y glandulares. Y, por otra, el estudio microbiológico que permite la confirmación de los hallazgos citológicos. No obstante, es útil resaltar que las infecciones cérvico-vaginales, representan un desafío para el diagnóstico etiológico de los diferentes cuadros clínicos. De allí, la importancia de implementar herramientas, tales como, la citología o la coloración de Gram, en la atención a las pacientes; con el propósito de dar solución al molesto síndrome del aumento del flujo vaginal.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## **HIPÓTESIS.**

Los procesos infecciosos del tracto genital femenino bajo, son frecuentes en esta localidad y representan una causa común de consulta ginecológica. Su detección, inicialmente citológica, posterior confirmación mediante métodos microbiológicos y tratamiento oportuno, así como el conocimiento de las características epidemiológicas propias de esta localidad, podrían tener implicaciones clínicas variables (como el surgimiento de lesiones pre-malignas, incluida la infección por *HPV*), que favorecerían el cuidado y bienestar ginecológico de las pacientes.

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Conocer la frecuencia de las cervico-vaginitis en la pesquisa de cáncer de cuello uterino en consultas ginecológicas públicas y privadas del estado Mérida-Venezuela.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- 1). Conocer la frecuencia de las infecciones cervico-vaginales.
- 2). Establecer la adecuación de las muestras celulares para estudio citológico de este estudio.
- 3). Determinar la edad más frecuente en las que ocurren las infecciones cervico-vaginales.
- 4). Establecer los hallazgos clínicos / colposcópicos más asociados a infecciones cervico-vaginales.
- 5). Conocer la frecuencia citológica de la microbiota bacteriana habitual representada por los lactobacilos o por la existencia de citólisis.
- 6). Determinar la frecuencia de los organismos patógenos más frecuentemente asociados a las cervico-vaginitis infecciosas.
- 7). Determinar los hallazgos no neoplásicos más frecuentemente encontrados en las infecciones cervico-vaginales.
- 8). Precisar los organismos patógenos más frecuentemente hallados en las muestras citológicas con anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares de este estudio.
- 9). Conocer los factores de riesgo relacionados con las infecciones cervico-vaginales en este estudio.

## MATERIALES Y MÉTODOS.

En un laboratorio de ejercicio privado, dedicado al procesamiento de muestras celulares cervico-vaginales para análisis citológico (coloración de Papanicolaou), provenientes de clínicas públicas y privadas, ubicado en la ciudad de Mérida-Venezuela, se seleccionaron 1.262 resultados citológicos, de pacientes que acudieron a la consulta de pesquisa de cáncer de cuello uterino, entre Septiembre 2019 y Diciembre 2020. Para este estudio, en dicha selección no se establecieron criterios de inclusión o exclusión.

Al terminar con la recopilación de la información, los datos fueron incluidos en una hoja del programa Excel, versión 2007 y codificados para efectos estadísticos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos recolectados en su ficha respectiva, utilizando el software SPSS versión 15, de las variables categóricas, determinándose la distribución de frecuencias y porcentajes simples. Así mismo, a las variables cuantitativas continuas se les determinó las medias de tendencia central (media aritmética y mediana) y variabilidad (desviación típica y error típico de la media). Además, el análisis estadístico inferencial, para observar diferencias entre los promedios de edades y las diferentes categorías de cervico-vaginitis infecciosas. Se realizó *T de Student* (95% de significancia) y *Chi cuadrado*, siendo el valor  $p < 0,05$  considerado estadísticamente significativo, para observar la asociación entre variables cualitativas y para determinar factores de riesgo; ello se realizó por medio de Odds Ratio (Riesgo relativo, 90% de significancia).

Los resultados obtenidos se representaron en tablas y gráficos.

## RESULTADOS.

Para este estudio, se seleccionaron 1.262 citologías de cuello uterino, procesadas y analizadas en el periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 2019 y diciembre de 2020. No fueron establecidos criterios de inclusión ni de exclusión, por tanto se mantuvo el número de casos seleccionados inicialmente.

La información clínica fue tomada de cada solicitud de examen citológico. La edad promedio fue de 38 años  $\pm$  13,5 años, con un rango de edad de 9 a 89 años. De los 1.262 casos, 30 no indicaron la edad en dicha solicitud. Al agruparse los casos por edad, el mayor porcentaje de éstos correspondió al grupo de 31-40 años (**28,5%**), seguido del grupo de 20-30 años (**26,5%**) y por último el grupo de 41-50 años (**21,4%**). Por tanto, el mayor número de casos analizados (**76,4%**) se encontró distribuido entre los 20-50 años de edad (**Gráfico N° 1**).

En el **Gráfico N° 2** se representa la información clínica suministrada de los casos de este estudio. En 1.130/1.262 (**89,38%**) de los casos no se proporcionó ningún tipo de información clínica relacionada. Mientras que en 108/1.262 (8,72%) de las pacientes se conoció que eran usuarias de dispositivo intrauterino (DIU), 12/1.262 (0,95%) usaban anticonceptivos orales y 12/1.262 (0,95%) estaban embarazadas en el momento de la toma de muestra para el estudio citológico.

La frecuencia de las infecciones cervico-vaginales en este estudio fue de **81,30%** (1.026/1.262), el resto, 236/1.262 (18,70%), no presentaban ningún tipo de proceso infeccioso y/o inflamatorio, como se muestra en el **Gráfico N° 3**.

En el **Gráfico N° 4** se representa la adecuación de las muestras celulares para el estudio citológico, según los criterios establecidos por el sistema Bethesda 2014. La mayoría de las muestras citológicas, 1.259/1.262 (**99,8%**) eran adecuadas para análisis morfológico y, sólo 3/1.262 (0,2%) fueron

consideradas inadecuadas para dicho estudio. La imagen citológica relacionada con este hallazgo se muestra en la **Figura N° 1**.

Las muestras citológicas de cuello uterino de este estudio fueron clasificadas según la categorización general establecida por el sistema Bethesda 2014, correspondiendo: 1.227/1.262 (**97,2%**) a la categorización Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad (NLIM) y 35/1.262 (2,8%) a fueron incluidos en la categoría Anormalidades en células epiteliales, bien sea en las células escamosas o en las glandulares. No hubo ningún caso clasificado en la categoría general Otra. Estos resultados no se representaron en tabla o gráfico.

La impresión clínica, que incluye los hallazgos clínicos/colposcópicos de observados en los casos de este estudio y suministrada en la solicitud de examen citológico, se representa en la **Tabla N° II**. En 763/1.262 (**60,5%**) no se proporcionaron datos clínicos o colposcópicos. Mientras que en 499/1.262 (39,5%) suministraron algún dato clínico, siendo la leucorrea el de mayor prevalencia (**16,0%**), seguido de la apariencia de cuello uterino sano (14,1%), ectopia/ectropión (8,4%) y 5,5% para la categoría otro hallazgo clínico (atrofia, pólipo, lesión exofítica). Finalmente, y en menor porcentaje, se informó la presencia de una zona iodo negativa de contornos difusos (ZINCD) en el 0,6% y de contornos netos (ZINCN) en el 0,6%; también informaron la existencia de endopia en el 0,3% y de epitelio blanco/leucoplasia en el 0,2% de los casos.

La frecuencia de la microbiota bacteriana habitual representada por los lactobacilos o por su acción enzimática sobre las células epiteliales con la consecuente lisis citoplasmática o citólisis se aprecia en el **Gráfico N° 5**, siendo del **22,1%** (279/1.262) en los casos estudiados, mientras que el 77,9% (983/1.262) carecía de lactobacilos o de citólisis. La manifestación citológica de este proceso se muestra en la **Figura N° 2**.

En la **Tabla N° III** se muestra la distribución de los casos citológicos de este estudio relacionando la presencia o no de los lactobacilos/citólisis con respuesta inflamatoria. Cuando hay presencia de lactobacilos/citólisis, es más frecuente no encontrar reacción inflamatoria (15,54%), representada por

escasos leucocitos polimorfonucleares. En tanto que, en ausencia de microbiota bacteriana habitual o de citólisis 210/1.262 (**16,57%**) de los casos informó reacción inflamatoria de moderada intensidad y 270/1.262 (**21,41%**) con reacción inflamatoria de marcada intensidad, observándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,000$ ).

La frecuencia de los organismos no patógenos (microbiota bacteriana habitual/citólisis) o de los organismos patógenos asociados a los diferentes procesos infecciosos detectados en este estudio se representa en la **Tabla N° IV**. En 347/1.262 (23,25%) de los casos informaron la presencia de algún organismo patógeno contemplado por el sistema Bethesda 2014, siendo el cambio en la flora vaginal sugestivo de vaginosis bacteriana, el proceso infeccioso más frecuente (**15,07%**), seguido de *Trichomonas vaginalis* o los signos sugestivos de infección tricomoniasis (6,04%). Por otro lado, 497/1.262 (35,32%) casos presentaron organismos patógenos no contemplados por sistema Bethesda 2014, distribuidos de la siguiente forma: bacterias cocoides el proceso infeccioso con mayor prevalencia (**18,34%**), seguido de 180/1.262 (**14,27%**) casos en los que se detectó más de un organismo patógeno (infección mixta) y luego la infección por bacterias mixtas (representada por cocos y bacilos) correspondiente al 8,57%. Mientras que en 346/1.262 (**24,59%**) de los casos informaron microbiota bacteriana habitual (lactobacilos o citólisis) y, por último, en 237/1.262 (**16,84%**) casos no se observó ningún tipo de organismo patógeno o no patógeno. La manifestación citológica de cada proceso infeccioso se muestra en las **Figuras N° 3 al 7**.

En la **Tabla N° V** se representa la frecuencia de los hallazgos no neoplásicos establecidos por el sistema Bethesda 2014 y reconocidos en este estudio, los cuales incluyen: las variaciones celulares, los cambios celulares reactivos y la presencia de células glandulares post-histerectomía (ver **Tabla N° I**). Las variaciones celulares más frecuentes fueron los cambios queratóticos, representados por hiperqueratosis y/o paraqueratosis 533/1.262 (**35,60%**) y la metaplasia escamosa en 412/1.262 (**27,50%**). En 543/1.262 (**43,20%**) casos se observaron cambios celulares reactivos asociados a inflamación. Por último, 699/1.262 (**55,6%**) casos no presentaron ningún tipo de

hallazgo no neoplásico y además, no hubo ningún caso con presencia de células glandulares en pacientes post-histerectomía. Las imágenes citológicas relacionadas con estos hallazgos se muestran en las **Figuras N° 8 al 11**.

La relación entre la presencia de las infecciones cervico-vaginales en los grupos etarios se representa en la **Tabla N° VI**. Los procesos infecciosos fueron más frecuentes en los grupos de edad de 20 y 50 años (**67,2%**), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad  $\leq 19$  años (5,0%) y  $>60$  años (2,8%) y, aquellos que no presentaban infección genital ( $p < 0,000$ ).

En la **Tabla N° VII** se detallan los hallazgos de este estudio relacionados con las Anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares y la presencia de organismos patógenos y no patógenos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los casos de anormalidades en células epiteliales con presencia de infección genital por: *Trichomonas vaginalis* 8/35 ( $p < 0,000$ ), organismos fúngicos consistentes con *Cándida sp* 4/35 ( $p < 0,003$ ), cambios celulares sugestivos de infección por Clamidias 2/35 ( $p < 0,012$ ) e infección inespecífica 4/35 ( $p < 0,000$ ). Sin embargo, al comparar los casos ya mencionados con los casos de anormalidades en células epiteliales con presencia de microbiota bacteriana habitual 5/35 e infecciones mixtas (presencia de más de un organismo) 8/35 no se evidenció diferencias estadísticas significativas.

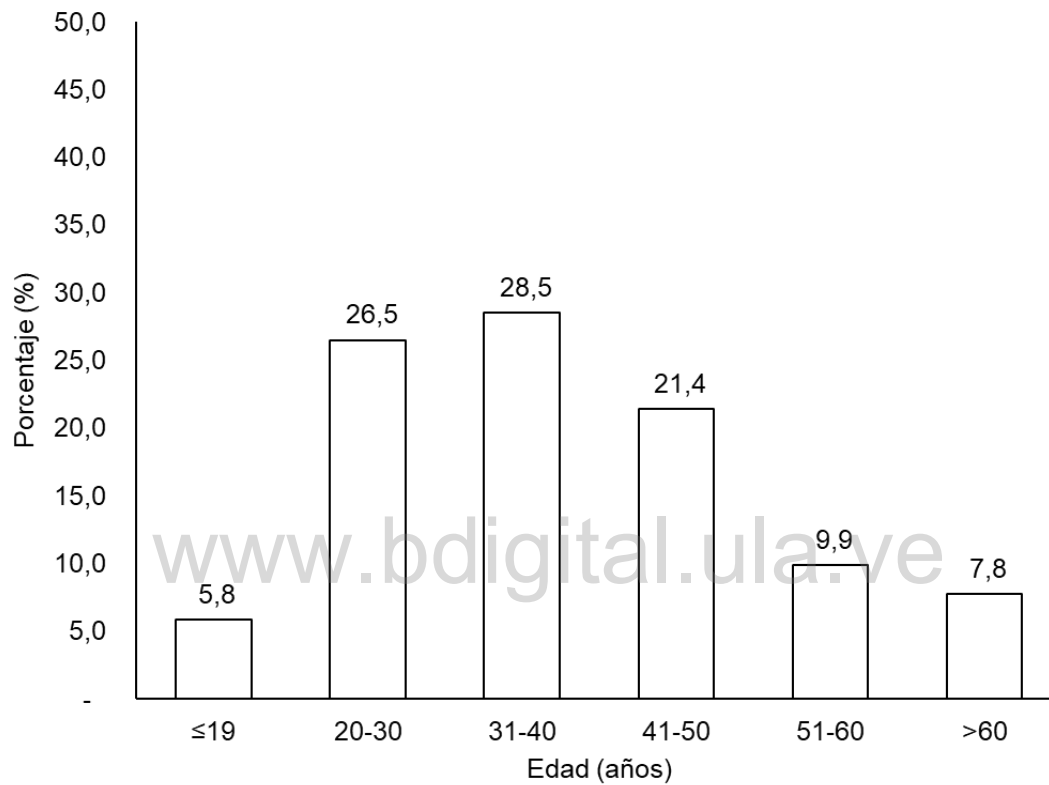
Las anormalidades celulares más frecuentes están representadas por: **ASC-H (28,57%)**, seguida de **LSIL/HPV (25,71%)** y por último **ASC-US y AGC-NOS** que coinciden en la frecuencia (14,28% en cada caso). Mientras que los organismos de mayor prevalencia presentes en estas anormalidades en células epiteliales fueron: *Trichomonas vaginalis* (**22,85%**), infección mixta (**22,85%**), bacterias cocoides (17,14%), microbiota bacteriana habitual (lactobacilos) (**14,28%**) e infección inespecífica (11,42%) y VB (11,42%). Mostrando a su vez variaciones celulares como metaplasia escamosa y cambios queratóticos (hiperqueratosis y paraqueratosis) (65,71%) y metaplasia escamosa (17,14%) en la mayoría de los casos, así como cambios celulares reactivos asociados a

inflamación (42,85%) siendo los más frecuentes. En cuanto a la respuesta inflamatoria presente es estos casos hubo mayor frecuencia de respuesta inflamatoria moderada (37,14%) e inflamación marcada (22,85%). En las microfotografías presentadas en las **Figuras N° 12 al 18** se puede apreciar la celularidad correspondiente a las diferentes anormalidades en células epiteliales identificadas en los casos de este estudio.

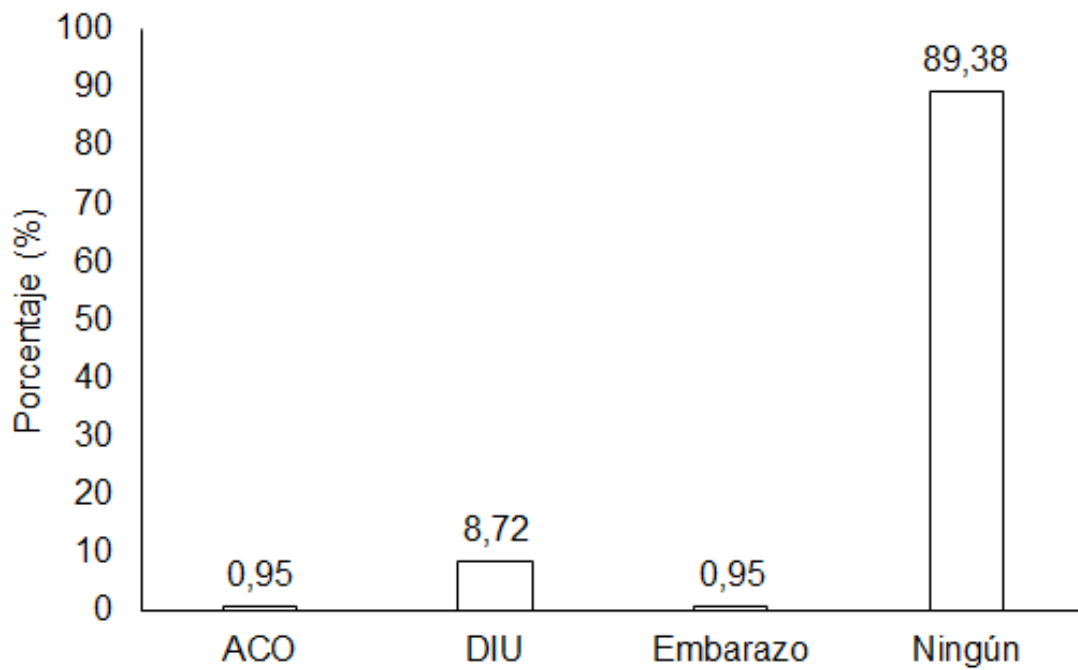
La **Tabla N° VIII** muestra los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de infecciones cervico-vaginales encontrados en este estudio. El valor de riesgo relativo (RR) se refiere a la probabilidad de desarrollar infecciones genitales en presencia de ciertas condiciones como: DIU, leucorrea, anticonceptivos orales, vaginitis/cervicitis, endopia y ectopia/ectropión. Para que una de estas condiciones sea considerada factor de riesgo, el valor 1 (valor implícito para el cálculo de factores de riesgo) no debe estar incluido dentro del intervalo de confianza que se muestra en cada caso. Por tanto, el uso de DIU y la presencia de leucorrea son considerados factores de riesgo, ya que el valor 1 no está incluido en el intervalo de confianza. Mostrando un valor de 1,128 en el caso de DIU y de 1,109 en presencia de leucorrea; lo que arroja mayores probabilidades de presentar una infección cervico-vaginal. En los casos del uso de anticonceptivos orales, presencia de vaginitis/cervicitis, endopia y ectopia/ectropión no se consideraron factores de riesgo, ya que, el valor 1 está incluido dentro del intervalo de confianza en cada caso y por tanto no tiene un riesgo relativo estadísticamente significativo. Las variables embarazo, cuello sano, epitelio blanco/leucoplasia, zona iodo negativa y otro (atrofia, pólipo, lesión exofítica) no fueron consideradas por no presentar los requerimientos necesarios para los respectivos cálculos para RR.

Las infecciones cervico-vaginales como factor de riesgo para el desarrollo de anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares se muestra en la **Tabla N° IX**, revelando que 29/35 (**94,4%**) de las anormalidades en células epiteliales presentaban asociado un proceso infeccioso, con un riesgo relativo (RR: 1,167 IC del 95%; 1,073 – 1,269) en

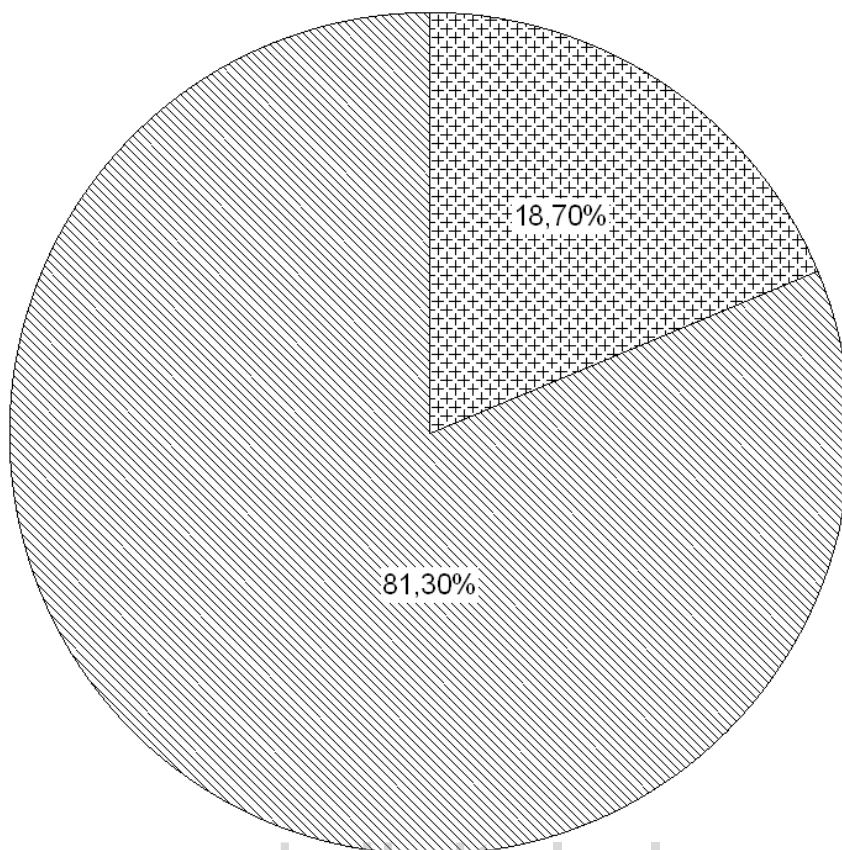
comparación con la presencia de anomalías en células epiteliales sin un proceso infeccioso asociado 6/35 (5,6%).



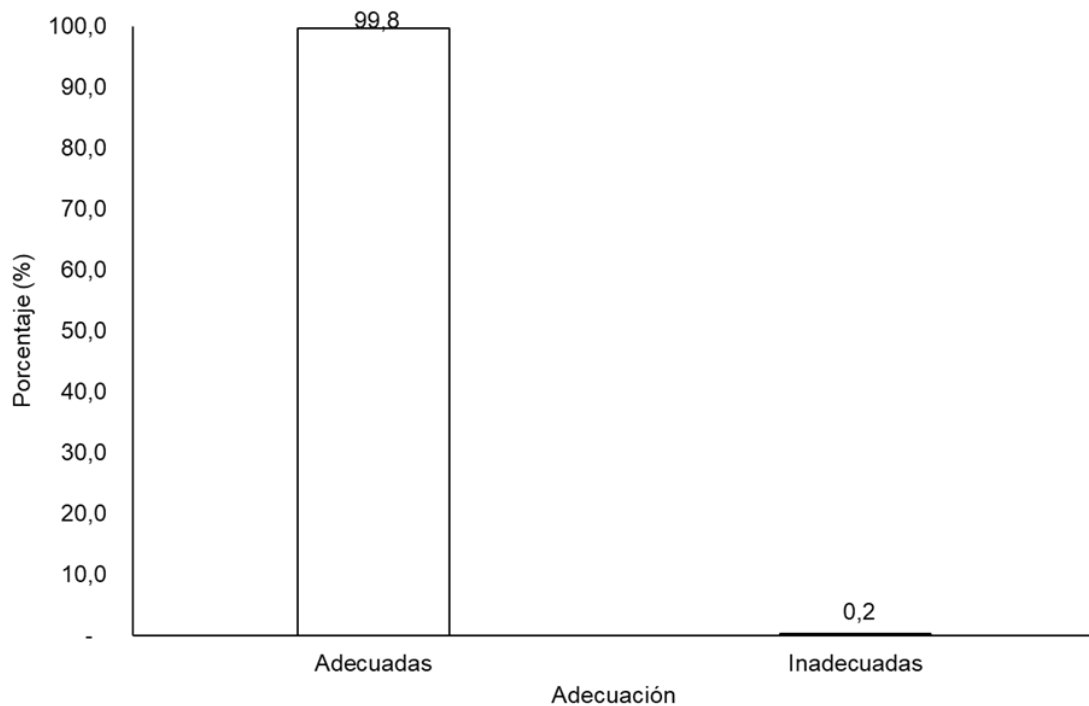
**Grafico N° 1.** Distribución de los casos de este estudio por grupos de edad.



**Gráfico N° 2.** Información clínica proporcionada en la solicitud del examen citológico, en los casos de este estudio.

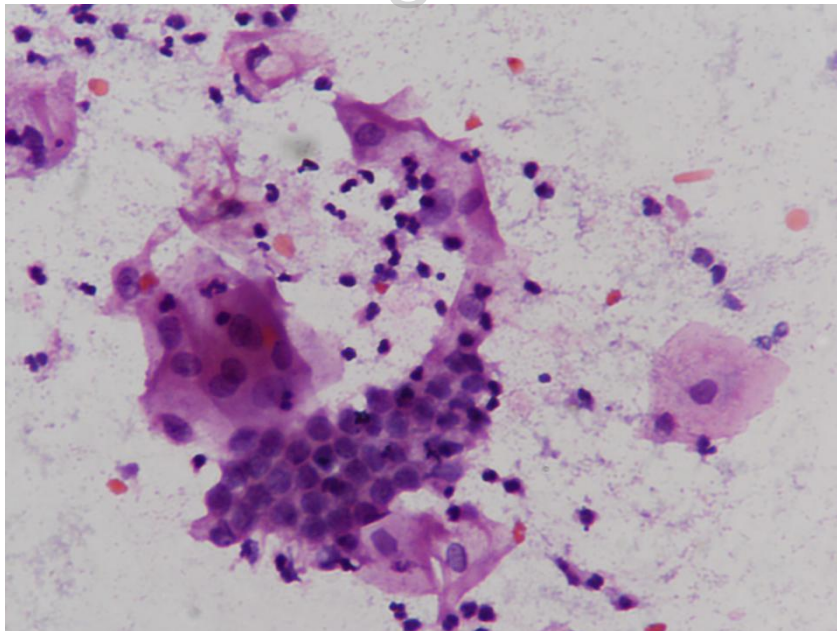


**Grafico N° 3.** Frecuencia de infecciones cervico-vaginales en los casos de este estudio.



**Grafico N° 4.** Adecuación de las muestras citológicas de los casos incluidos en este estudio.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

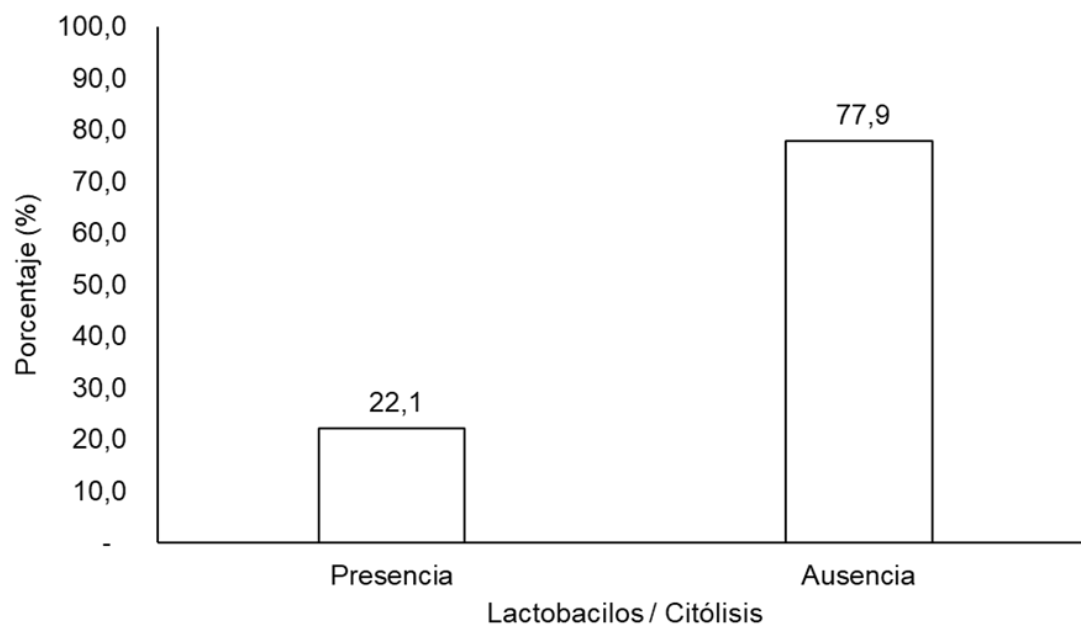


**Figura N° 1.** Patrón celular normal del cuello uterino. Células escamosas y grupos de endocervicales morfológicamente normales. Bacterias cocoides, leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos. 40X. Coloración de Papanicolaou.

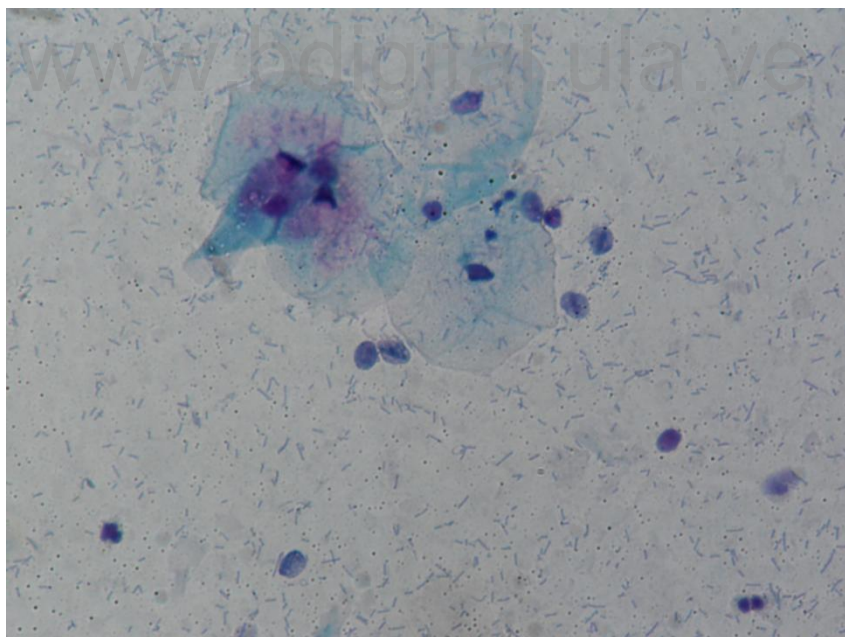
**Tabla N°II.** Impresión clínica suministrada en los casos citológicos incluidos en este estudio.

<b>Impresión Clínica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Cuello uterino sano	178	14,10%
Leucorrea	202	<b>16,00%</b>
Vaginitis/Cervicitis	36	2,90%
Epitelio blanco/Leucoplasia	3	0,20%
Endopia	4	0,30%
Ectopia/Ectropión	106	8,40%
Zona iodo negativa de contornos netos (ZINCN), contornos difusos (ZINCD)	7	0,60%
Otra (atrofia, pólipo, lesión exofítica)	70	5,50%
Sin impresión clínica	763	<b>60,50%</b>
<b>Total</b>	<b>1.262</b>	<b>100,00%</b>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



**Grafico N° 5.** Frecuencia citológica de la microbiota bacteriana habitual representada por los (lactobacilos) o por la existencia de citólisis en los casos de este estudio.



**Figura N° 2.** Microbiota bacteriana habitual: lactobacilos y citólisis. Ausencia de leucocitos PMN. 40X. Coloración de Papanicolaou.

**Tabla N° III.** Relación entre la presencia de microbiota bacteriana habitual (lactobacilos) o citólisis y la presencia de reacción inflamatoria en los casos de este estudio.

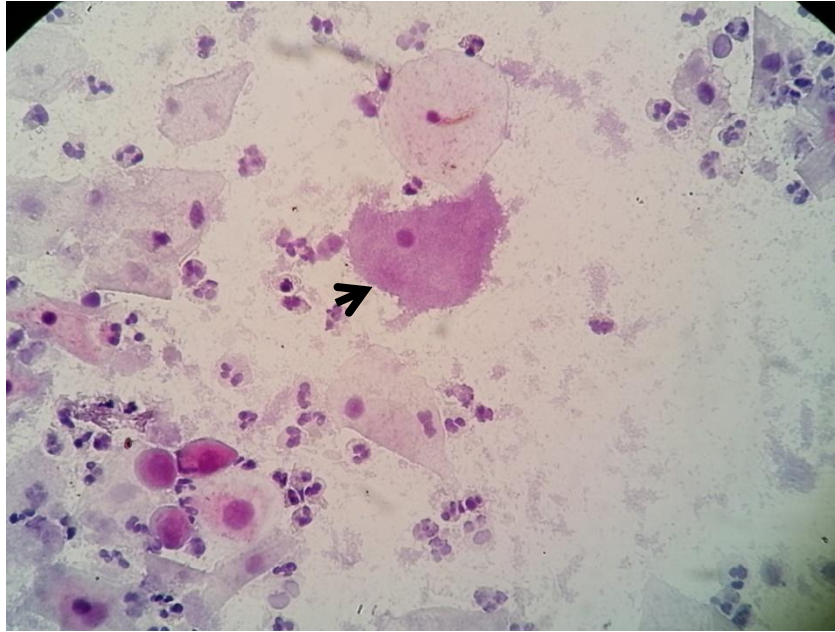
<b>Lactobacilos/Citólisis</b>							
<b>Reacción Inflamatoria</b>	<b>Presencia</b>		<b>Ausencia</b>		<b>Total</b>		<i>p-valor</i>
	Número	%	Número	%	Número	%	
Moderada	70	5,55	210	<b>16,57</b>	280	22,13	<b>0,000*</b>
Marcada	13	1,03	270	<b>21,41</b>	283	22,44	
Sin Reacción Inflamatoria	196	<b>15,54</b>	503	39,89	699	55,43	
<b>Total</b>	279	22,13	983	77,87	1.262	100.00	

\* Existen diferencias estadísticamente significativas entre las categorías según chi-cuadrado de Pearson (95% de significancia).

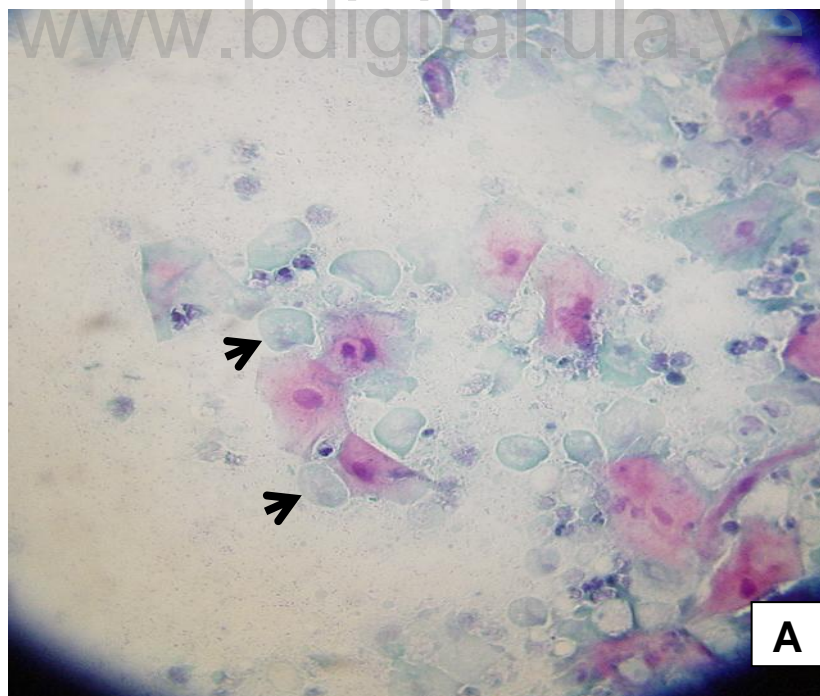
www.bdigital.ula.ve

**Tabla N° IV.** Frecuencia de organismos patógenos y no patógenos detectados en los casos de este estudio.

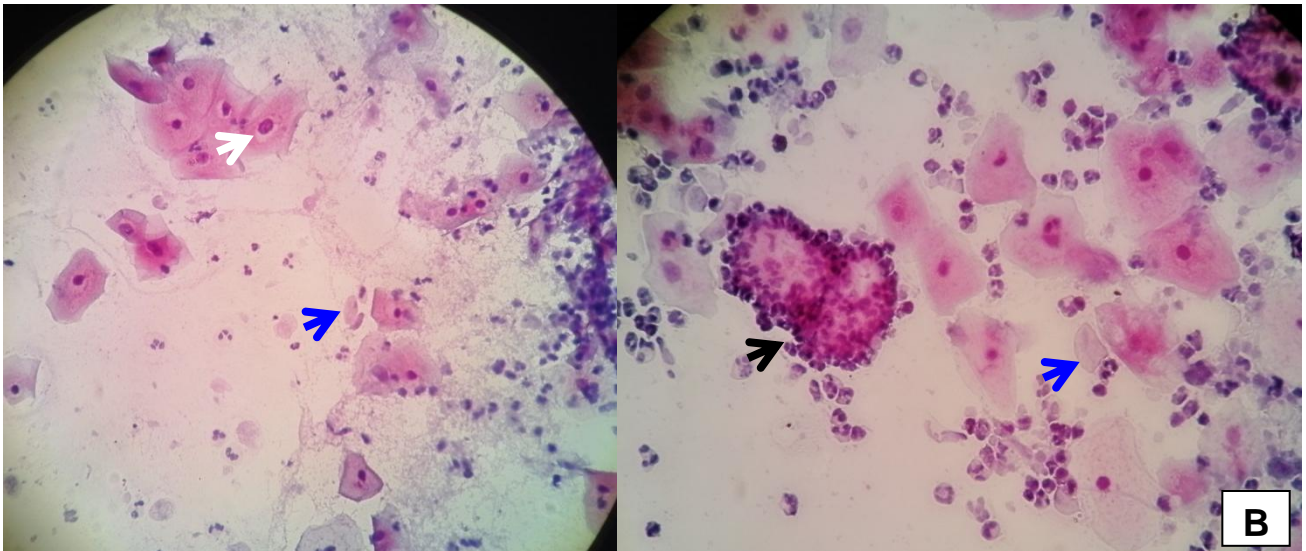
<b>Organismos contemplados por el Sistema Bethesda</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Trichomonas vaginalis.</i>	85	<b>6,04%</b>
Organismos fúngicos consistentes con <i>Cándida</i> sp.	25	1,78%
Cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.	212	<b>15,07%</b>
Bacterias morfológicamente consistentes con <i>Actinomyces</i> spp.	5	0,36%
Cambios celulares consistentes con infección por <i>Herpes simple tipo 2.</i>	0	0,00%
Cambios celulares consistentes con infección por <i>Cytomegalovirus.</i>	0	0,00%
<b>Total</b>	<b>327</b>	<b>23,25%</b>
<b>Organismos no contemplados por el Sistema Bethesda</b>		
Cambios celulares sugestivos de infección por Clamidias.	12	0,85%
Bacterias mixtas. (cocos y bacilos)	120	8,53%
Bacterias cocoides.	258	<b>18,34%</b>
Otros (organismos levaduriformes, no blastoconidias).	88	6,25%
Infección Mixta (2 ó más organismos patógenos).	180	<b>14,27%</b>
Inespecífica (no se observó agente causal ni signos sugestivos).	19	1,35%
<b>Total</b>	<b>677</b>	<b>49,59%</b>
Lactobacilos/Citólisis.	346	<b>24,59%</b>
Ningún tipo de organismo.	237	<b>16,84%</b>



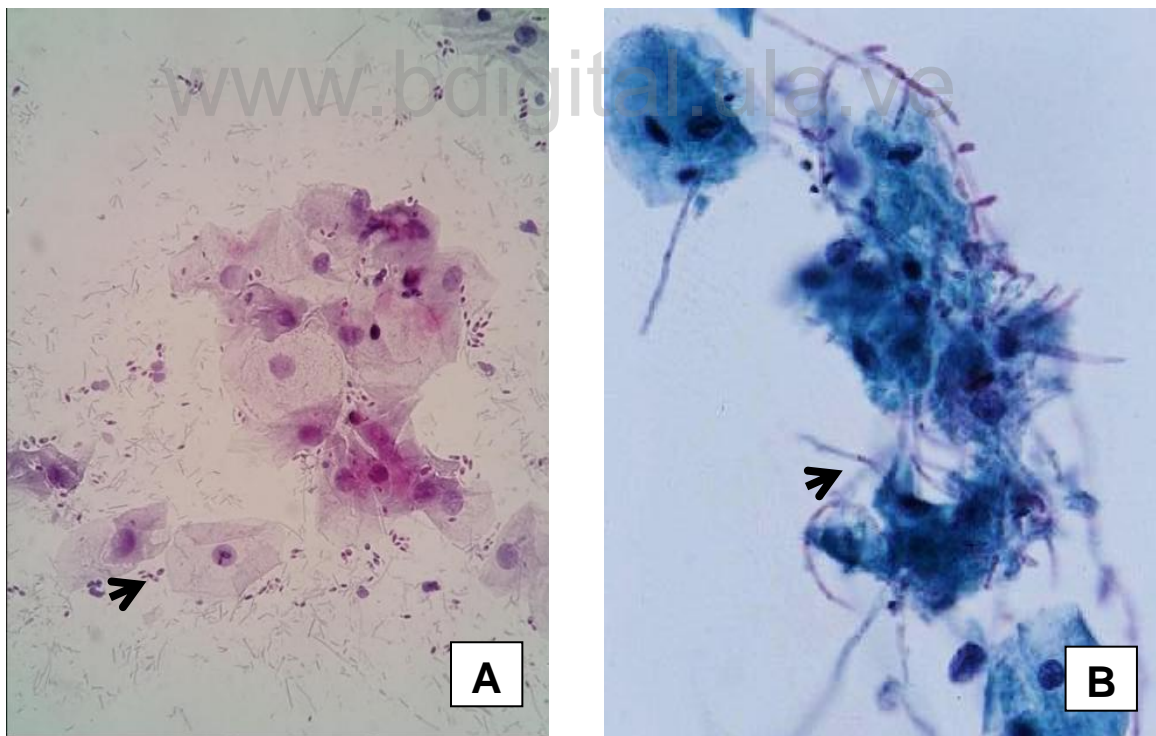
**Figura N° 3.** Cambio de la flora vaginal sugestivo de vaginosis bacteriana. Se observa una célula clave o clue cells (flecha) y el fondo las bacterias cocobacilares causantes de esta infección. 40X. Coloración de Papanicolaou.



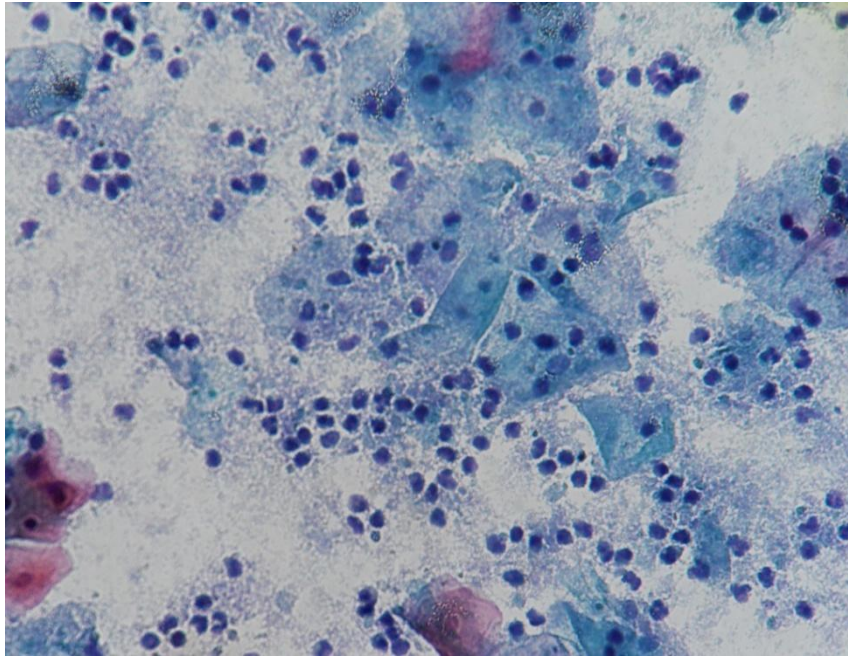
**Figura N° 4. A.** *Trichomonas vaginalis* (flecha). 40X. Coloración de Papanicolaou.



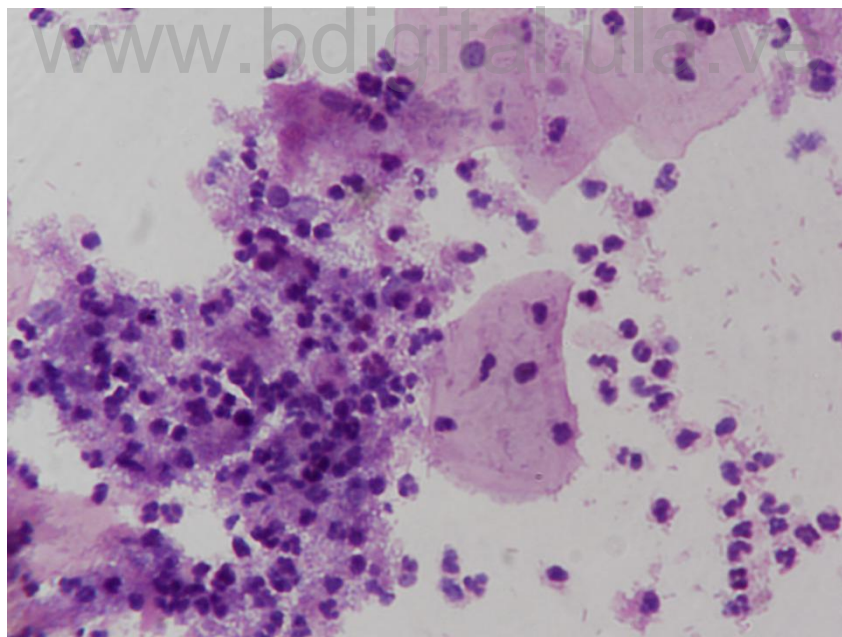
**Figura N° 4. B.** Signos sugestivos de infección tricomoniasica. Imágenes en perdigon (flecha negra), halos perinucleares (flecha blanca) y presencia de *Trichomonas vaginalis* (flecha azul). Reacción inflamatoria marcada. 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 5.** Organismos fúngicos consistentes con *Cándida* sp. **A.** Blastoconidias (flecha). **B.** Pseudomicelios (flecha). 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 6.** Bacterias cocoides y abundantes leucocitos PMN (inflamación marcada). 40X. Coloración de Papanicolaou.

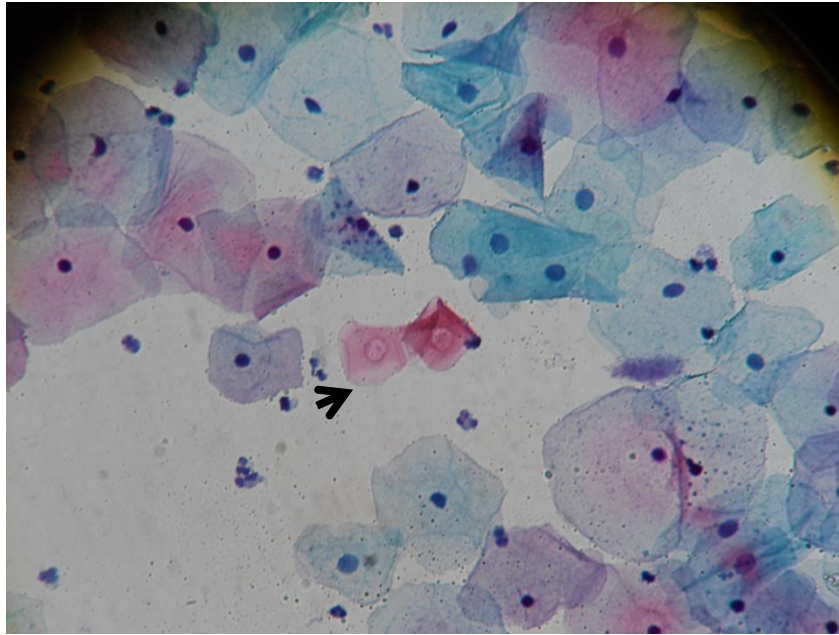


**Figura N° 7.** Bacterias bacilares y abundante leucocitos PMN (inflamación marcada). 40X. Coloración de Papanicolaou.

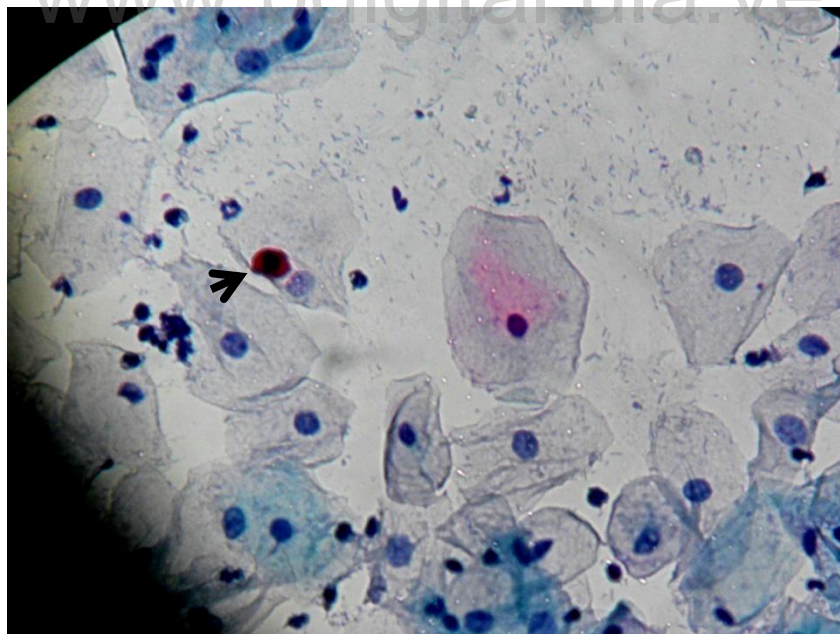
**Tabla N° V.** Frecuencia de los hallazgos no neoplásicos establecidos por el Sistema Bethesda 2014, hallados en los casos de este estudio.

<b>Variaciones Celulares No Neoplásicas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Metaplasia Escamosa.	412	<b>27,50%</b>
Cambios Queratóticos.	533	<b>35,60%</b>
Atrofia/Vaginitis atrófica.	69	4,60%
Cambios asociados al Embarazo.	1	0,10%
Ninguna.	482	<b>32,20%</b>
<b>Total</b>	<b>1497</b>	<b>100.0%</b>
<b>Cambios celulares reactivos asociados a:</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Inflamación (incluye la reparación típica).	543	<b>43,20%</b>
Cervicitis folicular.	1	0,10%
Radiación.	0	0.0%
Dispositivo intrauterino (DIU).	8	0,60%
Deficiencia de Ácido Fólico.	8	0,60%
Ninguno.	699	<b>55,60%</b>
Células Glandulares Post-histerectomía.	0	0.0%
<b>Total</b>	<b>1.262</b>	<b>100.0%</b>

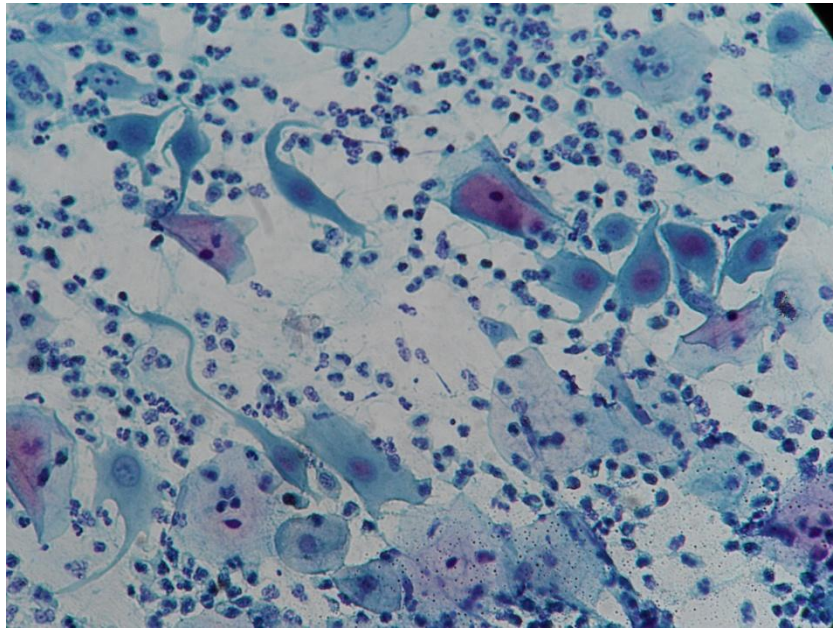
www.bdigital.ula.ve



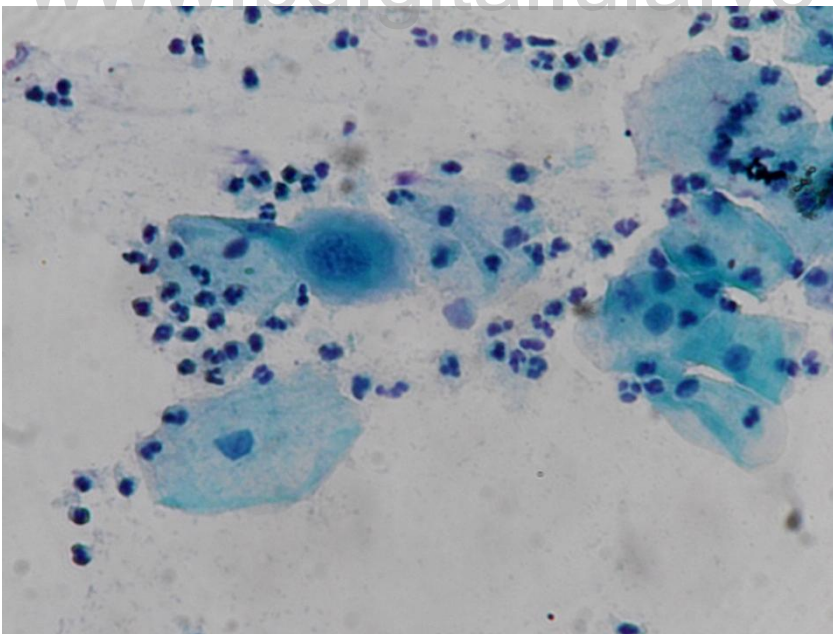
**Figura N° 8.** Cambios celulares queratóticos, células de hiperqueratosis (flecha). Células escamosas superficiales e intermedias maduras. 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 9.** Cambios queratóticos, paraqueratosis típica (flecha). Células escamosas intermedias y superficiales maduras. Bacterias mixtas cocos y bacilos. 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 10.** Células metaplásicas reactivas con prolongaciones citoplasmáticas “aracnoides”. Abundantes leucocitos PMN (inflamación marcada). 10X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 11.** Cambios celulares reactivos inflamatorios en una célula displásica: aumento del tamaño nuclear, cromatina fina de distribución irregular. Marcada reacción inflamatoria. 40X. Coloración de Papanicolaou.

**Tabla N° VI.** Relación entre grupos etarios e infección cervico-vaginal hallada entre los casos de este estudio.

Infecciones cervico-vaginales							
Edad (años)	Presencia		Ausencia		Total		p-valor
	Número	%	Número	%	Número	%	
≤19	62	5,0	10	0,8	72	5,8	<b>0,000*</b>
<b>20-30</b>	300	<b>24,3</b>	27	<b>2,2</b>	327	<b>26,5</b>	
<b>31-40</b>	310	<b>25,1</b>	42	<b>3,4</b>	352	<b>28,5</b>	
<b>41-50</b>	219	<b>17,8</b>	45	<b>3,6</b>	264	<b>21,4</b>	
51-60	76	6,2	46	3,7	122	9,9	
>60	34	2,8	62	5,0	96	7,8	
Total	1001	81,2	232	18,8	1233	100,0	

\* Existen diferencias estadísticamente significativas entre las categorías según chi-cuadrado de Pearson (95% de significancia).

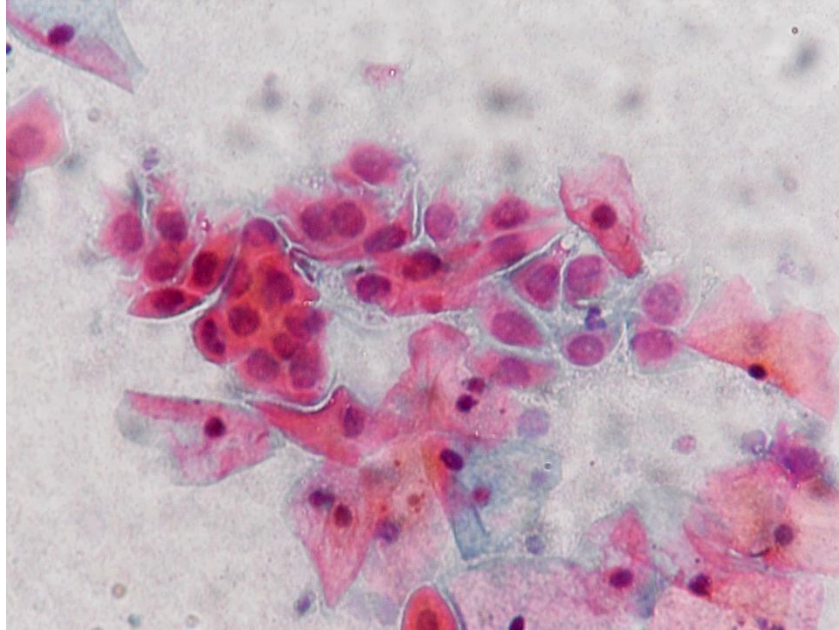
www.bdigital.ula.ve

**Tabla N° VII.** Asociación entre organismos patógenos y no patógenos y anomalías en células epiteliales del cuello uterino.

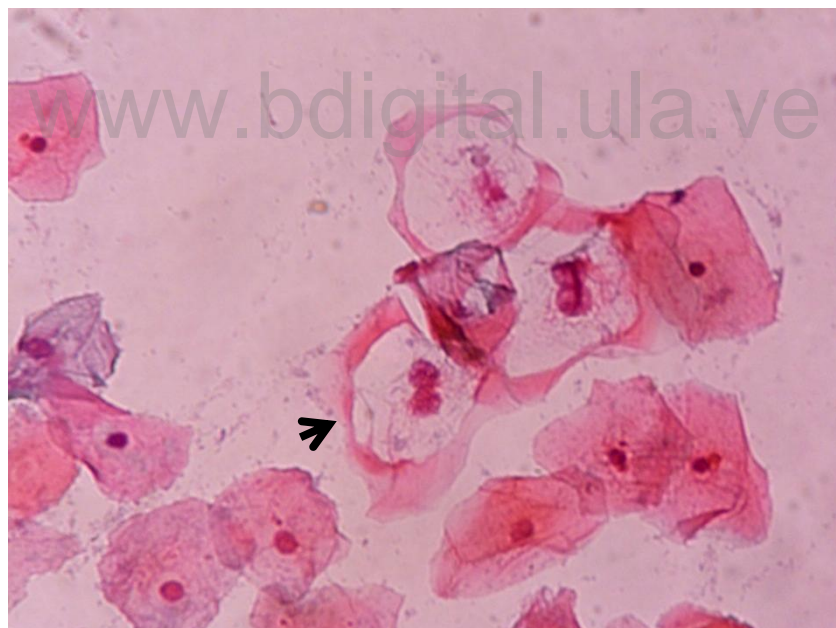
ORGANISMOS	VARIACIONES CELULARES	CAMBIOS CELULARES REACTIVOS	ANORMALIDADES EN CÉLULAS EPITELIALES ESCAMOSAS/GLANDULARES	RESPUESTA INFLAMATORIA
1). <b>Tv/ BC/ Clamidias</b>	ME/CQ (Hiperqueratosis)	Inflamatorios	ASC-H	Marcada
2). Lactobacilos/Citólisis	CQ (Paraqueratosis atípica)	-	ASC-H	Sin inflamación.
3). Vaginosis bacteriana	ME/CQ (Hiperqueratosis / HPV)	-	ASC-H	Sin inflamación.
4). Vaginosis bacteriana	ME /CQ (Hiperqueratosis)	-	LSIL (HPV / INTERMEDIAS. DISCARIÓTICAS)	Sin inflamación.
5). Lactobacilos/ Org.L	ME (Hiperqueratosis)	-	AGC-NOS (METAPLASICAS / ENDOCERVICALES ATÍPICAS)	Sin inflamación.
6). Vaginosis bacteriana	ME /CQ	-	HSIL (METAPLASICAS. INMADURAS DISCARIÓTICAS)	Sin inflamación.
7). Inespecífica	Ninguno	Inflamatorios	AGC-NOS (ENDOCERVICALES ATÍPICAS)	Sin inflamación.
8). <b>Tv</b>	Ninguno	Inflamatorios	AGC-NOS (ENDOMETRIALES ATÍPICAS)	Marcada
9). Lactobacilos/ <b>Cándida spp</b>	ME /CQ (Hiperqueratosis / Paraqueratosis)	-	ASC-US (ESCAMOSAS ATÍPICAS)	Moderada
10). Vaginosis bacteriana	ME /CQ (Hiperqueratosis / Paraqueratosis)	Inflamatorios	LSIL / HPV	Sin inflamación.
11). <b>Cándida</b>	ME /CQ (Hiperqueratosis)	-	ASC-US (ESCAMOSAS Y METAPLASICAS ATÍPICAS)	Moderada
12). BM	CQ (Paraqueratosis)	-	ASC-H	Moderada
13). BC	ME	Inflamatorios	LSIL (INTERMEDIAS DISCARIÓTICAS)	Sin inflamación.
14).Lactobacilos/Inespecífica	ME	-	AGC-NOS (ENDOMETRIALES ATÍPICAS)	Marcada
15). <b>Tv/ BM</b>	ME /CQ (Hiperqueratosis)	Inflamatorios	AGC-NOS (ENDOCERVICALES ATÍPICAS)	Sin inflamación.
16). Inespecífica	ME	Inflamatorios	ASC-H (PROFUNDAS Y METAPLASICAS INMADURAS ATÍPICAS)	Marcada
17). Lactobacilos/ Citólisis	ME	-	LSIL / HPV	Sin inflamación.
18). Inespecífica	ME	Inflamatorios	ADCa	Moderada
19). <b>Tv/ BC</b>	ME (Hiperqueratosis / Paraqueratosis)	Inflamatorios	LSIL / HPV	Marcada
20). Org. L	Atrofia	Deficiencia de AF	ASC-H (PROFUNDAS ATÍPICAS)	Moderada
21). Inespecífica	ME /CQ (Hiperqueratosis)	-	ASC-H	Moderada
22). Lactobacilos/ Citólisis	ME /CQ (Hiperqueratosis)	-	LSIL / HPV	Sin inflamación.

23). <i>Tv</i> / BC	ME /CQ (Hiperqueratosis/Paraqueratosis)	Inflamatorios	ASC-H	Moderada
24). BC	ME /CQ (Hiperqueratosis)	-	HSIL (METAPLASICAS INMADURAS DISCARIÓTICAS)	Moderada
25). BC	ME /CQ (Hiperqueratosis)	Inflamatorios	ASC-H	Moderada
26). <i>Cándida spp</i> / <i>Clamidia</i> /Lactobacilos	ME /CQ (Hiperqueratosis)	Inflamatorios	ASC-H	Moderada
27). Ninguno.	ME	DIU	ADCa	Sin inflamación.
28). BC	CQ (Hiperqueratosis/Paraqueratosis)	Inflamatorios	LSIL / HPV	Marcada
29). <i>Tv</i> / BC	-	-	Ca INVASOR	Moderada
30). Lactobacilos/ Citólisis	-	-	LSIL / HPV	Sin inflamación.
31). BM	ME /CQ (Hiperqueratosis)	-	ASC-US (VIRAL?)	Moderada
32). Lactobacilos/ Org.L	-	-	LSIL / HPV	Moderada
33). Lactobacilos/ Citólisis	ME /CQ (Hiperqueratosis/Paraqueratosis)	-	ASC-US	Sin inflamación.
34). <i>Tv</i> / <i>Cándida</i> / BC	ME /CQ (Hiperqueratosis/Paraqueratosis)	Inflamatorios	ASC-US (VIRAL?)	Marcada
35). <i>Tv</i> / BM	ME /CQ (Hiperqueratosis)	Inflamatorios	ADC IN SITU	Marcada

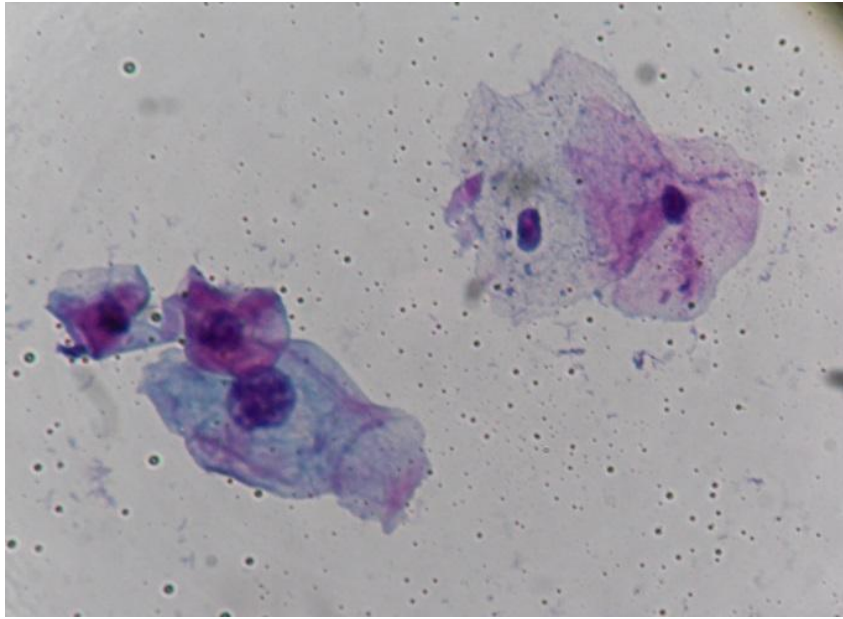
*Tv*: *Trichomonas vaginalis*. BC: bacterias cocoides. BM: bacterias mixtas (cocos y bacilos). Org L: organismos levaduriformes. Inespecífica: no se observo agente causal ni signos sugestivos. ME: metaplasia escamosa. CQ: cambios queratóticos. DIU: dispositivo intrauterino. Deficiencia de AC: acido fólico. ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado. ASC-H: células escamosas atípicas, no se puede descartar una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL). LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado. AGC-NOS: células glandulares atípicas, sin especificar. HPV: virus del papiloma humano. ADCa: adenocarcinoma. ADC IN SITU: adenocarcinoma in situ. Ca invasor: carcinoma invasor.



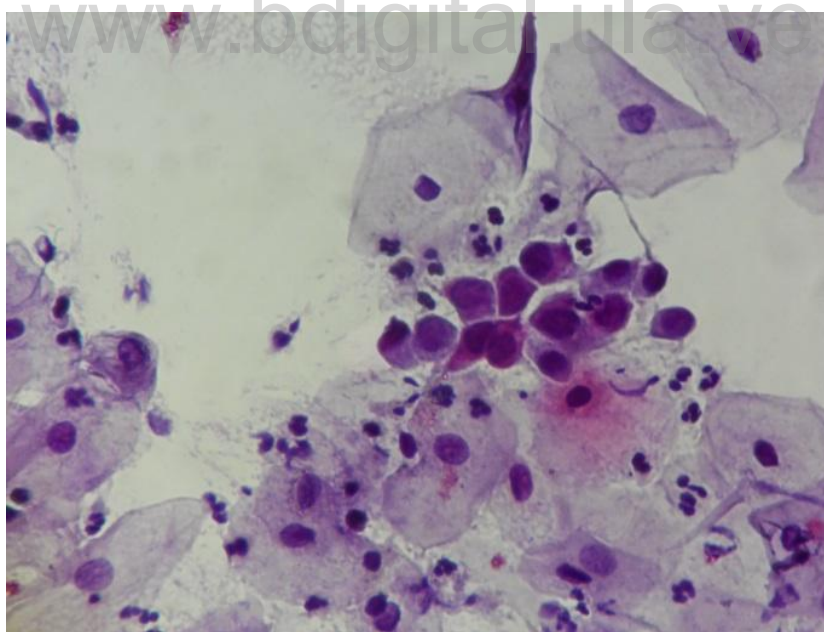
**Figura N° 12.** ASC-H. Células metaplásicas inmaduras atípicas y VB. 40X. Coloración de Papanicolaou.



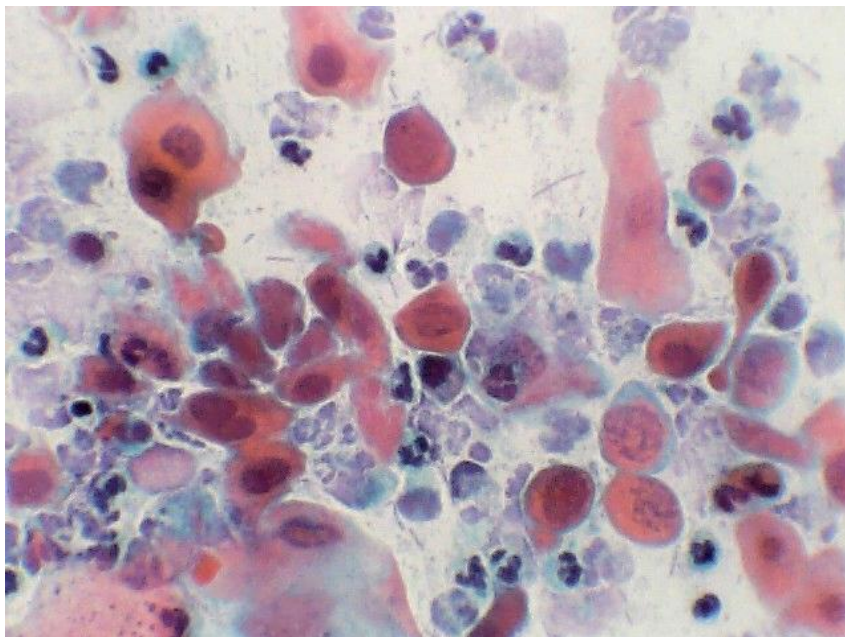
**Figura N° 13.** LSIL/HPV. Coilocitos (flecha). Células intermedias y superficiales normales y ausencia de reacción inflamatoria. 40X. Coloración de Papanicolaou.



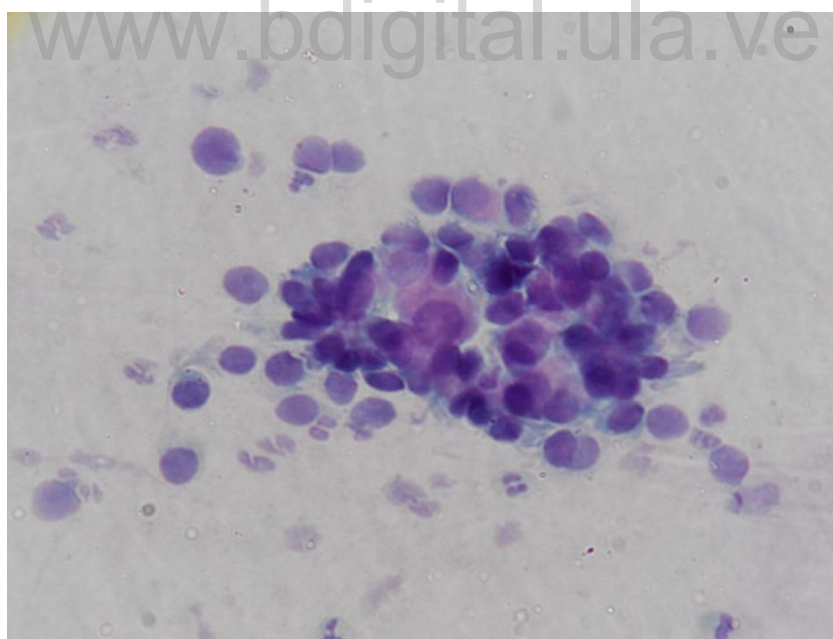
**Figura N° 14.** ASC-US Célula escamosa intermedia con núcleo agrandado y leve irregularidad de la membrana nuclear. Sin reacción inflamatoria. 40X. Coloración de Papanicolaou.



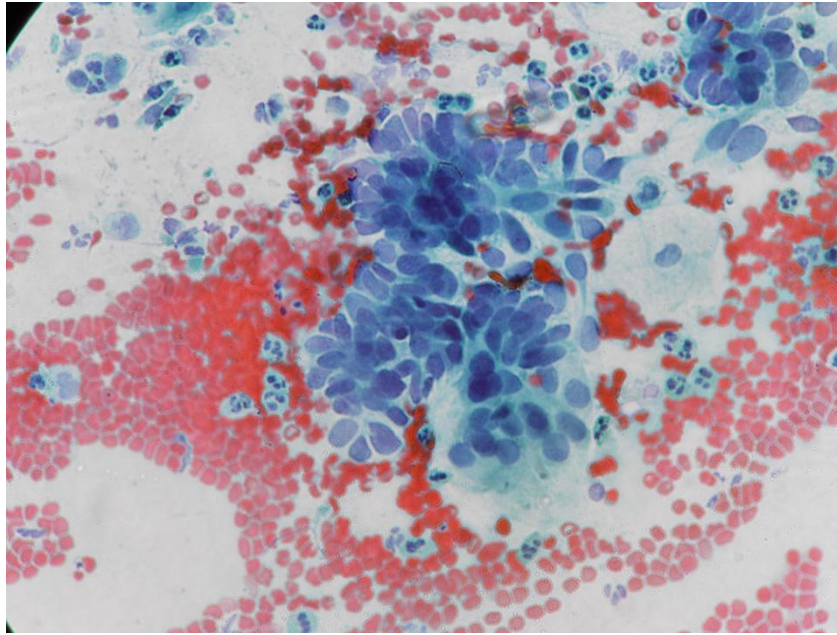
**Figura N° 15.** HSIL. Células metaplásicas inmaduras discarióticas y/o basales malignas. Células superficiales e intermedias normales y presencia de leucocitos PMN moderada. 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 16.** Carcinoma epidermoide. Células escamosas malignas: basales, queratinizadas y caudadas. Células intermedias atípicas y abundantes leucocitos PMN. 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 17.** AGC-NOS. Células endocervicales atípicas, sin especificar. Grupo de células endocervicales levemente denso con agrupamiento nuclear y núcleos de redondeados a ovalados con cromatina pálida. 40X. Coloración de Papanicolaou.



**Figura N° 18.** Adenocarcinoma endocervical. Células endocervicales malignas.  
40X. Coloración de Papanicolaou.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla N° VIII.** Factores de riesgo que predisponen al desarrollo de infecciones cervico-vaginales hallados en este estudio.

Infecciones cervico-vaginales									
Factor de Riesgo	Presencia		Ausencia		Total		RR	Intervalo de confianza	
	Número	%	Número	%	Número	%		Inferior	Superior
Dispositivo intrauterino (DIU)	<b>98</b>	<b>90,7</b>	<b>10</b>	<b>9,3</b>	108	100,0	<b>1,128</b>	<b>1,056</b>	<b>1,206</b>
Leucorrea	<b>179</b>	<b>88,6</b>	<b>23</b>	<b>11,4</b>	202	100,0	<b>1,109</b>	<b>1,047</b>	<b>1,175</b>
Anticonceptivo oral	11	91,7	1	8,3	12	100,0	1,128	0,949	1,341
Vaginitis/Cervicitis	30	83,3	6	16,7	36	100,0	1,026	0,884	1,190
Endopia	3	75,0	1	25,0	4	100,0	0,922	0,523	1,625
Ectopia/Ectropión	91	85,8	15	14,2	106	100,0	1,061	0,978	1,152

www.bdigital.ula.ve

**Tabla N° IX.** Infecciones cervico-vaginales como factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en células epiteliales, escamosas y/o glandulares.

Infecciones cervico-vaginales									
Anormalidades en Células Epiteliales Escamosas y/o Glandulares	Presencia		Ausencia		Total		RR	Intervalo de confianza	
	Número	%	Número	%	Número	%		Inferior	Superior
		<b>30</b>	<b>94</b>	<b>5</b>	<b>5,6</b>	35	100,0	<b>1,167</b>	<b>1,073</b>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## DISCUSIÓN.

El objetivo principal de esta investigación fue conocer la frecuencia de las infecciones cervico-vaginales detectadas en muestras citológicas, durante la pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras.

La vagina humana es un ecosistema balanceado y dinámico, constituida por una población compleja de bacterias aeróbicas y anaeróbicas. La presencia de lactobacilos, le confiere un efecto protector al ecosistema vaginal y en estado saludable femenino. Sin embargo, la aparición de molestias genitales como secreción, prurito, dispareunia y mal olor, son comunes en mujeres que presentan infecciones producidas por organismos como hongos, parásitos, bacterias y virus. El desequilibrio de la microbiota se conoce como disbiosis, que condiciona a la adquisición y persistencia de procesos infecciosos e inflamatorios, ahora implicados en el desarrollo de la carcinogénesis en el cuello uterino (Vásquez y cols 2019). La alta prevalencia de estas infecciones cervico-vaginales hoy en día, hace que sean consideradas un problema en la salud reproductiva de la mujer y por tanto la razón de este estudio.

En este estudio se encontró que la edad promedio del total de casos citológicos examinados fue de 38 años  $\pm$  13,5 años y el mayor porcentaje de resultados citológicos (76,4%) se encontró distribuido entre los 20 a 50 años de edad. Datos muy similares a los encontrados en este estudio fueron los hallados por Guillen y cols 2003 y Tafurt-Cardona y cols 2012 quienes señalan que la edad promedio fue 40,22  $\pm$  12,65 y 36,1  $\pm$  11,5 respectivamente así como el mayor número de extendidos se encontraron entre los 26 a 45 años de edad y los 21 y 50 años respectivamente. Por lo que se puede concluir que las pacientes que acuden a la consulta ginecológica con más frecuencia por molestias asociadas a infecciones cervico-vaginales se hallan mayormente en la edad reproductiva (Zetelman H. 2007).

En cuanto a la información clínica suministrada en la ficha de recolección de datos el 89,38% no proporciono ningún tipo de información clínica

relacionada y en menor porcentaje informaron el uso de DIU, ACO o estar embarazadas. Similares resultados fueron los hallados por Guillen y cols 2003 en donde el 17,37% eran usuarias de algún método anticonceptivo y el resto 82,63% no refirió información clínica pertinente. Es fundamental proporcionar todos los datos clínicos que pudieran permitir una interpretación citológica más certera (Davey y cols 2008) Entre los datos se incluyen la identificación de la paciente, edad, lugar anatómico de toma muestra, fecha de la última menstruación, fecha de la toma de muestra, impresión clínica, tipo de ciclo menstrual, historia obstétrica, tratamientos hormonales, quirúrgicos, otros informes previos: citología (fecha y resultado), biopsia (fecha y resultado), así como cualquier otro dato de interés. Por ello, la insuficiencia de datos clínicos pertinentes en la solicitud de la citología tiene impacto en la interpretación de las pruebas y también responsabilidad en errores subyacentes (Costa y cols 2018).

La frecuencia de las infecciones cervico-vaginales en este estudio fue del **81,30%**. Este dato coincide con lo encontrado por Jahic y cols 2013 (96,0%), Katawa y cols 2016 (77,42%) y Nadembega y cols 2017 (74,0%) estudios en los que también se reflejó una alta prevalencia de infecciones genitales en las pacientes estudiadas. Mientras que difiere de los resultados hallados de algunos estudios como Villaseca y cols 2015 y Majigo y cols 2021, donde la prevalencia de infecciones vaginales es más baja 46,5% y 65,3% respectivamente. Esta variación que se presenta podría deberse a las diferentes poblaciones de estudio, condiciones climáticas, socio demográficas y culturales, diferente sensibilidad en las pruebas de diagnóstico así como aplicación de diferentes métodos de diagnóstico. Esta alta frecuencia de infecciones cervico-vaginales en mujeres en edad reproductiva requiere de un diagnóstico oportuno y claro, en relación a los organismos patógenos implicados, apoyándose en métodos de laboratorio específicos como la bacteriología, micología, parasitología e incluso la biología molecular, que permite identificar certeramente a los diferentes organismos patógenos, incluyendo los genotipos específicos de *HPV*, tales como los de alto riesgo oncogénico *HPV-16* y *HPV-18*, entre otros más. De esta forma se aplicaría el

tratamiento adecuado para erradicarlas definitivamente, evitando la persistencia o la recurrencia de dichos procesos infecciosos y su vez la aparición de la disbiosis vaginal que es considerada en la actualidad posiblemente con el desarrollo de los procesos neoplásicos en el cuello uterino (Usyk M 2020).

El sistema Bethesda 2014 continúa contemplando que la calidad de la muestra celular es requerida para una correcta interpretación citológica de utilidad clínica. La adecuación de la muestra se refiere a la calidad del extendido citológico para análisis morfológico de las células epiteliales del cuello uterino, considerando los criterios de adecuación establecidos por el sistema Bethesda, como la correcta identificación de la lámina portaobjeto y en la solicitud del examen, el aporte de datos clínicos y la correcta fijación, coloración y preservación de los elementos celulares de origen escamoso y glandular, en el mismo. En esta investigación, el **99,8%** de los extendidos fueron considerados adecuados o satisfactorios para la evaluación citológica, cumpliendo así con los criterios requeridos y permitiendo la correcta interpretación morfológica de la celularidad cervical (Nayar y Wilbur 2015). En este sentido Dhakai y cols 2016 hallaron resultados muy similares en donde el 96,2% de los frotis para análisis citológicos fueron adecuados o satisfactorios y el 3,8% restante fueron inadecuados.

El sistema Bethesda 2014 establece que las citologías de cuello uterino deben ser clasificadas en forma general, dentro de una de las 3 categorías que propone: 1) Negativo para lesión intraepitelial o malignidad, 2) Anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares y 3) Otra. En esta investigación, el **97,2%** de las citologías se clasificaron dentro de la categoría NLIM (Nayar y Wilbur 2015). Lo que coincide con lo hallado por Dhakai y cols 2016 en donde encontró que 95,8% de los frotis citológicos fueron clasificados dentro de la categoría NLIM.

En relación a la categorización general Anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares, que incluye a las atipias celulares, las lesiones pre-malignas de bajo (*HPV*) y alto grado/carcinoma *in situ* y al cáncer.

En esta investigación, 35 casos **(2,8%)** fueron clasificados dentro de esta categoría, cumpliendo con el papel de la citología para la detección de estas lesiones y su posterior confirmación con la biopsia, para el tratamiento y seguimiento oportuno (Nayar y Wilbur 2015).

El éxito de los programas de pesquisa de cáncer de cuello uterino y su espectro de lesiones precursoras de alto y bajo grado depende de una variedad de factores en los que destaca la necesidad de proporcionar datos clínicos mínimos como: existencia de leucorrea patológica, atípias colposcópicas (resultado positivo en la inspección visual con ácido acético y con solución yodada), tratamiento cervical, embarazo, atrofia, postparto, que permitirán una interpretación más certera de los hallazgos citológicos y así contribuir eficazmente en la detección selectiva de las pacientes de riesgo para neoplasia cervical (Kumar y cols 2019). En el presente estudio, la leucorrea fue el hallazgo clínico/colposcópico con mayor prevalencia **(16.00%)**. Este hallazgo difiere del hallado por Jahic y cols 2013 quienes reportaron una secreción vaginal abundante en el 70,05% de los casos de su estudio, así como Nadembega y cols 2017 quienes también reportaron una prevalencia alta (87,29%) de leucorrea en las pacientes en estudio. Esta variación quizás se deba a que el 60,50% de casos no suministró impresión clínica pertinente. De tal manera que ante el aumento de flujo vaginal, cambio de color u olor es importante descartar la presencia de infección y de factores predisponentes que puedan estar causando esta alteración (López Olmos 2012).

La presencia de lactobacilos muestra una relación muy estrecha con un estado de salud, mientras que la disminución en la concentración de estos microorganismos puede estar asociada a la proliferación de especies bacterianas patógenas, que pueden ser parte de este ecosistema, pero que ante ciertas condiciones proliferan y dan origen al desarrollo de infecciones genitales y por tanto a la disbiosis. En el presente trabajo, 983 casos **(77,9%)** mostraron ausencia de lactobacilos, lo que supone que en estos casos existe una mayor predisposición a la proliferación de microorganismos patógenos causantes de infecciones cervico-vaginales, debido a que no se llevan a cabo los mecanismos que permiten la protección del microambiente vaginal por parte

de la microbiota bacteriana habitual (Mitra y cols 2016 y Kwasniewski y cols 2018).

La inflamación es un mecanismo reversible de defensa frente a ciertas condiciones, como la presencia de microorganismos patógenos adquiridos o no, por la vía de transmisión sexual. Además, la exposición crónica a la inflamación es tóxica para las células y puede dar lugar a daños en el ADN y con las consecuentes alteraciones genéticas potencialmente malignas. En esta investigación, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los casos donde estaban ausentes los lactobacilos o la citólisis y la presencia de reacción inflamatoria moderada o marcada (**16,57% y 21,41%** respectivamente). Lo que apoya que la presencia de lactobacilos o de citólisis, genera un ambiente protector frente a la colonización de organismos patógenos, impidiendo su proliferación y por tanto la aparición de procesos inflamatorios (Kyrgiou y cols 2017). Hallazgos similares fueron los reportados por Baka y cols 2013 quienes señalan que en 622/1117 (55,7%) casos se observó un proceso inflamatorio y que además 371/622 (59,6%) casos presentaron cultivos positivos con presencia de diferentes microorganismos patógenos generadores de estos estados inflamatorios.

Las infecciones cervico-vaginales resultado de la colonización de microorganismos patógenos, al ser persistentes y no tratadas de manera oportuna, generan un estado de disbiosis que según estudios recientes puede estar asociado al desarrollo de anomalías en células epiteliales (Kwasniewski y cols 2018). Por tal motivo el objetivo de este trabajo es conocer la frecuencia de estas infecciones genitales y dar un posible aporte de cómo pueden predisponer al desarrollo de las lesiones premalignas de cuello uterino.

La VB se considera un síndrome polimicrobiano, en donde no hay un solo microorganismo cuya presencia confirme potencialmente el diagnóstico. Sin embargo, *Gardnerella vaginalis* y *Atopobium vaginae* son fuertes indicadores de VB. De tal manera que se cuestiona cuál sea el o los microorganismos implicados en el inicio de la alteración o si se deba a otros factores como el uso de la ducha vaginal (Vázquez y cols 2019). En nuestra

investigación, la frecuencia de infección por cambios en la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana es del **15,07%**, siendo la infección cervico-vaginal más frecuente de los casos estudiados. Hallazgos muy similares fueron los hallados por Jahic y cols 2013 y López-Olmos 2013 donde la prevalencia fue del 15,0% y 17,0% respectivamente.

La infección por *Trichomonas vaginalis* fue definida por Oza N. 2019 como una infección de transmisión sexual causada por un protozoo parásito no invasivo flagelado móvil; capaz de producir vaginitis y cervicitis. Además Bouchemal y cols 2017 afirman, que este parásito también puede traer consecuencias graves como infertilidad, rotura prematura de las membranas placentarias, parto prematuro, recién nacidos con bajo peso al nacer y muerte neonatal. Además, se ha informado una mayor predisposición a la infección por *HIV* tanto en hombres como en mujeres. En el presente estudio, la frecuencia de la infección por *Trichomonas vaginalis* fue de **6,04%**, difiriendo en lo hallado por Villaseca y cols 2015 (3,0%) y Francis y cols 2018 (4,6%) donde la prevalencia fue menor a la reportada en este estudio, quizás debido a que la población de ambos estudios es bastante baja a diferencia de reportada en esta investigación.

Existen otros organismos patógenos causantes en este medio de infecciones genitales y no contemplados por el sistema Bethesda 2014. Las infecciones causadas por bacterias cocoides y bacterias mixtas representada por cocos y bacilos fueron las de mayor frecuencia **18,34% y 8,57%** respectivamente, así como las infecciones mixtas causadas por más de un organismos patógeno **14,57%**.

La vaginitis aeróbica es una entidad clínica reconocida recientemente, que puede confundirse clínicamente, con vaginosis bacteriana. Vázquez y cols 2019 la definen como una alteración de la microbiota vaginal, caracterizada por disminución de lactobacilos y mayor cantidad de bacterias, cocoides o bacilares, aeróbicas entéricas (*E.coli*, *S.aureus*, *Streptococos* del grupo B y *Enterococcus*), con niveles variables de inflamación, deficiencia de maduración epitelial y de respuesta inmune. En embarazadas puede producir parto

prematureo y corioamnionitis del feto y también neoplasia cervical. Aunque hay escasez de datos, se estima que la frecuencia se encuentra entre el 5 y 10% en mujeres no embarazadas, del 4-8% en embarazadas y en general puede variar del 7-26%. De tal manera que dentro de esta entidad se podrían incluir las infecciones causadas por bacterias cocoides y mixtas. La prevalencia de estas infecciones en esta investigación fue del **18,34%** y el **8,57%** respectivamente.

Las infecciones mixtas, causadas por más de un microorganismo patógeno, también tuvieron una frecuencia importante en la presente investigación (**14,27%**). Ozal N. 2019 afirma que cada vez es más frecuente encontrar mujeres con vaginitis mixta y que además es un cuadro que dificulta el tratamiento adecuado. Además, destaca que la misma consiste en la coexistencia de micosis y tricomoniasis, de micosis y vaginosis bacteriana o de micosis y vaginitis aeróbica. La incidencia de vulvovaginitis micótica en asociación con vaginosis bacteriana es aproximadamente del 34,0%, y agrega que hay una importante asociación entre vaginosis bacteriana y *Cándida albicans*, que hace que las infecciones vaginales mixtas tengan importancia clínica y epidemiológica.

Por tanto, la vaginosis bacteriana, tricomoniasis, vaginitis aeróbica y las infecciones mixtas son procesos infecciosos frecuentes, que deben ser estudiados y considerados con mayor detenimiento, sujetos a seguimiento y confirmación microbiológica, micótica y parasitaria, ya que podrían estar asociados con el desarrollo de lesiones premalignas, gracias a la alteración que generan en la microbiota vaginal.

El predominio de ciertas especies de lactobacilos en la microbiota vaginal es determinante para el establecimiento de un estado de salud o enfermedad. Las comunidades bacterianas vaginales en mujeres premenopáusicas sanas suelen estar pobladas por lactobacilos, que comúnmente aseguran un pH vaginal ácido, el cual proporcionaría la primera línea de defensa contra los agentes patógenos. Además, estas bacterias

pueden producir muchos otros metabolitos protectores capaces de inhibir el crecimiento bacteriano, la adhesión y la formación de las biopelículas. En esta investigación, la frecuencia con que se presentaron infecciones cervico-vaginales aún en presencia de lactobacilos fue de 346 casos **(24,59%)**. De tal manera que la presencia de especies como *L.crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii* generan un efecto protector, para evitar la disbiosis ocasionada por la persistencia y proliferación de organismos patógenos y futura predisposición al desarrollo de lesiones premalignas, mientras que *L.iners* se asocia con disbiosis del microbioma, principalmente vaginosis bacteriana (Kyrgiou y cols 2017).

Se deben realizar futuras investigaciones para caracterizar la microbiota bacteriana habitual de esta localidad, de manera tal que pueda ser comparada con los estudios más recientes relacionados y así establecer que especies de lactobacilos están presentes en la microbiota de mujeres con disbiosis y así determinar cuál sería la población en riesgo de presentar mayor predisposición a la progresión de lesiones premalignas o cáncer cervical (Mitra y cols 2016 y Yang y cols 2018).

Quando existe algún daño o trauma sobre la mucosa cervical, el epitelio escamoso y el glandular endocervical reaccionan ante éstos a modo protector, ya sea mediante queratinización semejante a la piel o formando la metaplasia escamosa. Una vez que se ha resuelto el daño que ha inducido la aparición de estas reacciones proliferativas benignas reversibles, el epitelio vuelve a su estado normal (Nayar y Wilbur 2015). Estas reacciones protectoras se incluyen en los hallazgos no neoplásicos benignos.

En esta investigación, los hallazgos no neoplásicos más frecuentes fueron los cambios queratóticos representados por la hiperqueratosis y paraqueratosis **(35,60%)** y la metáplasia escamosa **(27,50%)**. El sistema Bethesda 2014 (Nayar y Wilbur 2015) establece que los primeros son considerados un fenómeno celular reactivo de protección no neoplásico o que pueden estar asociados a cambios celulares secundarios inducidos por el *HPV*. Mientras que en el caso de la metaplasia escamosa los estímulos como la infección, la inflamación u otros tipos de traumatismos, causan una alteración

de la vía de desarrollo de nuevas células que reemplazan las que se han perdido por desgaste. La nueva generación de las células se va diferenciando cada vez más hacia un epitelio escamoso en respuesta al estímulo nocivo. De tal manera, que ante la presencia de procesos infecciosos o inflamatorios surgen estas variaciones celulares no neoplásicas frente a ciertos estímulos que lo produjeron.

Los cambios celulares reactivos asociados a inflamación o reparación son definidos por Staats y cols 2020, como aquellos cambios que se refiere a un patrón específico de variaciones en las células del cuello uterino, en respuesta a un estímulo externo. Aunque los cambios celulares asociados a inflamación muestran cierta superposición morfológica con alteraciones neoplásicas, se clasifica como negativa para lesión intraepitelial o malignidad, mientras no sea atípica y no implica un riesgo significativo de precursores de cáncer de cuello uterino. Los cambios celulares reactivos asociados a inflamación deben ser informados, ya que deben ser evaluados en la citología control post-tratamiento, para corroborar que estaban asociados a la inflamación y no a un proceso neoplásico incipiente (Nayar y Wilbur 2015).

Los cambios celulares reactivos persistentes en cuello uterino, podrían estar asociados a una mayor incidencia de lesión intraepitelial, ya que los epitelios frecuentemente sometidos a infección, inflamación u otros traumatismos, son más susceptibles a infección por *HPV* oncogénico y a mutaciones genéticas (Kyrgiou y cols 2017). En la presente investigación 543 casos **(43,20%)**, mostraron cambios celulares reactivos asociados a inflamación, en respuesta a la presencia de un microorganismo patógeno o agente externo, la cual es reversible.

Zhang y cols 2020 señalan que la edad de alta frecuencia en la adquisición de infecciones genitales se encuentra en la edad reproductiva, la cual oscila entre los 18 y 50 años, por lo que se considera un periodo de riesgo para la aparición de las molestias genitales. Estos hallazgos son muy similares a los de este estudio, donde la mayor prevalencia **(67,2%)** de los procesos infecciosos se encontró entre los 20 y 50 años de los casos estudiados, siendo

estadísticamente significativo, en relación a los otros grupos etarios ( $\leq 19$  y  $> 60$  años). Esto puede deberse a ciertos factores que influyen directamente en la variación de la microbiota vaginal y que son considerados de riesgo para el desarrollo de infección e inflamación, como los son la actividad sexual (promiscuidad, no uso del condón, semen, espermicidas), raza o grupo étnico, edad y fisiología hormonal y estilo de vida (duchas vaginales, productos de higiene íntima, tabaquismo, alimentación, deficiencias nutricionales, embarazo) entre otros. Todos estos factores podrían desencadenar una mayor exposición a infecciones de transmisión sexual y proliferación de organismos patógenos, con la consecuente disbiosis vaginal (Mora S 2019).

Actualmente, se están desarrollando investigaciones para aclarar el papel de la disbiosis en la carcinogénesis del cuello uterino, asociada a infección por *HPV* oncogénico (Mirabello y cols 2019 y Usyk y cols 2020), ya que al parecer, existe una relación compleja entre la disminución de la acción protectora de los lactobacilos, la disbiosis y el desarrollo del cáncer de cuello uterino, y los mecanismos implicados aún son desconocidos (Yang y cols 2018).

En esta investigación, el **2,8%** de los casos correspondieron a citologías con anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares asociados especialmente a la presencia de organismos patógenos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en pacientes con presencia de organismos patógenos como *Trichomonas vaginalis*, *Cándida sp*, *Chlamydia trachomatis*, así como infección inespecífica, donde no se observa organismo patógeno ni signos sugestivos.

Números estudios han clasificado a la microbiota vaginal en cinco estados comunitarios (CST). Los CTS I, II, III y V presentan predominio de especies de lactobacilos productoras de ácido láctico y otros metabolitos antimicrobianos, asociadas a estados de salud vaginal (Mitra y cols 2016, Kyrgiou y cols 2017 y Kwasniewski y cols 2018). Mientras que el CTS IV presenta predominio de bacterias asociadas a VB y por tanto mayor susceptibilidad y menor resistencia a la proliferación de organismos patógenos.

De tal manera que, la persistencia de ciertos procesos infecciosos e inflamatorios mantiene alterada la composición de la microbiota vaginal habitual provocando la disbiosis, que se asocia a la adquisición y persistencia de la infección por *HPV* oncogénico, factor asociado al desarrollo de *SIL* y cáncer de cuello uterino en determinadas mujeres.

La infección por *Trichomonas vaginalis* mostró diferencias estadísticamente significativas en las pacientes con anormalidades en células epiteliales escamosas y/o glandulares. Ozal N. 2019 afirma que los síntomas relativamente leves y la falta de evidencia de cualquier secuela grave, han conducido a que esta infección no se diagnostique ni se trate de manera oportuna. Sin embargo, la creciente evidencia de que la infección por *Trichomonas vaginalis* se asocia con riesgo de complicaciones durante el embarazo como: ruptura de membranas placentarias, parto prematuro y bajo peso al nacer así como mayor predisposición a la infección por *HIV*, han aumentado los esfuerzos para diagnosticar y tratar a los pacientes que albergan este parásito. Los resultados de este estudio revelan que la infección por *Trichomonas vaginalis* está positivamente asociada al desarrollo de anormalidades en células epiteliales, infección persistente por *HPV* y cáncer de cuello uterino. Este hallazgo sugiere que la presencia o persistencia de la infección tricomoniasis facilite la adquisición de otras infecciones como *HPV* y *HIV* generando alteraciones a nivel celular de la inmunidad celular (Bouchemal y cols 2017 y Fichorova y cols 2020).

Por otro lado, se encontró que en los casos de VB, no fueron estadísticamente significativos asociados al desarrollo de anormalidades en células epiteliales en esta investigación. Sin embargo, en estos casos se presentaron anomalías celulares en presencia de VB, estos hallazgos corroboran lo encontrado por Kyrgiou y cols 2017, quienes afirman que la VB induce una respuesta pro-inflamatoria, ocasionando daño tisular que posiblemente mejore el potencial oncogénico del *HPV* y su persistencia, promoviendo el desarrollo de *H-SIL* y cáncer de cuello uterino.

La vulvovaginitis micótica ocurre con mayor frecuencia en mujeres con microbiota vaginal predominada por lactobacilos (Engbets y cols 2007). Estos autores hallaron que el grupo con infección por *Cándida* sp no tuvo riesgo significativo de desarrollar SIL. Mientras que el hallazgo de ASC-US se presentó significativamente más a menudo en la citología control post-tratamiento. Similares hallazgos se encontraron en la presente investigación, donde 3/4 casos con infección por *Cándida* sp mostraron ASC-US y 1/4 presento ASC-H. Por otro lado, 2/4 casos presentaron citólisis asociada a infección por *Cándida* sp y mostrando a su vez anormalidades en células epiteliales, lo que apoya lo expuesto por Engbets y cols 2007.

Se ha sugerido que existe una relación causal entre la infección por ciertos organismos patógenos transmitidos por vía sexual, como *Chlamydia trachomatis*, y la mayor posibilidad de desarrollar cáncer cervical, especialmente si se asocia a HPV (Chen y cols 2020) Por tanto, estas pacientes requieren de mayor atención clínica (Choi y Roh 2014).

Citológicamente, las características de algunas infecciones está bien establecida por el sistema Bethesda 2014 (Nayar y Wilbur 2015), sin embargo no ocurre igual con la cervicitis clamidiásica. Otros autores establecen que dicha infección puede ser sugerida cuando se observan vacuolas de membrana reforzada en células metaplásicas (Escobar y cols 2004).

En la presente investigación, la infección por *Chlamydia trachomatis* fue sugerida en 2 casos (5,71%). Su asociación con desarrollo de anormalidades en células epiteliales mostró diferencias estadísticamente significativas. Chen y cols 2020 señalaron que *Chlamydia trachomatis* se ha identificado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino y se asocia con infección por HPV, ya que la infección por *Chlamydia trachomatis* es capaz de desencadenar infecciones crónicas o recurrentes e inflamación a largo plazo. Ya que provoca daño epitelial en la mucosa cervical y afecta la inmunidad celular, facilitando así la transmisión y co-infección del HPV oncogénico. Los 2/35 casos con infección por este organismo presentaron una citología atípica (ASC-H). Lo que corrobora lo sugerido por Choi y Roh 2014

quienes señalaron que las pacientes con infección por *Chlamydia trachomatis* podrían contribuir al desarrollo de *SIL* y cáncer invasivo.

La disbiosis provocada en la vaginitis aeróbica (VA) se relaciona con lesiones preinvasivas que han sido confirmadas por biopsia como la neoplasia intraepitelial cervical grado dos (*CIN2*). De tal manera que, la VA e inflamación parecen jugar un papel importante en el proceso de carcinogénesis de cuello uterino (Plisco y cols 2021). En la presente investigación, la infección por bacterias de morfología cocoide y mixta, que pudieran ser relacionadas con la ahora llamada vaginitis aeróbica (requiriendo confirmación bacteriológica), podrían estar asociadas con el desarrollo de anomalías en células escamosas y/o glandulares, apoyando lo señalado anteriormente.

En el contexto de disbiosis, la inflamación es considerada por Engbets y cols 2007 como un cofactor de la carcinogénesis cervical, ya que la alteración de la microbiota vaginal aumenta el riesgo de contraer infección por *HPV*. En esta investigación, 21/35 casos que presentaron anomalías en células epiteliales escamosas y/o glandulares mostraron una reacción inflamatoria moderada y marcada, en respuesta a un proceso infeccioso.

La composición de la microbiota vaginal influye en la respuesta inmune innata del huésped, la susceptibilidad a la infección y el posterior desarrollo de enfermedad cervical. No todos los lactobacilos promueven estados de salud vaginal, por ejemplo *L.iners* se presenta en mujeres con disbiosis mientras que *L.crispatus* se encuentra en el microbioma de mujeres sanas. Como se menciono anteriormente el *CST IV* favorece la colonización de bacterias anaeróbicas asociadas a VB y por tanto es más inestable, promoviendo la adquisición frecuente de infecciones vaginales y como consecuencia la alteración de la microbiota vaginal. Este tipo de microbiota muestra perfiles proinflamatorios que mejoran el potencial oncogénico del *HPV*, a través de la expresión de las proteínas E6 y E7, que inhiben la apoptosis y aumentan la proliferación celular, la aneuploidia y las anomalías de la cromatina, asociadas a displasia y cáncer de cuello uterino. En la presente investigación, se hallaron 5/35 casos con anomalías en células epiteliales escamosas y/o

glandulares en presencia de lactobacilos o citólisis, confirmando así que el desequilibrio de la microbiota vaginal permite la adquisición de infecciones vaginales, generando un estado sostenido de disbiosis que favorece la infección por *HPV* y el desarrollo de anormalidades en células epiteliales (Kyrgiou y cols 2017 y Fichorova y cols 2020).

La posible asociación entre la disbiosis y la adquisición y persistencia de *HPV* oncogénico así como el posterior desarrollo de carcinogénesis sigue siendo estudiada por numerosos autores (Usyk y cols 2020 y Ananhtar y cols 2018). Ya que las infecciones genitales persistente generan un estado de disbiosis que conduce a una alteración a nivel celular, ausencia del efecto protector por parte de los lactobacilos, pérdida de la continuidad de la barrera del epitelio que a su vez podría favorecer el ingreso del *HPV* oncogénico, generando estados inflamatorios sostenidos que promueven los ambientes tumorales. La disbiosis no solo podría estar asociada a la VB sino que también se puede usar como factor predictor de lesiones de alto grado asociadas a *HPV* y que podrían desarrollar cáncer ginecológico (Choi y Roh 2014).

En cuanto a los factores de riesgo que predisponen a la adquisición de infecciones cervico-vaginales considerados en esta investigación, destaca la presencia de leucorrea y el uso de DIU. Como se mencionó anteriormente la presencia de leucorrea está muy asociada a la proliferación de organismos patógenos y es el signo más común de consulta ginecológica. La leucorrea patológica está asociada a una alta prevalencia de cultivos microbiológicos positivos, que confirman la presencia de organismos patógenos causantes de infecciones vaginales como vaginosis bacteriana, tricomoniasis y candidiasis. En esta investigación, la presencia de leucorrea tuvo un OR: 1,109 (IC DEL 95%; 1,047 – 1,175) considerándose un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones cervico-vaginales. Esto permite concluir que ante la presencia de leucorrea es preciso descartar una infección de transmisión sexual, ya que existen organismos infecciosos que provocan esta alteración en la cantidad, olor y consistencia del flujo vaginal normal así como cuerpos extraños o falta de higiene por parte de las pacientes (López Olmos 2012).

El sistema Bethesda 2014 relaciona la presencia de *Actinomyces spp* en la citología cervical con la frecuencia en pacientes usuarias del DIU (hasta en un 25%), cuya explicación aún no ha sido aclarada. También Guillén y cols 2003 señalaron esta asociación directa entre el uso de DIU, *Actinomyces* y la enfermedad inflamatoria pélvica. Estas bacterias parecen requerir para su desarrollo un tiempo prolongado (aproximadamente 20 meses) de presencia del DIU en el tracto genital femenino. En concordancia con lo señalado en la literatura, en esta investigación el uso de DIU tuvo un OR: 1,128 (IC del 95%; 1,056 – 1,206) considerándolo un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones cervico-vaginales, especialmente la causada por *Actinomyces spp* (Nayar y Wilbur 2015).

El uso de ACO, no fue considerado factor de riesgo en esta investigación ya que tuvo un OR: 1,128 (IC DEL 95%; 0,949 – 1,341). Este hallazgo es muy similar al encontrado por Kyrgiou y cols 2017 y Mora S 2019 quienes afirman que el uso de ACO tiene un efecto protector frente al desarrollo de infecciones genitales especialmente VB, ya que favorece el mantenimiento de especies protectoras como *L.crispatus*, especie productora de ácido láctico y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, reduciendo en un 31% las recurrencias de VB. Sin embargo, otro estudio afirma que el uso de DIU, ACO, uso prolongado de antibióticos y las duchas vaginales son considerados factores de riesgo para el desarrollo de infecciones genitales (Zhang y cols 2020).

La ectopia es considerada otro posible factor de riesgo ya que es más frecuente en pacientes con VB (Eleuterio y cols 2017), contrario a lo observado en la presente investigación donde no se presentó como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones vaginales ya que tuvo un OR: 1,061 (IC del 95%; 0,978 – 1,152).

Se sugieren realizar investigaciones futuras donde se amplíe el número de pacientes, de manera que puedan comprobarse si el uso de los ACO tiene un efecto protector o predisponente para contraer ciertas infecciones vaginales en esta localidad. Así como tomar en cuenta ciertos factores como: actividad sexual, raza o grupo étnico, edad y fisiología hormonal, estilo de vida, entre

otros que pueden predisponer a la alteración de la microbiota vaginal y traer como consecuencia la colonización de organismos patógenos causantes de infecciones cervico-vaginales y sus futuras complicaciones.

Las infecciones cervico-vaginales como factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en células epiteliales escamosas y/o glandulares revela que 29/35 (**94,4%**) de las anomalías en células epiteliales presentaban asociado un proceso infeccioso, con un riesgo relativo (RR: 1,167 IC del 95%; 1,073 – 1,269), este hallazgo concuerda con los expuesto por Alotaibi y cols 2020 quienes detectaron una correlación significativa entre las infecciones de transmisión sexual y el *HPV* de alto riesgo asociado a la citología cervical anormal ( $p < 0,0001$ ), concluyendo que las infecciones de transmisión sexual pueden desempeñar un papel crucial en la persistencia del *HPV* de tipo oncogénico y su complicaciones graves incluido el cáncer de cuello uterino.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CONCLUSIONES.

1. Las infecciones cervico-vaginales son consideradas un problema en la salud reproductiva de la mujer, debido a su alta frecuencia (**81,3%**) y a la posible asociación con la disbiosis vaginal, actualmente implicada y estudiada en el desarrollo de lesiones del cuello uterino, asociadas a la infección persistente por *HPV* oncogénico.
2. El **99,8%** de las muestras celulares de este estudio fueron adecuadas para estudio citológico. Una muestra adecuada garantiza un informe citológico más seguro, con la consecuente eficaz interpretación clínica.
3. La edad de mayor frecuencia (**67,2%**) de las infecciones cervico-vaginales es la edad reproductiva, comprendida entre los **20 y 50 años**.
4. La leucorrea está asociada a la existencia de infecciones cervico-vaginales en el **16,0%** de los casos, seguida de un cuello uterino sano (14,1%). El conocimiento oportuno de los hallazgos clínicos y colposcópicos es fundamental para el correcto análisis e interpretación de los hallazgos citológicos.
5. La microbiota bacteria habitual, representada por los lactobacilos o por la presencia de citólisis, está asociada con un estado de salud. En los casos estudiados respectivos, no se observaron procesos infecciosos comunes, a excepción de la vulvo-vaginitis micótica.
6. La vaginosis bacteriana (**15,07%**), la tricomoniasis (**6,04%**), la infección por bacterias ya sean mixtas (cocos/bacilos) en el **8,53%** o por bacterias cocoides en el **18,34%** fueron los procesos infecciosos más comúnmente encontrados en este estudio. El **14,27%** correspondieron a infecciones mixtas, producidas por 2 ó más organismos patógenos.
7. Entre los hallazgos no neoplásicos más frecuentes se encontró que: 1) los cambios queratóticos, que incluyen las células de hiperqueratosis y/o paraqueratosis (**35,6%**) y la metaplasia escamosa (**27,5%**) fueron las

variaciones celulares más observadas y 2) entre los cambios celulares reactivos benignos fueron más frecuentes los asociados a inflamación (**43,2%**).

8. Una citología anormal (con anomalías en células epiteliales escamosas y/o glandulares) se encontró en el **2,80%** de los casos de este estudio. Los organismos patógenos significativamente más frecuentes en estos casos e incluidos por el sistema Bethesda 2014 fueron: *Trichomonas vaginalis* o los signos sugestivos de tricomoniasis (**22,85%**) y los organismos fúngicos consistentes con *Cándida sp.* (**11,42%**). Entre los no contemplados en el sistema Bethesda 2014 se encontraron los cambios celulares sugestivos de infección por clamidias (**5,71%**) y las infecciones inespecíficas (**11,42 %**), donde no se observó agente patógeno ni signos sugestivos.
  
9. Los factores de riesgo para el desarrollo de infecciones cervico-vaginales encontrados en este estudio estuvieron encabezados significativamente por la leucorrea (**RR: 1,109**) y el uso de dispositivo intrauterino (**RR: 1,128**). La ectopia, el uso de anticonceptivos orales y la vaginitis/cervicitis, aunque no fueron estadísticamente significativos, también estaban presentes.

## RECOMENDACIONES.

1. Es necesario combatir oportunamente los posibles estados de disbiosis vaginal, detectados mediante el estudio citológico durante la pesquisa de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras. Para ello, es conveniente realizar estudios específicos bacteriológicos, parasitológicos, micológicos y de biología molecular, a fin de caracterizar tanto la microbiota vaginal como los organismos patógenos más comunes, incluyendo los genotipos específicos de *HPV*, y así poder determinar su posible implicación en la carcinogénesis del cuello uterino, en esta localidad.
2. Es imprescindible disponer de información clínica pertinente, especialmente la impresión clínica / colposcópica, en el momento de realizar el análisis citológico, para con ello aumentar la posibilidad de una mejor interpretación de los hallazgos y proporcionar resultados de utilidad clínica.
3. La disbiosis vaginal podría ser parte importante en el inicio de la carcinogénesis cervical, por lo que es obligatorio realizar futuras investigaciones para aclarar esta suposición en las mujeres merideñas.

## BIBLIOGRAFÍA.

Alotaibi H.J., Almajhdi F.N, Alsaleh A.N., Obeid D.A, Khayat H.H, Al- Muammer T.A., Tulbah A.M., Alfageeh M.B., Al-Ahdal M.N., Alhamlan F.S. Association of Sexually Transmitted Infections and Human Papillomavirus Co-Infection with Abnormal Cervical Cytology among Women in Saudi Arabia, *Saudi Journal of Biological Sciences* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.03.021>

Anahtar M, Gootenberg D, Mitchell C, and Kwon D. Cervicovaginal Microbiota and Reproductive Health: The Virtue of Simplicity. *Cell Host & Microbe* 23, February 14, 2018 161. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.013>.

Baka S., Tsirmpa I., Chasiakou A., Tsouma I., Politi E., Gennimata V., and Kouskouni E. Inflammation on the Cervical Papanicolaou Smear: Evidence for Infection in Asymptomatic Women? Hindawi Publishing Corporation *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* Volume 2013, Article ID 184302, 4 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/184302>.

Bouchemal K, Bories C, Loiseau PM. 2017. Strategies for prevention and treatment of *Trichomonas vaginalis* infections. *Clin Microbiol Rev* 30:811– 825. <https://doi.org/10.1128/CMR.00109-16>.

Costa DB, Carvalho ARBA, Chaves MAF, Plewka J, Turkiewicz M. Patient safety by analyzing the information not provided in the requisition orders of cervical cytology test. *J Bras Patol Med Lab.*, 2018; 54:401-406.

Chen H, Luo L, Wen Y, He B, Ling H, Shui J, He P, Hou X, Tang S and Li Z (2020) Chlamydia trachomatis and Human Papillomavirus Infection in Women From Southern Hunan Province in China: A Large Observational Study. *Front. Microbiol.* 11:827. doi: 10.3389/fmicb.2020.00827.

Choi Y and Roh J. Cervical Cytopathological Findings in Korean Women with *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, and *Ureaplasma urealyticum* Infections. Hindawi Publishing Corporation Scientific World Journal Volume 2014, Article ID 756713, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/756713>.

Dhakal R, Makaju R, Sharma S, Bhandari S, Shrestha S and Bastakoti R. Correlation of Cervical Pap Smear With Biopsy in the Lesion of Cervix. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 14 (55), 254-257. 2016

Davey DD, Cox JT, Austin RM, Birdsong G, Colgan TJ, Howell LP, Husain M, Darragh TM. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines and optimizing specimen collection. J Low Genit Tract Dis. 2008; 12:71-81. doi: 10.1097/LGT.0b013e3181585b9b.

Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. Journal of Pathology J Pathol. 2016; 238: 166-179. Doi: 10.1002/path.4656.

Eleuterio J, Nunes R, Martins L, Giraldo P y Silveira A. Inflammatory cells in liquid-based cytology smears classified as bacterial vaginosis. Diagnostic cytopathol., Volume 45, Issue 12 December 2017 Pages 1100-1104 <https://doi.org/10.1002/dc.23830>

Engberts M, Verbruggen B, Boon M, Haafte M, Heintz A. Candida and Dysbacteriosis: A Cytologic, Population based Study of 100,605 Asymptomatic Women Concerning Cervical Carcinogenesis. CANCER (CANCER CYTOPATHOLOGY) October 25, 2007 / Volume 111/ Number 5.

Escobar Botero S, Galeano Múnica A, Londoño Restrepo M, Villa Giraldo M. Atlas de citología cervicovaginal. Editor Universidad de Antioquía, Colombia. 2004. Pags: 48-51. ISBN9586557731.

Fichorova RN, Morrison CS, Chen P-L, Yamamoto HS, Govender Y, Junaid D, et al. (2020) Aberrant cervical innate immunity predicts onset of dysbiosis and sexually transmitted infections in women of reproductive age. PLoS ONE 15(1): e0224359. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224359>

Francis S, Mthiyane T, Baisley K, Mchunu S, Ferguson J, Smit T, Crucitti T, Gareta D, Dlamini S, Mutevedzi T, Seeley J, Pillay D, McGrath N, Shahmanesh M. Prevalence of sexually transmitted infections among young people in South Africa: A nested survey in a health and demographic surveillance site. 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002512>.

Guillén M., Moreno F., López M., Omaña T., Altuve F., Toro M. Hallazgos microbiológicos cervicovaginales en pacientes de pesquisa de cáncer. *REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Vol. 45 (1) 2003.*

Guevara A., Santiago V., Domínguez A. Vaginosis citolítica: una entidad clínica poco conocida. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2011;71(1):45-48.

Jahic M, Mulavdic M, Nurkic J, Jahic E , Nurkic M. Clinical Characteristics of Aerobic Vaginitis and Its Association to Vaginal Candidiasis, Trichomonas Vaginitis and Bacterial Vaginosis *Med Arh.* 2013 Dec; 67(6): 428-430. DOI: 10.5455/medarh.2013.67.428-430.

Katawa G, Tchopba C, Ritter M, Silva M, Ameyapoh A, Arndts K, Ataba E, Tchadie P, Amessoudji O, Hoerauf O, D Karou S , Layland A and Ameyapoh Y. Female reproductive tract health: prevalence and risk factors associated with infections in Lomé. (Female reproductive tract infections in Lomé). *Clin Res Trials*, 2021 Volume 7: 1-9. doi: 10.15761/CRT.1000342

Kumar N, Gupta R, Gupta S. Inadequate clinical data on Pap test request form: Where are we headed in the era of precision medicine? *CytoJournal* 2020;17:1.doi:10.25259/Cytojournal\_87\_2019.

Kyrgiou M, Mitra A and Moscicki A. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res.* 2017 January; 179: 168–182. doi:10.1016/j.trsl.2016.07.004.

Kwasniewski W., Wolun-Cholewa M., Kotarski J., Warchol W., Kuzma D., Kwasniewska A., Gozdicka-Jozefiak A. Microbiota dysbiosis is associated with HPV-induced cervical carcinogenesis. *ONCOLOGY LETTERS* 16: 7035-7047, 2018. DOI: 10.3892/ol.2018.9509.

López-Olmos J. (2012). Leucorreas líquidas y cremosas: diferencias clínicas y microbiológicas (estudio prospectivo de 1 año). *Clin Invest Gin Obst.* 2012; 39(2):57-63

López-Olmos, J. (2013). Leucorreas: valores predictivos de la citología cervicovaginal y del cultivo microbiológico para el diagnóstico de la infección vaginal. *Clin Invest Gin Obst*, 40(5), 200-206

Majigo M, Kashindy P, Mtulo Z and Joachim A. Bacterial vaginosis, the leading cause of genital discharge among women presenting with vaginal infection in Dar es Salaam, Tanzania. *African Health Sciences.* Vol. 21 No. 2 (2021). DOI: 10.4314/ahs.v21i2.7

Marrazzo JM, Martin DH. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S102–10.

Mirabello L, Clarke M, Nelson C, Dean M, Wentzensen N, Yeager M, Cullen M, Boland J, Schiffman and Burk R. The Intersection of HPV Epidemiology, Genomics and Mechanistic Studies of HPV-Mediated Carcinogenesis. *Viruses* 2018, 10, 80; doi:10.3390/v10020080.

Mitra A; MacIntyre D; Marchesi J; Lee Y; Bennett P; Kirgiou M. (2016). *The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next?*. Microbiome (2016) 4:58 DOI 10.1186/s40168-016-0203-0.

Mora S. MICROBIOTA Y DISBIOSIS VAGINAL. Revista Médica Sinergia Vol.4 Num: 1 - Enero 2019 pp: 3 - 13. doi :<https://doi.org/10.31434/rms.v4i1.165>.

Muñoz J, Sánchez K, Babino C. Evaluación del balance del contenido vaginal para el diagnóstico de la disfunción vaginal. Rev Fac Farm. 2018; 60 (1): 3-10

Nadembega C, Djigma F, Ouermi D, Karou S, Simpore J .Prevalence of vaginal infection in 15 to 24 years women in Ouagadougou, Burkina Faso. Journal of Applied Pharmaceutical Science Vol. 7 (01), pp. 209-213, January, 2017 Available online at <http://www.japsonline.com> DOI: 10.7324/JAPS.2017.70131 ISSN 2231-3354

Nayar R, Wilbur DC. Editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. (2015). 3° ed. Springer. ISBN 978-3-319-11074-5.

Ozal N. Infecciones del tracto genital inferior: descarga vaginal. Rev Obstet Ginecol Venez 2019; 79(2): 98 - 107.

Ortiz-de la Tabla V y Gutiérrez F. Cervicitis: etiología, diagnóstico y tratamiento. Enferm Infec Microbiol Clin. 2019;37(10):661–667. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.004>.

Plisko, O.; Zodzika, J.; Jermakova, I.; Pcolkina, K.; Prusakevica, A.; Liepniece-Karele, I.; Donders, G.G.G.; Rezeberga, D. Aerobic Vaginitis—Underestimated Risk Factor for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Diagnostics* **2021**, *11*, 97. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010097>.

Tafurt-Cardona Y, Acosta-Astaiza C y Sierra-Torres C. Prevalencia de citología anormal e inflamación y su asociación con factores de riesgo para neoplasias del cuello uterino en el Cauca, Colombia. *Rev. Salud pública*. *14* (1): 53-66, 2012.

Sellors J, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners Manual. (2003). International Agency for Research on Cancer. ISBN 92 832 0412 3.

Staats P, Souers R, Nunez A, Li Z, Kurtycz D, Goodrich K, Witt B, Davey D and Booth C. The Differential Diagnosis of Reparative Changes and Malignancy *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:846–852; doi: 10.5858/arpa.2019-0298-C.

Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al. (2020) Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog* *16*(3): e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>

Vázquez F, Fernández-Blázquez A y García B. Vaginosis. Microbiota vaginal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; *37*(9):592–601.

Villaseca R, Ovalle A, Amaya F, et al. [Vaginal infections in a Family Health Clinic in the Metropolitan Region, Chile]. *Revista Chilena de Infectología : Organó Oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2015 Feb;*32*(1):30-36. DOI: 10.4067/s0716-10182015000200007. PMID: 25860041.

Yang X., Da M., Zhang W., Qi Q., Zhang C., Han S. Role of *Lactobacillus* in cervical cancer. *Cancer Management and Research* 2018:10 downloaded from <https://www.dovepress.com/> by 139.81.178.5 on 17-May-2018 For personal use only.

Zetelman HJ. *Infecciones vaginales comunes*. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:115-8

Zhang T, Yue T, Xiong L, Wang X, Wang W, Liu Y and An R. Characteristics of aerobic vaginitis among women in Xi'an district: a hospital-based study. *BMC Women's Health* (2020) 20:138. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-00997-5>.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)