

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE MEDICINA
UNAN - LEÓN



TESIS

VALORACIÓN DE PACIENTES CON ATÍPIA ESCAMOSA
DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

2005
ETAPA II

Tesis para optar al título de Ginecólogo y Obstetra

Autor: Dr. Yáder Antonio Palma Villanueva.
Residente del cuarto año de la especialidad en Ginecología y Obstetricia
UNAN – León.

Tutor: Dra. Ana María Villanueva Fletes
Gineco – Obstetra.
Sub-especialista en Oncología Ginecológica
UNAN – León.

Asesor: Dr. Arnoldo Toruño.
Profesor del Dpto. Medicina preventiva.
UNAN – LEON

León, marzo, 2006

INDICE

Introducción y antecedentes.....	03
Justificación.....	05
Planteamiento del problema.....	06
Objetivos.....	07
Diseño metodológico.....	08
Marco teórico.....	13
Resultados y discusión.....	25
Conclusiones.....	32
Recomendaciones.....	33
Bibliografía.....	34
Anexos.....	36

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

En la última década son muchos los avances científicos alcanzados en cuanto a cáncer cérvicouterino, lo que ha permitido entender cada vez más esta patología que continúa siendo un problema de salud importante a nivel mundial; y es que pese a todos esto continúa ocupando uno de los tres primeros lugares de causas de muerte por cáncer en la mujer en países desarrollados y el primero en países en desarrollo como Nicaragua (1,3,4).

Las estrategias a nivel mundial para combatir esta patología se centran en un método de tamizaje que permite la detección de lesiones precancerosas y su tratamiento adecuado antes del desarrollo de lesiones invasoras más difíciles de tratar, muchas veces imposible y que implican mayor morbilidad, mortalidad y costos a los sistemas de salud(1,3,4,10,11,16).

El método de tamizaje más utilizado a nivel mundial es la prueba de Papanicolau, desarrollada en los años '30 por el Dr. George Papanicolau la cual consiste en un examen citológico cuyo objetivo es detectar células cervicales anormales. Estas se obtienen a través de un raspado de las células del cuello del útero y su estudio posterior en laboratorios de citología (1,2).

Una vez obtenida la muestra sigue el proceso de análisis e interpretación, el cual a través de la historia ha sido un tema de desacuerdo, confusión y hasta discusión entre citólogos, patólogos y clínicos, lo que se traduce en problemas a la hora de establecer criterios para el manejo de estos pacientes, con graves repercusiones para su salud (10,16,27).

Para eliminar este problema se han propuesto muchas clasificaciones de los hallazgos citológicos que permitan una interpretación clara de su significado y así establecer líneas de acción adecuadas según el grado de alteración presente. La última clasificación y la más aceptada a nivel mundial es la propuesta por el Nacional Cáncer Institute en 1989 en Maryland, conocida como sistema Bethesda, revisada y corregida en 1991 y 2001(2,4,10,11,16,27).

El sistema Bethesda tiene un impacto fundamental sobre el tratamiento clínico, ya que valora la idoneidad de la muestra para su estudio diagnóstico; la presencia de infecciones y anormalidades de las células epiteliales, sin embargo ha sido duramente criticada por el hecho de incluir en una misma categoría a la neoplasia intraepitelial de primer grado (NIC I) y la atipia coilocítica (descrita en esta clasificación como infección por VPH), no tanto por la implicancia clínica de esto, ya que está demostrada la relación entre lesiones precancerosas e infección por virus del Papiloma Humano, sino por la dificultad en cuanto a la definición histológica de esta alteración, y aunque se han definido criterios diagnósticos siempre existen problemas a la hora de reportar una alteración como infección por VPH o no. Esto se debe a que muchos Papanicolau tienen cambios sugestivos pero no diagnósticos de infección por VPH muy difíciles de diferenciar uno del otro y lo reportado por un laboratorio de citología como infección por VPH no lo es para otro. Esto si tiene importancia clínica ya que según la interpretación de este hallazgo se podrían estar clasificando lesiones precancerosas

como normales con las consecuencias lógicas de esto o, al contrario sobre diagnosticar una alteración, lo que implica someter a una paciente a métodos diagnósticos y terapéuticos innecesarios, costosos y estresantes, lo que repercute en su calidad de vida⁽¹⁶⁾.

Es por lo anterior que se incluye en la clasificación la categoría ASCUS (células atípicas escamosas de significado indeterminado, por sus siglas en inglés) y en ellas se agrupan aquellas células anormales que no satisfacen los criterios para clasificarla como lesión de alto o bajo grado pero que no pueden ser clasificadas como dentro de lo normal o como cambios celulares benignos. Otros definen esta categoría como “yo no sé” y la utilizan como un bolsón que incluye los Papanicolau difíciles de clasificar. Es esta discrepancia de criterios la que conlleva a la confusión y a la diversidad de opiniones en cuanto al seguimiento de pacientes incluidos en esta categoría, por lo que se han utilizado diversas opciones de manejo que van desde derivar a todas las pacientes a Colposcopia, repetir la Prueba de Papanicolau, realizar estudios complementarios como pruebas para tipificar serotipos de VPH, o subdividir las pacientes en subgrupos de ASCUS. ¿Cuál es la opción más acertada? Todavía esta en discusión y está en dependencia de la disponibilidad de recursos de cada programa.

La necesidad de darle seguimiento a este grupo de pacientes se debe a que existen estudios en donde un grupo considerable de pacientes con ASCUS o LIEBG tiene LIEAG o cáncer invasivo en la evaluación posterior. En general se acepta que hasta un tercio de las preparaciones con ASCUS albergan un grado de NIC, especialmente en aquellos estudios en los que menos del 5 % de todas las preparaciones son ASCUS⁽¹⁰⁾. En un estudio de 771 NIC II ó III demostrado por biopsia, el 83 % tenían una citología de presentación de LIEBG o menos mientras que sólo el 17 % tenía citología de LIEAG⁽¹⁰⁾.

En un estudio de 203 pacientes con citología de ASCUS, el 24% tenían NIC demostrado por biopsia, en comparación con el 44 % con citología de LIEBG. Los autores observaron que si una paciente era menor de 35 años, el 32 % tenían NIC en comparación con el 14 % si eran mayores de 35 años⁽¹⁰⁾.

Según los registros del Departamento de Patología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales (HEODRA) para el departamento de León en el año 2003 se tomaron un total de 16,261 muestras de Papanicolau, de los cuales 866 fueron reportados como ASCUS o AGUS para un porcentaje del 5.3 % del total de muestras. Para el municipio fueron reportados como ASCUS 432 de 7581 muestras para un 5.6 % del total de muestras. Sin embargo, no se encontraron estudios que muestren el seguimiento que han tenido estas pacientes ni la evolución de su resultado histológico.

En la primera etapa del estudio se realizó un estudio explorativo para conocer la magnitud del problema, encontrando que todas las pacientes a las que se les siguió por medio de valoración colposcópica directamente tuvieron como resultado una lesión mayor. De las que fueron seguidas por Papanicolau, el 44% ameritó posteriormente valoración colposcópica y en todas se encontró un grado de lesión mayor, lo que indica la seria necesidad de evaluar más de cerca este problema. En base a esto, el presente estudio se propone dar seguimiento mediante valoración colposcópica a las pacientes con resultado citológico de atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS) ya que este es un grupo de alto riesgo de presentar lesiones epiteliales premalignas y que ameritan un seguimiento y manejo especial.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio tiene como propósito conocer la evolución de pacientes con atipia escamosa de significado indeterminado captados en los centros de salud de la ciudad de León valorados en consulta externa de oncoginecología del HEODRA, mediante valoración colposcópica y seguimiento posterior ya que estas son pacientes con alto riesgo de presentar cambios epiteliales premalignos que ameriten intervención o al menos seguimiento estrecho hasta esclarecer un diagnóstico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿Qué cambios se logran detectar mediante colposcopia en las mujeres con diagnóstico de ASCUS?

2.- ¿Cómo evolucionan las mujeres con ASCUS?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la evolución de las pacientes con resultado citológico de atipia escamosa de significado indeterminado captadas en los centros de salud de la ciudad de León que sean valorados en consulta externa de oncoginecología en el periodo comprendido de mayo a junio del 2005.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Investigar la presencia de factores de riesgo en pacientes con resultado citológico de ASCUS.
- 2.- Valorar estas pacientes por medio de examen colposcópico para determinar el grado de lesión epitelial presente con toma de biopsias dirigidas según amerite el caso.
- 3.- Correlacionar los hallazgos citológicos-colposcópicos e histopatológicos de estas pacientes

DISEÑO METODOLÓGICO

El tipo de estudio es descriptivo longitudinal.

El universo de estudio lo conforman todas las pacientes con resultado de Papanicolau que indique atipia escamosa captadas en los centros de salud Félix Pedro Picado, Mantica Berio y Perla María Norori de la ciudad de León en los meses comprendidos de mayo a junio del 2005.

La muestra para el estudio se obtuvo a través de pacientes captadas por los centros de salud antes mencionados. Esto se realizó mediante coordinación con los médicos responsables de valorar los resultados de Papanicolau en los centros, los cuales realizó referencia a la consulta externa de onco-ginecología del HEODRA.

A las pacientes captadas se les realizó entrevista directa llenando una ficha diseñada para este estudio que incluye datos generales de la paciente, factores de riesgo para lesiones epiteliales cervicales como son, edad de IVSA, número de compañeros sexuales, paridad, tabaquismo, y uso de anticonceptivos orales, entre otros.

Una vez realizada la entrevista, se procedió a la realización de la valoración mediante colposcopia a cada una de ellas, incluyendo toma de biopsia u otro procedimiento según lo ameriten. Para el reporte de esta se utilizó el formato utilizado por el HEODRA, el cual estuvo basado en la clasificación internacional aprobada por la FIGO. Cabe señalar que el examen será realizado por personal capacitado para realizarlo y siempre por la misma persona para dar uniformidad a los reportes y evitar sesgo del observador.

Para la evaluación de las biopsias tomadas fueron enviadas al departamento de patología del HEODRA.

Como es nuestro deber estas pacientes fueron enteradas del resultado de la investigación y se les dio seguimiento según amerite cada caso en particular.

Cumpliendo con los criterios de ética se le explicó a cada una de ellas el motivo de la investigación y se les pidió autorización para incluirlas en el estudio; cabe señalar aquí que se les asegura el cumplimiento del secreto médico, no publicando ninguno de sus nombres.

Todos estos datos fueron procesados en una base de datos y analizados en el programa estadístico de análisis de datos EPI INFO 6.0 versión 2000.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fecha _____

No. De ficha _____

I.- Datos generales.

1.- Nombre de la paciente _____

2.- N° de expediente _____

3.- Centro de salud _____

4.- Dirección _____

5.- Edad _____

6.- Fuma (1) SI __ Por cuanto tiempo _____ N° de cigarrillos/ día _____

(2) NO __

II.- Antecedentes gíneco- obstétricos

7.- IVSA _____

8.- Número de compañeros sexuales _____

9.- Número de embarazos (1) Ninguno __

(2) 1 embarazo __

(3) 2 embarazos __

(4) 3 embarazos __

(5) multigesta __

10.- Uso de anticonceptivos y tiempo de uso.

Anticonceptivos orales __ . Años de uso _____

Inyectable mensual __ Años de uso _____

Inyectable trimensual __ Años de uso _____

Métodos de barrera _____

Otros métodos _____

Ninguno _____

11.- Se había realizado Papanicolau previo al resultado de ASCUS

(1) SI __

(2) NO __

12.- En caso de respuesta afirmativa:

A.- Hace cuanto tiempo:

(1) Menos de 6 meses __

(2) 6 meses a un año __

(3) 1 a 2 años __

(4) Más de 2 años _____

B.- Resultado anterior:

(1) Benigno a) normal _____

b) Inflamatorio _____

(2) Atipia _____

(3) Lesión intraepitelial a) Bajo grado _____

b) Alto grado _____

(4)Maligno (Especificar) _____

(5) No valorable _____

14.- Otros exámenes realizados:

- a) Colposcopia previa (resultado)
- b) Legrado endocervical
- c) Biopsia
- d) Otros (especificar)

15.- Resultado de Papanicolau actual:

(1)Benigno a) normal _____
b) Inflamatorio _____

(2)Atipia _____

(3)Lesión intraepitelial a) Bajo grado _____
b) Alto grado _____

(4)Maligno (Especificar) _____

CLASIFICACION COLPOSCOPICA INTERNACIONAL

I) Hallazgos colposc6picos normales _____

a)Epitelio pavimentoso originario _____

b)Epitelio cil6ndrico _____

c)Zona de transformaci6n _____

II) Hallazgos colposc6picos anormales

a)Zona de transformaci6n at6pica _____

1)Mosaico _____

2)Punteado _____

3)Epitelio blanco _____

4)Queratosis _____

5)Vasos at6picos _____

b)Carcinoma invasor sospechoso _____

III)Hallazgos colposc6picos insatisfactorios

L6nea escamocil6ndrica no visible _____

IV)varios

a)Modificaciones inflamatorias _____

b)Modificaciones atr6ficas _____

c)Erosi6n _____

d)Condiloma _____

e)Papiloma _____

f)otros _____

16.- Se toma biopsia dirigida Si _____

No _____

Resultado histopatol6gico: _____ -

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

VARIABLE	INDICADOR	VALOR
Fumado		Si No
IVSA	Edad de primera relación sexual	Edad
Numero De Embarazos	Número de embarazos previos al reporte de ASCUS	Ningún embarazo Primigesta Bigesta Trigesta Multigesta
Papanicolau Previo	Si se había realizado papanicolau antes del resultado de ASCUS	Si No
Tiempo De Realizado El Papanicolau Previo	Periodo de tiempo entre la toma del Papanicolau previo y el resultado de ASCUS	Menos De 6 Meses 6 Meses – 1 Año 1 – 2 Años Más De 2 Años
Resultado Anterior	Resultado de Papanicolau previo al reporte de ASCUS, especificando tipo de atipia o tipo de malignidad.	Benigno Atipia LIEBG LIEAG Maligno
Manejo Indicado Para El ASCUS	Indicaciones de manejo plasmadas en el expediente clínico en la valoración del resultado de ASCUS	Repetir Pap En 6 Meses Repetir Pap En 1 Año Colposcopia Referido Otros
Uso De Anticonceptivos	Métodos anticonceptivos utilizados por la paciente durante su vida.	Gestágenos orales Inyectable Mensual Inyectable Trimensual Método De Barrera Otro
Otras Valoraciones	Valoraciones de seguimiento posteriores a la valoración inicial del ASCUS	Abierta
Resultado actual	Resultado de Papanicolau con el que acude a la consulta	Benigno Atipia LIEBG LIEAG Maligno

Hallazgos colposc6picos normales	Hallazgos encontrados durante la valoraci3n colposc6pica clasificados como normales seg6n clasificaci3n colposc6pica internacional	Epitelio pavimentoso originario Epitelio cil6ndrico Zona de transformaci3n
Hallazgos colposc6picos anormales	Hallazgos encontrados durante la valoraci3n colposc6pica clasificados como anormales seg6n clasificaci3n colposc6pica internacional	Mosaico Punteado Epitelio blanco Queratosis Vasos at6picos Carcinoma invasor sospechoso
Hallazgos colposc6picos insatisfactorios	Hallazgos encontrados durante la valoraci3n colposc6pica clasificados como insatisfactorios seg6n clasificaci3n colposc6pica internacional	L6nea escamocil6ndrica no visible
Varios	Hallazgos encontrados durante la valoraci3n colposc6pica clasificados como Varios seg6n clasificaci3n colposc6pica internacional	Modificaciones inflamatorias Modificaciones atr6ficas Erosi3n Condiloma Papiloma
Biopsia dirigida	Durante el examen colposc6pico se tom3 biopsia dirigida	Si No
Resultado histopatol3gico	Resultado dictado por patolog6a de la biopsia dirigida por colposcop6a	

MARCO TEORICO

El manejo clínico de pacientes con resultado de atipia en la prueba de papanicolau ha sido controversial. El sistema Bethesda establece una categoría denominada “células escamosas atípicas de significado indeterminado” o ASCUS por sus siglas en inglés. Esta categoría agrupa Papanicolau anormales pero no claramente premalignos, pero que tampoco pueden clasificarse como dentro de la categoría “en límites normales” o como cambios benignos celulares (10,11,16). El sistema Bethesda dismanteló la antigua categoría clase II la cual históricamente incluía una gran variedad de cambios citológicos que iban desde atipia reactiva inflamatoria hasta atipia coilocítica y reagrupa sus componentes en nuevas categorías basadas en una comprensión más moderna de la lesión cervical. Los cambios reactivos o reparativos son clasificados como cambios celulares benignos, los cuales se consideran “dentro de límites normales” así como la atipia secundaria a procesos inflamatorios (16). Los cambios citológicos presentes con la infección con VPH pero sin displasia, la cual antes se conocía como atipia coilocítica o condilomatosa se combina con la displasia leve (NIC I) para conformar una nueva categoría conocida como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LGSIL).

El término ASCUS está limitado a aquellas anormalidades epiteliales que tienen un significado indeterminado. En la mayoría de la población el diagnóstico de ASCUS no debe exceder en 2 ó 3 veces el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa (NIC). Un reporte más allá de esta cifra refleja una sobre lectura de cambios reactivos benignos inflamatorios así como Papanicolau normales (10,16).

Una vez que el reporte de ASCUS fue incluido en la categoría de anormalidades celulares epiteliales muchos dilemas en el manejo apropiado se hicieron evidentes. Estos dilemas incluyen una un aumento sustancial en los reportes de pap anormales, una marcada variación inter-observador en el reporte de ASCUS y desacuerdo en el manejo más apropiado para este hallazgo. Un resultado de ASCUS significa un riesgo de 10 a 40% de neoplasia intracervical. Otra complicación es el efecto de la disminución de estrógenos en el epitelio vaginal – cervical el cual resulta en un aumento en el diagnóstico de ASCUS en pacientes post-menopáusicas (10,11,16).

Preocupados por el alto número de falsos negativos en los resultados de Papanicolau en el seguimiento de pacientes con ASCUS muchos clínicos han optado por enviar a colposcopia a todas las pacientes con este resultado, lo que ha significado un aumento de tres veces el número de pacientes referidas a colposcopia al incluirlas en los protocolos de manejo junto con las pacientes con NIC.

Hay una considerable variabilidad inter-observador en el reporte de ASCUS, así, lo que es ASCUS para unos citólogos son cambios reactivos para otros y un reporte de ASCUS en un laboratorio es NIC para otro. Esta marcada diferencia es resultado de la ausencia de criterios citológicos establecidos para esta categoría. ASCUS no es una entidad morfológica, pero tampoco una categoría de “yo no sé” que puede variar considerablemente de un laboratorio o cito patólogo a otro. Por estas razones los clínicos no comparten un criterio universal en el seguimiento más apropiado para este hallazgo y hace necesario que cada practicante conozca lo que su laboratorio o cito patólogo reporta como ASCUS, ya que esto influye grandemente en la respuesta de las pacientes al manejo que reciben (16).

La sociedad americana de colposcopia y patologia cervical recomienda cuatro protocolos de manejo. Los riesgos y beneficios de cada uno dependen de la edad de la paciente, capacidad de seguimiento, historia previa, así como la frecuencia de reportes de ASCUS por el laboratorio, la tasa de NIC detectadas de los reportes de ASCUS, y los costos y disponibilidad de colposcopia, cervicografia y pruebas de detección de ADN para VPH.

OPCIONES DE MANEJO

REPETIR PAP UNICAMENTE.

La primera opción de manejo es repetir el papanicolau y realizar colposcopia sólo cuando aparezca alguna anomalía. La prueba de papanicolau debe repetirse cada 4 a 6 meses por un periodo de 1 a 2 años hasta que haya al menos 3 muestras satisfactorias consecutivas normales. Asumiendo un promedio de falsos negativos del 20%, este número de Papanicolau reduce el riesgo de enfermedad no diagnosticada hasta niveles aceptables. Se recomienda realizar colposcopia cuando hay algún resultado anormal (ASCUS ó lesión intraepitelial de alto o bajo grado).

Ventajas:

- 1.- Reduce el número de referencias a colposcopia.
- 2.- Reduce el riesgo de sobre diagnosticar atipias triviales como neoplasias.
- 3.- Permite el seguimiento por personal no especializado, a menos que se repita la anomalía citológica.
- 4.- La mayoría de mujeres con ASCUS no tienen NIC.
- 6.- Puede permitir la reversión a la normalidad de la anomalía.
- 7.- El seguimiento del ASCUS por citólogos es seguro sólo en mujeres jóvenes en las cuales el riesgo de cáncer es bajo.

Desventajas:

- 1.- El número de visitas necesarias para seguimiento aumenta el riesgo de pérdida de pacientes.
- 2.- Puede retrasar el diagnóstico de Cancer cervical.
- 3.- Aumenta el número de consultas en las clínicas para exámenes de seguimiento.

COLPOSCOPIA A TODAS LAS MUJERES CON RESULTADO DE ASCUS

La segunda opción de manejo es realizar colposcopia a todas las mujeres con resultado de ASCUS en el papanicolau. La mayoría de estudios con tasas de ASCUS no mayores del 5% tienen NIC confirmado por biopsia en un 10 a 40% de pacientes; otro 5 a 10% tendrá una lesión de mayor grado. Más alarmante es el hecho de estudios que reportan que aproximadamente 30% de los cánceres cervicales han tenido Papanicolau previos con ASCUS como única anomalía detectada en papanicolau previo a la detección de la invasión.

Ventajas:

- 1.- Reduce el riesgo de no diagnosticar lesiones de alto grado y cáncer cervical.
- 2.- Reduce el riesgo de pérdidas en el seguimiento.

Desventajas:

- 1.- Muchas mujeres normales son referidas a colposcopia.
- 2.- Aumento en los costos de atención por paciente.
- 3.- Aumento en sobre diagnósticos y sobre tratamientos.

MANEJO EN BASE A EXÁMENES ADJUNTOS

La tercera opción de manejo sería el realizar un estudio intermedio y referir a colposcopia en base al resultado de este y en un Papanicolau de control. Esta opción de manejo ha demostrado que aumenta la posibilidad de diagnosticar enfermedades en mujeres referidas a colposcopia y disminuye los riesgos de no diagnosticar lesiones en pacientes que son seguidas por medio de Papanicolau. Las guías de manejo para citologías anormales incluyen el test para detectar HPV como una opción, la cervicografía ha sido mencionada como otra opción pero no ha tenido igual aceptación. Sin embargo, en base a los datos disponibles la cervicografía puede ser un posible examen alternativo al test para HPV.

Hay que hacer notar que reportes citológicos inadecuados desarrollarán cáncer cervical a pesar de cumplir con el seguimiento adecuado. Ninguna técnica es segura en un 100% y es ahí donde la combinación de más de una prueba que se complementen entre sí reducen el riesgo de diagnósticos fallidos. Algunas mujeres con ASCUS tendrán una lesión de mayor grado aunque la mayoría tendrá un seguimiento normal. Un test intermedio que diferencia aquellas mujeres con mayor posibilidad de tener NIC de las que no reduciría los costos económicos y psicológicos para las pacientes. Las mujeres con mayor riesgo deberán referirse a colposcopia y las que no deberán seguirse por Papanicolau.

La disponibilidad de un método no invasivo para detectar aquellas mujeres con mayor posibilidad de tener NIC, particularmente lesiones de alto grado, harían más segura la decisión de seguir a pacientes por medio de Papanicolau. Varios test para HPV han sido presentados, pero es el método de captura híbrida (Hybrid capture) el más evaluado en varios estudios como un método secundario para seguimiento del ASCUS. La sensibilidad para detectar lesiones de alto grado es del 74 al 93%, y cuando se asocia a seguimiento por muestras de papanicolau aumenta a 91% - 100%.

Este nivel de detección de lesiones de alto grado permitiría una reducción de referencias a colposcopia hasta en un 58% en comparación con la opción de manejo de referir a colposcopia a todas las pacientes con ASCUS.

Los estudios iniciales para el test de HPV no han documentado una mayor sensibilidad para detectar cáncer cervical como para las lesiones de alto grado, lo cual hace inseguro el seguimiento sólo con este método, sin embargo, la sensibilidad del método es al menos comparable a la citología para detectar cáncer, y la combinación reduce el riesgo de no diagnóstico.

Ventajas:

- 1.- La combinación de un Papanicolau negativo y un test para ADN de HPV negativo para serotipos virales de alto riesgo confieren un valor predictivo negativo muy alto para cualquier grado de NIC. La cervicografía con la repetición de la muestra de pap parecen ofrecer una seguridad similar.
- 2.- Mayor rapidez en diagnóstico que con seguimiento por papanicolau únicamente.
- 3.- Disminuyen los costos en el seguimiento de pacientes con resultados normales.
- 4.- En comparación con el seguimiento únicamente por medio de Papanicolau reduce el riesgo de retrasar la detección de lesiones de alto grado o cáncer cervical.
- 5.- En comparación con el protocolo de seguimiento por colposcopia, disminuye el número de biopsias por atipia no relacionada con HPV, disminuyendo el sobre diagnóstico y sobre tratamiento.
- 6.- Debería permitir un retorno más rápido al muestreo anual de rutina para aquellas mujeres que tienen resultados negativos tanto para Papanicolau como para estudio adjunto. Permite detectar para seguimiento a las pacientes con resultado de HPV de alto riesgo pero sin enfermedad detectable por colposcopia.

Desventajas:

- 1.- Puede causar ansiedad en aquellas mujeres que no tiene NIC pero son HPV positivas.
- 2.- Algunos estudios iniciales no tiene una alta sensibilidad documentada para detectar cáncer cervical como para detectar lesiones de alto grado, sin embargo, la sensibilidad del test para HPV es al menos comparable a la citología cervical para detectar cáncer cervical, y la combinación reducirá el riesgo de no diagnóstico.

MANEJO POR SUBDIVISIÓN DEL ASCUS

La cuarta opción de manejo es subdividir el resultado de ASCUS en grupos de alto y bajo riesgo en base al grado de anormalidad de las células atípicas.

Con el fin de reducir las colposcopias innecesarias por ASCUS se ha propuesto subdividir el ASCUS en “a favor de ser reactivo”, “a favor de displasia” y “no clasificado” con seguimiento por citología para las clasificadas como reactivas y no clasificadas; refiriendo a colposcopia únicamente a aquellas a favor de displasia. Desafortunadamente, esta recomendación se hizo sin un estudio prospectivo que lo valide. Algunos autores refieren que no es aplicable en base a la variabilidad ínter observador del resultado, pero estudios recientes reportan éxito en el diagnóstico de NIC confirmado por biopsia. Queda aún considerable escepticismo en esta opción de manejo (10,11,16,27).

Estudios han documentado un aumento en el riesgo de repetir el resultado de cambios inflamatorios si el Papanicolau es repetido antes de tres meses. El intervalo ideal para el seguimiento es de tres meses con el tratamiento específico para cada tipo de infección.

En primer lugar, es recomendable evaluar después del tratamiento para infecciones específicas como clamidia, gonorrea, candidiasis o tricomonas. Los últimos dos patógenos mencionados pueden ser diagnosticados por medio de la citología, pero para clamidia y gonorrea pueden ser necesarios estudios diagnósticos complementarios.

En segundo lugar, un resultado de Papanicolau con ASCUS asociado con inflamación severa puede ser ocasionalmente hallado como único antecedente de cáncer cervical, por lo que se recomienda no retrasar más de tres meses la próxima evaluación de la paciente.

En mujeres peri y post-menopáusicas puede presentarse ASCUS asociados o no con inflamación severa. Las pacientes en este grupo de edad deberían ser tratadas con crema vaginales con estrógenos previos a otra valoración citológica o colposcópica. Aún las mujeres que reciben TRH pueden beneficiarse con terapia local a base de estrógenos, el cual debe durar 2 a 3 semanas y ser detenido 1 semana antes de realizar una nueva valoración. El tiempo de aplicación de la terapia con estrógenos debe calcularse para realizar la nueva valoración con un intervalo no menor de 6 semanas (16).

MODIFICACIONES BETHESDA 2001

En la última revisión y actualización realizada al sistema Bethesda en el 2001, en lo que refiere a interpretación de resultados se realizaron modificaciones en la categoría de anormalidades celulares. Para la categoría de células escamosas atípicas se dividen como “células escamosas atípicas de indeterminado significado” (ASC-US) y “no se puede excluir lesión epitelial de alto grado” (ASC-H).

El calificativo de significado indeterminado se mantuvo para enfatizar que algunos casos de ASC-US están asociados con NIC II ó NIC III subyacente. En segundo lugar ASC no es un diagnóstico de exclusión, todas las atipias escamosas son consideradas sugestivas de NIC. La categoría “ASCUS a favor de reactividad” fue eliminada y ahora estos resultados se clasifican como negativas para lesiones intraepiteliales o malignidad.

El nuevo término ASC-H se cree incluya el 5-10% aproximadamente del total de casos de ASC. Esta categoría refleja la relación de verdaderas HSIL y sus mímicas. Sin embargo como la interpretación no tiene una alta reproductividad entre patólogos, estudios sugieren que ASC-H tiene un valor predictivo para lesiones intraepiteliales de alto grado intermedio entre ASC-US y lesiones de alto grado. Se cree que al clasificar estos casos como ASC-H ayudará a la detección más rápida de algunos casos de NIC II – III. Sin embargo la naturaleza equívoca del ASC-H debe guiar hacia una revisión de resultados histopatológicos y colposcópicos antes de realizar una escisión quirúrgica en mujeres con resultados histológicos negativos.

En cuanto a las guías de manejo actualizadas también en esta reunión del 2001, para la categoría ASC-US se mantienen las opciones de manejo de seguimiento por citología, colposcopia, ó exámenes basados en ADN para serotipos de HPV de alto riesgo para esta categoría.

Para la categoría de ASC-H obtenida por citología convencional o citología de base líquida deben referirse a colposcopia. Si no se encuentra lesión en la valoración colposcópica debe enviarse a revisión el resultado citológico, histológico y colposcópico y reclasificarse según el resultado de esta nueva valoración. Si la revaloración no es de ayuda, entonces se realiza seguimiento en 6 a 12 meses por citología ó exámenes para tipificar ADN del VPH a los 12 meses. Si repite resultado de ASC o una lesión mayor, debe referirse nuevamente a colposcopia (27).

COLPOSCOPIA

El propósito de una valoración colposcópica completa y sistemática es ayudar al colposcopista a seleccionar las lesiones más anormales para biopsia y descartar la presencia de cáncer invasor.

El empleo de un método sistemático para valoración colposcópica no es un ejercicio nuevo, aunque en la actualidad existe mucha mayor controversia sobre el procedimiento apropiado a medida que los colposcopistas intentan establecer con precisión la presencia o ausencia de enfermedad cervical.

Hinselmann fue quien desarrollo la colposcopia en 1925 y, aunque se utiliza mucho en países de habla germana y Sudamérica, produjo una impresión relativamente discreta en los países angloparlantes, con excepción de Australia. El retraso para adoptar la colposcopia en Gran Bretaña y estados Unidos se debió sobre todo a la terminología muy técnica y difícil de Hinselmann, casi toda originada en las impresiones visuales no siempre relacionadas con los procesos histopatológicos subyacente. El desarrollo de la citología exfoliativa diagnóstica también retraso la introducción de la colposcopia, Aprender como realizar un frotis adecuado es mucho más fácil que aprender a usar un colposcopio. El entrenamiento para la colposcopia requiere tiempo, pero sin el adiestramiento adecuado es imposible obtener resultados.

Durante mucho tiempo, la colposcopia y la citología se consideraron métodos competitivos para la detección temprana del cáncer, sin embargo, cada método tiene sus limitaciones y ventajas particulares para la detección de esta enfermedad y son complementarios. La citología es un método de detección de laboratorio, la colposcopia es un método clínico. Cada uno trata aspectos diferentes de la neoplasia. La citología evalúa cambios morfológicos de las células exfoliadas, la colposcopia evalúa los cambios de la red vascular terminal del cérvix que reflejan los cambios bioquímicos y metabólicos del tejido (4,10,11)

En los primeros años de la valoración colposcópica los precursores como Burghardt, Coppelson, Kolstadt y Staff definieron criterios colposcópicos que se consideraban relacionados con anormalidades, en especial lesiones de gado alto. En fechas recientes otros autores han utilizado modificaciones de estos mismos descriptores colposcópicos (10).

Colposcopia diferencial utilizando la nomenclatura de roma 1990

Datos colposcópicos normales

Epitelio escamoso original y epitelio escamoso de origen metaplásico. El epitelio escamoso original tiene una superficie lisa continua. Durante el periodo reproductivo muestra un color rojizo que puede variar del rosa pálido al rojo intenso en el transcurso de las fases del ciclo menstrual.

A primera vista, el epitelio escamoso original no difiere del epitelio escamoso secundario (es decir, el de origen metaplásico). El epitelio escamoso secundario de origen metaplásico muestra aberturas glandulares o quistes nabothianos que indican que esta zona estaba revestida de epitelio cilíndrico.

Epitelio escamoso atrófico. Después de la menopausia, en ausencia de restitución de estrógenos, el epitelio escamoso se adelgaza, pierde glucógeno y disminuye el aporte sanguíneo al estroma. El epitelio se torna pálido y puede mostrar una red fina de capilares. En la paciente de edad avanzada el epitelio adquiere un color pardo claro a amarillo uniforme, por efecto de la pérdida completa de glucógeno. El recubrimiento epitelial se vuelve frágil y torna a los vasos terminales vulnerables a traumatismos menores, lo que puede dar por resultado erosiones y hemorragia subepitelial.

Ectopia. El epitelio cilíndrico situado en el ectocérvix a cierta distancia del orificio externo se denomina ectopia. El epitelio cilíndrico de conducto endocervical está vuelto hacia la superficie externa del cérvix (de ahí el nombre antiguo de ectropion) La unión escamo cilíndrica se encuentra en la superficie externa del cérvix, no en el conducto.

El aspecto típico es el de una placa roja. Debido a que esta formada por epitelio cilíndrico que no contiene glucógeno la zona ectópica siempre es negativa al yodo. La unión escamo cilíndrica es el borde entre el epitelio escamoso en el ectocérvix y el epitelio cilíndrico del conducto endocervical. En condiciones normales, se encuentra en el ectocérvix, es bien definida y parecida a un escalón.

Zona de transformación. El proceso de transformación se inicia de manera característica en la unión escamo cilíndrica. La línea de unión epitelial plana alrededor de la periferia de una ectopia puede distinguirse del epitelio escamoso original y del cilíndrico por su color variable y la presencia de aberturas glandulares. La maduración de los campos de epitelio metaplásico dentro de la zona de transformación puede variar ampliamente y es fácil de verificar con la prueba de Schiller, un indicador selectivo de la madurez epitelial.

Datos colposcópicos anormales.

Zona de color amarillo yodo no sospechosas. Se refiere al término acantosis y epitelio acantótico. Acantosis es un término que indica alargamiento y fusión de las clavav interpupilares. Está compuesto en su mayor parte por células espinosas y las células de la superficie suelen mostrar paraqueratosis o hiperqueratosis. En este trastorno hay hiperplasia de todas las capas del epitelio que componen las clavav interpupilares.

El epitelio acantótico es un gran imitador. Puede surgir en la zona de transformación y asociarse con trastornos benignos o malignos. El proceso metaplásico puede dar por resultado epitelio normal, atípico o acantótico. Entre las características colposcópicas de la acantosis destaca la disminución de la transmisión de la luz y la presencia de epitelio blanco. El epitelio parece más grueso que el normal y puede mostrar bordes precisos. Si se utiliza la prueba de Schiller en cada examen colposcópico se encontrará zonas muy bien circunscritas de color amarillo yodo que de otra manera no serían visibles o se pasarían por alto porque son muy sutiles.

Zona de transformación atípica:

Epitelio Blanco. Esta se caracteriza por los rasgos distintivos de transformación, pero difiere de la zona de transformación normal en una o más de las características siguientes: color, bordes, respuesta al ácido acético, aspecto de las aberturas glandulares, contorno de la superficie, extensión o tamaño; captación del yodo, aparición de vasos sanguíneos, queratinización, erosiones y úlceras.

Mosaico. Cuando están dentro de la zona de transformación, en vez de fuera, los patrones de mosaico y punteado tienen mayor probabilidad de representar neoplasia intraepitelial cervical. El efecto del ácido acético en un mosaico burdo es casi inmediato, en un mosaico fino quizá tarde un minuto en presentarse.

Punteado. Existen dos tipos de punteado de importancia diagnóstica: fino y burdo. Aunque existen criterios diagnósticos apropiados para diferenciar entre punteado fino y burdo, algunos punteados no pueden clasificarse de manera inequívoca.

Queratinización. La leucoplaquia corresponde a paraqueratosis o queratinización verdadera, que la colposcopia no puede distinguir. Todos los grados de queratinización, desde paraqueratosis leve hasta hiperqueratosis intensa pueden ocurrir con epitelios acantóticos y atípicos, y ambos aparecen en la colposcopia como leucoplaquia. A menudo, un grado leve de queratinización corresponde a epitelio acantótico, en tanto la “queratosis escamosa” sugiere atipia epitelial. Una placa blanca delicada en el estudio colposcópico suele corresponder a paraqueratosis, en tanto que la hiperqueratosis por lo general produce una placa gruesa de superficie rugosa.

Erosión y úlcera. El término erosión se restringe a defectos epiteliales. Los defectos profundos con exposición al estroma se denominan úlceras.

Clasificación internacional

La clasificación colposcópica internacional, elaborada por el comité de nomenclatura de la IFCPC en el segundo congreso mundial reunido en Graz 1975, utiliza la terminología de la clasificación alemana con algunas modificaciones sustanciales. Tiene el mérito de haber propuesto términos como epitelio blanco o acetoblanco, queratosis, punteado, que responden más a una objetividad visual y de haber excluido de las lesiones sospechosas la erosión.

En 1978, durante el tercer congreso mundial sobre patología cervical y colposcopia en Orlando, Florida se modificó la terminología dividiendo los hallazgos en cuatro grupos: normales, anormales, insatisfactorios y otros.

CLASIFICACION COLPOSCOPICA INTERNACIONAL

- I) Hallazgos colposc6picos normales
 - a) Epitelio pavimentoso originario
 - b) Epitelio cil6ndrico
 - c) Zona de transformaci6n
- II) Hallazgos colposc6picos anormales
 - a) Zona de transformaci6n at6pica
 - 1) Mosaico
 - 2) Punteado
 - 3) Epitelio blanco
 - 4) Queratosis
 - 5) Vasos at6picos
 - b) Carcinoma invasor sospechoso
- III) Hallazgos colposc6picos insatisfactorios
L6nea escamocil6ndrica no visible
- IV) varios
 - a) Modificaciones inflamatorias
 - b) Modificaciones atr6ficas
 - c) Erosi6n
 - d) Condiloma
 - e) Papiloma
 - f) otros

Hallazgos colposc6picos normales

Incluyen el epitelio escamoso, el cual se observa liso, rosado y sin elementos notorios originalmente establecidos en el cervix y vagina.

El epitelio columnar o cil6ndrico es una sola capa de c6lulas altas productoras de moco que se extienden en el endoc6rvix a partir del epitelio escamoso original o el epitelio metapl6sico.

La zona de transformaci6n es el 6rea entre el epitelio escamoso original y el columnar en la que se identifican epitelio escamoso original y el columnar en la que se identifican epitelio metapl6sico con grados diversos de madurez. Los componentes normales de la zona de transformaci6n incluyen islas de epitelio columnar rodeadas de epitelio metapl6sico, aberturas glandulares y quistes de Naboth. En la zona de transformaci6n normal no hay hallazgos colposc6picos sugestivos de neoplasia cervical.

Hallazgos colposc6picos anormales

Una zona de transformaci6n at6pica contiene uno o m6s hallazgos sugestivos de neoplasia cervical:

- El epitelio acetoblanco es una lesi6n colposc6pica anormal focal que se observa despu6s de la aplicaci6n de acido ac6tico. Este fen6meno transitorio se observa en el 6rea con aumento de la densidad nuclear.
- La puntuaci6n es una lesi6n colposc6pica focal con un patr6n vascular punteado secundario a las asas capilares de las papilas estr6micas que se observan en el extremo. Los cambios vasculares est6n bien delimitados con el epitelio normal.

- En una lesión colposcópica focal con patrón de mosaico, las porciones de mosaico están separadas por bordes rojizos provocados por asas capilares que atraviesan el epitelio.
- La hiperqueratosis es un patrón colposcópico en el que la hiperqueratosis o paraqueratosis se observan como una placa blanquecina elevada. Esta placa se identifica antes de aplicar ácido acético. Algunos casos de hiperqueratosis se localizan fuera de la zona de transformación.
- Los vasos sanguíneos anormales constituyen un patrón colposcópico focal en el que los vasos sanguíneos no se ven como puntuación, mosaico o ramificaciones delicadas, sino como vasos irregulares con trayectos abruptos en forma de coma, capilares en sacacorchos o formas similares a espagueti que corren paralelas a la superficie.
- Otro tipo de hallazgo anormal evidente en la colposcopia es el cáncer invasor que no resulta evidente en la exploración clínica.

Hallazgos colposcópicos insatisfactorios

Colposcopia insatisfactoria es un término que se aplica cuando no es posible delinear la unión escamo columnar o no se visualiza el límite endocervical de algunas lesiones.

Otros hallazgos colposcópicos

En la cérvicovaginitis se reconoce un patrón colposcópico difuso de hiperemia, en el que los vasos sanguíneos poseen un patrón similar a la disposición vascular de la puntuación. En la erosión verdadera el examen colposcópico revela un área carente de epitelio. Por lo general, esta alteración se produce por un traumatismo. El epitelio atrófico es el epitelio escamoso sin influencias estrogénicas en el que se identifican los patrones vasculares con más facilidad por la delgadez relativa del epitelio escamoso superficial. Los condilomas y papilomas son lesiones exofíticas que pueden encontrarse dentro o fuera de la zona de transformación.

CORRELACION ENTRE LOS HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS

Los hallazgos colposcópicos anormales más frecuentes son el epitelio acetoblanco, la puntuación y el patrón en mosaico. Puesto que la patogenia de estos patrones es similar, es común que haya combinaciones de estos hallazgos. Las partes histológicas de estos patrones son variables, desde cambios displásicos mínimos hasta el carcinoma in situ.

Para predecir los cambios histopatológicos en una biopsia dirigida, no es importante si la lesión corresponde a epitelio blanco, puntuación o patrón en mosaico. Estos cambios histopatológicos pueden predecirse en relación con las características colposcópicas fáciles de observar: patrón vascular, distancia ínter capilar, patrón superficial, tono del color y claridad de demarcación.

El patrón vascular es uno de los signos diagnósticos más importantes. Los cambios del patrón vascular se correlacionan bien con el grado de cambios histológicos. Durante la primera etapa de la carcinogénesis no se modifica el aspecto morfológico del tejido, pero los vasos sanguíneos reaccionan a estos cambios en el metabolismo tisular y la

bioquímica celular, por lo que las alteraciones vasculares constituyen la primera anormalidad morfológica en el desarrollo de la neoplasia cervical.

La distancia ínter capilar se refiere a la cantidad de tejido cervical que separa los vasos sanguíneos. Durante una exploración colposcópica, la distancia ínter capilar en una lesión con apariencia colposcópica anormal puede estimarse al compararla con la distancia entre los capilares del epitelio adyacente normal. En la neoplasia cervical, dicha distancia aumenta conforme avanza la etapa de la enfermedad.

El colposcopio proporciona una magnificación estereoscópica que facilita bastante el estudio del contorno superficial, el cual puede describirse como liso, irregular, granulado, papilomatoso o nodular. El epitelio escamoso normal y la displasia mínima tienen superficie lisa; el carcinoma in situ y el invasor en etapa inicial tienen superficie irregular, un poco elevada.

Las lesiones colposcópicas poseen diferentes tonalidades, desde el blanco hasta el rojo oscuro, La diferencia del color superficial del cérvix antes y después de aplicar ácido acético es importante para el diagnóstico. Cuando hay un cambio notorio del rojo oscuro al blanco después de aplicar el ácido puede esperarse que se trate de una lesión histológica grave. Es importante hacer un examen colposcópico del cérvix antes y después de aplicar el ácido.

Una característica importante de una lesión con apariencia colposcópica anormal es la claridad de la demarcación entre la lesión y el tejido normal adyacente. El límite entre el epitelio escamoso normal y los cambios inflamatorios o displasia mínima es difuso e irregular. La displasia grave o el CIS casi siempre producen una lesión con bordes nítidos que se diferencian bien del epitelio normal adyacente (10).

El valor principal de la colposcopia radica en la evaluación de pacientes cuyos estudios citológicos tienen resultados anormales y que evidencian alto riesgo de neoplasia cervical considerable. La colposcopia hace posible la localización de las lesiones, la evaluación de su extensión y la obtención de una biopsia directa en la cual puede establecerse el diagnóstico histopatológico.

La colposcopia es un medio preciso para diferenciar las lesiones invasivas de las no invasivas y la atipia inflamatoria de las neoplasias. En personas con células anormales en la citología, la colposcopia puede diferenciar de inmediato entre los cambios inflamatorios y los neoplásicos. La limitación de la colposcopia es su incapacidad para detectar una lesión en la profundidad del canal endocervical, los resultados de la evaluación colposcópica pueden ser insatisfactorios porque no es visible la unión escamo columnar. Se requieren otras evaluaciones diagnósticas. La frecuencia de resultados colposcópicos insatisfactorios en mujeres premenopáusicas es de 12 a 15%. Después de la menopausia, la frecuencia de resultados insatisfactorios se eleva notablemente, por lo que el valor de la colposcopia para la evaluación del cérvix en las posmenopáusicas es un poco más limitado, Sin embargo, en sujetos en quienes la unión escamo columnar es visible, el índice de falsos negativos es bajo.

Al igual que todo método diagnóstico, la colposcopia tiene limitaciones que deben reconocerse. Nunca se exagerará la importancia del adiestramiento adecuado y la experiencia. La falta de esta última puede conducir a errores graves en el diagnóstico y

tratamiento del cáncer cervical, que reducen en buena medida el crédito de la colposcopia. Debe reconocerse la limitación de esta herramienta en el diagnóstico de lesiones en el canal endocervical y cuando no es visible la unión escamo columnar deben usarse otros métodos de evaluación. Cuando se emplea de forma inteligente con un conocimiento completo de todos los detalles morfológicos, la colposcopia es una herramienta diagnóstica de gran utilidad para la práctica e investigación clínica (4,10).

TERMINO COLPOSCOPICO	APARIENCIA COLPOSCOPICA	CORRELACION HISTOLÓGICA
Epitelio escamoso columnar	Liso rosado Vasos con patrones indefinidos Sin cambios después de aplicar acido tricloroacético	Epitelio escamoso
Epitelio columnar	Estructura parecidas a racimos de uvas después de aplicar ácido acético	Epitelio columnar
Zona de transformación	Lengüetas de metaplasma escamosa Aberturas glandulares Quistes de Naboth	Epitelio escamoso metaplásico
Epitelio blanco	Lesión blanca de bordes nítidos que sólo es visible después de la aplicación de ácido acético Sin vasos visibles	De displasia mínima a CIS
Puntuación	Lesión con bordes nítidos Punteado rojo Epitelio blanco después de la aplicación de ácido acético	De displasia mínima a CIS
Mosaico	Lesión con bordes nítidos Patrón en mosaico Epitelio blanco después de la aplicación de ácido acético	De displasia mínima a CIS
Hiperqueratosis	Parche blanco Superficie rugosa Visible antes de la aplicación de ácido acético	Casi siempre hiperqueratosis o paraqueratosis, pocas veces CIS o invasivo
Vasos atípicos	Vasos horizontales que corren en paralelo a la superficie Constricción o dilatación vascular Ramificaciones atípicas, trayecto tortuoso	De CIS a carcinoma invasivo

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se valoraron un total de 33 pacientes en la consulta externa referidas de los diferentes centros de salud de la ciudad de León. El 53% de pacientes provenían del centro de salud Mántica Berio, seguido del centro de salud Perla María Norori con 28% y el centro de salud Sutiava con 19%. Esto puede deberse a que el Centro de salud Mántica es el centro con mayor población asignada y el que cubre mayor territorio de los tres que atienden en el casco urbano de León.

CUADRO 1. Distribución de casos según centro de salud

CENTRO DE SALUD	NUMERO	PORCENTAJE
MANTICA	17	53%
PMN	9	28%
SUTIAVA	6	19%
TOTAL	32	100%

En cuanto a los grupos de edades, la mayoría de pacientes estuvo entre las edades de 20 a 49 años con un 84% del total, seguido de los grupos mayores de 50 años (10%) y por último el de menores de 20 años con un 6%. Esto concuerda con datos a nivel mundial reportados por la OMS que refiere que los grupos de edades con mayor riesgo de presentar lesiones premalignas es el de 30 a 50 años (4). El hecho de encontrar pacientes menores de 20 años con lesiones epiteliales es una muestra de la tendencia observada de presentación a edades cada vez menores (1,4,10).

CUADRO 2. distribución por edades de pacientes con atipia escamosa

EDAD (AÑOS)	NUMERO	PORCENTAJE
MENOR 20	2	6
20-29	9	28
20-39	9	28
40-49	9	28
50 +	3	10
TOTAL	32	100

En cuanto a la edad de inicio de vida sexual activa, el 75% de pacientes tuvo su primera relación sexual antes de los 20 años, factor que duplica el riesgo de desarrollar cáncer cérvicouterino, por lo que este resultado concuerda con estudios previos (10).

CUADRO 3. Edad de inicio de vida sexual en pacientes con atipia escamosa

EDAD AÑOS	NUMERO	PORCENTAJE
MENOR DE 20	24	75%
MAYOR DE 20	8	25%
TOTAL	32	100%

En cuanto al número de compañeros sexuales, el 53% de pacientes refirió sólo un compañero sexual, el 41% refirió 2 compañeros y el 6% tres compañeros. Este resultado no concuerda con lo referido en la bibliografía que refiere que el riesgo aumenta con el número de parejas sexuales, sin embargo por el tamaño del estudio este no es concluyente.

CUADRO 4. Número de compañeros sexuales en pacientes con atipia escamosa.

NUMERO DE CROS	NUMERO	PORCENTAJE
1	17	53%
2	13	41%
3	2	6%
TOTAL	32	100%

En cuanto al número de embarazos, el grupo más frecuente fue el de multigestas (38%), seguido por las trigestas (31%) y primigestas (19%). Este resultado era de esperarse, ya que el riesgo de presentar lesiones malignas y/o premalignas de cérvix aumenta con la paridad (10,11).

CUADRO 5. Número de embarazos en pacientes con atipia escamosa.

NUMERO DE EMBARAZOS	NUMERO	PORCENTAJE
NINGUNO	1	3%
1	6	19%
2	3	9%
3	10	31%
MULTIGESTA	12	38%
TOTAL	32	100%

En cuanto a los métodos de planificación familiar, el método más utilizado fue el hormonal, entre estos, los anticonceptivos orales fueron usados por el 47% de las pacientes, 22% de las pacientes se habían realizado esterilización quirúrgica y 18% refirió no utilizar ningún método de planificación.

Entre el grupo de pacientes que planificó con anticonceptivos orales, el 13% planificó por más de 5 años con este método, lo cual se corresponde con la bibliografía consultada que menciona el uso por más de 5 años ACO como factor de riesgo a tomar en cuenta para desarrollar lesiones premalignas y/o malignas(10,11). Por el pequeño tamaño del estudio estos datos no son concluyentes.

CUADRO 5. Métodos de planificación familiar utilizados en pacientes con atipia escamosa.

METODO	MENOS DE 5 AÑOS DE USO	MAS DE 5 AÑOS DE USO	TOTAL	PORCENTAJE
ANTICONEPTIVOS ORALES	13	2	15	47
INYECTABLE MENSUAL	2	0	2	6
INYECTABLE TRIMENSUAL	2	0	2	6
DIU	-	-	1	1
ESTERILIZACION QUIRURGICA	-	-	7	22
NINGUNO	-	-	6	18
TOTAL	17	2	32	100

El 69% de pacientes estudiadas se había realizado al menos una prueba de Papanicolau en su vida; de estas, el 41% se había realizado el último control en un periodo de 6 meses a un año, el 27% en un periodo mayor de 2 años y el 18% en menos de 6 meses. Esto refleja que estas pacientes con resultados anormales están acudiendo a la consulta médica, lo que resalta la importancia de saber cómo evaluar estos resultados.

CUADRO 6. Pacientes con resultado de atipia que se habían realizado prueba de Papanicolau previamente.

PAP PREVIO AL ASCUS	NUMERO	PORCENTAJE
SI	22	69
NO	10	31
TOTAL	32	100

CUADRO 7. Tiempo transcurrido entre la toma del último papanicolau y el resultado de ASCUS.

TIEMPO DE REALIZACION	NUMERO	PORCENTAJE
MENOS DE 6 MESES	4	18
6 MESES-1 AÑO	9	41
1-2 AÑOS	3	14
+ 2 AÑOS	6	27
TOTAL	22	100%

Del total de pacientes que se había realizado prueba de Papanicolau previamente, el 41% tenía como resultado inflamatorio, cabe resaltar que el 39% de ellas tenía un reporte previo anormal (atipia, LGSIL, HGSIL) este es un dato de suma importancia al momento de decidir el manejo y seguimiento apropiado de estas pacientes. Solamente un 13% tenía resultados previos normales y 7% desconocía el resultado previo.

CUADRO 8. Resultado de Papanicolau previo al reporte d atipia escamosa

RESULTADO	NUMERO	PORCENTAJE
NORMAL	3	13
INFLAMATORIO	9	41
ATIPIA	3	13
LGSIL	3	13
HGSIL	3	13
NO SABE	2	7
TOTAL	22	100

En cuanto a la valoración actual, el 41% de pacientes presentaron resultado de Papanicolau que reportó atipia escamosa + proceso inflamatorio, el 25% se reportó únicamente como atipia, 19% reportó atipia + lesión intraepitelial de bajo grado y el 15% atipia + lesión intraepitelial de alto grado.

A nivel nacional se utiliza de manera oficial el formato de reporte de resultados de Bethesda 1998, en el cual las atipias escamosas se reportan en un solo grupo; sin embargo, la última revisión realizada en Bethesda 2001 ya hay una clasificación de las atipias como ASC-H (atipias con probabilidad de lesiones de alto grado) y ASC-US (atipias escamosas de significado indeterminado que no descartan lesiones intraepiteliales), al revisar estos reportes, se observa que al lado del reporte de atipia se agrega la presencia de células que sugieren lesiones de alto y/o bajo grado, lo cual considero es un intento por adaptar el resultado de Papanicolau al sistema más moderno aceptado a nivel mundial. Al reportar la presencia concomitante de proceso inflamatorio nos orienta a la presencia de atipia reactiva al mismo (27,29).

CUADRO 9. Descripción del resultado de Papanicolau actual

RESULTADO	NUMERO	PORCENTAJE
ATIPIA + INFLAMACION	13	41
ATIPIA + LGSIL	6	19
ATIPIA + HGSIL	5	15
ATIPIA	8	25
TOTAL	32	100

Al total de pacientes valoradas se les realizó colposcopia en el servicio de consulta externa del HEODRA.

En cuanto a la descripción del resultado colposcópico, el 69% fue satisfactorio y el 39% fue insatisfactorio por no observar en su totalidad la zona de transformación o no poder observar la lesión en su totalidad.

CUADRO 10. Clasificación de valoración colposcópica en pacientes con atipia escamosa.

CLASIFICACION DE COLPOSCOPIA	NUMERO	PORCENTAJE
SATISFACTORIA	22	69
INSATISFACTORIA	10	31
TOTAL	32	100

Al realizar la valoración colposcópica, basados en la clasificación internacional utilizada por el servicio de oncología del HEODRA, en el 38% de las pacientes se encontraron modificaciones inflamatorias, en 22% no se encontraron patrones anormales y en 31% de pacientes se encontraron patrones colposcópicos anormales que incluyen epitelio acetoblanco, punteado + epitelio acetoblanco y vasos atípicos en zona de transformación anormal.

En 6% se encontraron papilomas y en un 3% atrofia.

El hecho de encontrar en un 31% de pacientes hallazgos colposcópicos anormales confirma la necesidad de una valoración cuidadosa de aquellas pacientes con resultados citológicos de atipia. El 38% de pacientes con resultado de modificaciones inflamatorias indica que los cambios atípicos pueden deberse a cambios reactivos del epitelio al mismo proceso inflamatorio, sin embargo la valoración colposcópica al descartar una lesión mayor permite un seguimiento conservador más seguro en estas pacientes (12).

El 22% de pacientes en los que no se halló patrón anormal es de esperarse dada la variabilidad en la interpretación de las muestras litológicas, en las cuales en las muestras revisadas por grupos de expertos pueden ser reclasificadas hasta en un 55% de los casos (12,28).

CUADRO 11. Hallazgos colposcópicos en pacientes con atipia escamosa

CLASIFICACION COLPOSCOPICA	NUMERO	PORCENTAJE
NO SE OBSERVARON PATRONES ANORMALES	7	22
MODIFICACIONES INFLAMATORIAS	12	38
EPITELIO ACETOBLANCO	2	6
PUNTEADO + EPITELIO ACETOBLANCO	1	3
VASOS ATIPICOS EN ZTA	7	22
PAPILOMAS	2	6
ATROFIA	1	3
TOTAL	32	100

Del total de colposcopías realizadas, se tomó biopsia dirigida al 38% de estas, al 12% se le realizó legrado endocervical, y al 41% se decidió dar seguimiento por medio de Papanicolau. Al 3% se le decidió realizar programar directamente cotización cervical diagnóstica, al 3% se la realizó histerectomía por otra causa ginecológica y otro 3% fue seguido por médico privado donde se le realizó conización cervical.

CUADRO 12. Manejo de pacientes con resultado citológico de atipia luego de realizada la valoración colposcópica

CONDUCTA INDICADA	NUMERO	PORCENTAJE
SEGUIMIENTO POR PAPANICOLAU	13	41
BIOPSIA DIRIGIDA	12	38
LEGRADO ENDOCERVICAL	4	12
CONIZACION DIAGNOSTICO	1	3
HISTERECTOMIA POR OTRA CAUSA	1	3
CONOBIOPSIA EN PRIVADO	1	3
TOTAL	32	100

De las 13 pacientes a las cuales se les dio seguimiento por medio de pruebas de Papanicolau según guías de manejo de la ASCCP, el 39% no acudió al seguimiento, lo cual pone en evidencia la desventaja más importante de este método de evaluación, lo cual se presenta aún en lugares con coberturas mejores que las que reporta nuestro país (4,12).

El 31% reportó proceso inflamatorio severo y aún continúan en seguimiento. Hay que resaltar que el 30% de estas pacientes a las que se le siguió por Papanicolau repitieron resultado citológico anormal (atipia, LGSIL, HGSIL) a estas mujeres se les está dando el seguimiento adecuado por parte del servicio de oncología del HEODRA.

CUADRO 13. Resultado del seguimiento por Papanicolau a pacientes con atipia escamosa.

RESULTADO	NUMERO	PORCENTAJE
INFLAMATORIO SEVERO	4	31
HGSIL	1	7.5
LGSIL	2	15
ATIPIA	1	7.5
NO ACUDIO A SEGUIMIENTO	5	39
TOTAL	13	100%

Del grupo de pacientes a las que se les tomó biopsia dirigida el 92% tuvo un resultado anormal: 67% lesión de bajo grado, 17% lesión de alto grado y 8% células atípicas. Al 8% restante no se obtuvo el resultado histológico.

En este punto hay que resaltar el 17% que reporta lesión de alto grado, lo cual concuerda con la bibliografía consultada que refiere que a partir de una muestra de atipia se puede encontrar lesión intraepitelial de alto grado en un 5 a 17% (27,28).

CUADRO 14. RESULTADOS DE BIOPSIAS DIRIGIDAS POR COLPOSCOPIA DE PACIENTES CON ATIPIA ESCAMOSA

RESULTADO	NUMERO	PORCENTAJE
LGSIL	8	67
HGSIL	2	17
ATIPIA	1	8
NO HAY RESULTADO	1	8
TOTAL	12	100

Cabe resaltar que durante el seguimiento posterior de estas pacientes, a dos de estas se les realizó conización cervical resultando en un carcinoma in situ y en otra una lesión de alto grado (NIC II).

A la única paciente a la que se refirió directamente a conización cervical diagnóstica luego de la valoración colposcópica el resultado histológico fue una lesión intraepitelial de alto grado (NIC II)

De las pacientes a las que se les realizó legrado endocervical como complemento de su valoración, en el 50% el resultado no fue concluyente y el otro 50% no hay resultado disponible. Estas pacientes están siendo seguidas por el servicio de Oncología HEODRA.

A la paciente a la que se le realizó histerectomía por otra causa ginecológica el resultado histológico fue metaplasma escamosa inmadura.

CONCLUSIONES

1.- En cuanto a la presencia de factores de riesgo para desarrollar CaCu. El 84% de pacientes estuvo entre las edades de 20 a 49 años, lo cual concuerda con datos a nivel mundial. Siempre hay que destacar el 6% de casos en menores de 20 años por la importancia clínica de este dato.

2.- El 75% de pacientes tuvo un inicio de vida sexual antes de los 20 años, lo cual lo convierte en uno de los factores más importantes.

El número de casos aumentó con la paridad, el 38% se presentó en multigestas, seguido de trigestas en 31%.

3.- El 47% de pacientes estudiadas planificó con métodos hormonales y de estos el 13% lo hizo por un periodo mayor de 5 años.

El hábito de fumar y el número de compañeros sexuales parecen no influir en la presencia de lesiones epiteliales de significado indeterminado, pero por el pequeño tamaño de la muestra estos resultados no son estadísticamente significativos.

4.- En cuanto a la valoración colposcópica de estas pacientes, el 31% de estas tuvo algún grado de patrón colposcópico anormal que incluyó epitelio acetoblanco, punteado + epitelio acetoblanco y vasos atípicos en una zona de transformación anormal; esta valoración fue completada por la toma de biopsias selectivas a como lo ameritó cada caso. El 28% de colposcopías presentaron modificaciones inflamatorias, lo cual puede explicar la presencia de atipia de origen reactiva en las muestras de Papanicolau. 22% no se observó patrón colposcópico anormal.

5.- Existe una buena correlación entre la citología, los hallazgos colposcópicos y los resultados histológicos, ya que el 92% de las biopsias dirigidas por colposcopia presentaron anomalías que incluyen atipia y lesiones de alto o bajo grado.

RECOMENDACIONES

- 1.- Ampliar el estudio para obtener datos que nos permitan conocer con mayor exactitud la evolución de las pacientes con ASCUS.
- 2.- Darle seguimiento a cada una de las pacientes con resultado de ASCUS, ya que son pacientes con alto riesgo de presentar lesiones premaligna o malignas de cérvix.
- 3.- Capacitar al personal que atiende a las pacientes con resultados de pruebas de Papanicolau para una adecuada interpretación y manejo de estos resultados.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jones III. Wentz, A. Burnett, L. Tratado de Ginecología de Novak, 2º. Ed. México, Nueva editorial interamericana, 1991.
- 2.- Perea Ortiz, J. El test de Papanicolau. Publicación de Laboratorio Menarini, 2002.
- 3.- Nicaragua, Ministerio de Salud. Normas de prevención y atención del cáncer cérvico-uterino, septiembre 2000. Managua.
- 4.- Planificación de programas apropiados para la prevención del CaCu. 3º ed, 2002. OPS. WWW / Paho. Org. com
- 5.- Villanueva, Ana María. Caracterización de la atención primaria de salud proyectada al programa D.O.C. en los territorios N° 4, 5 y 6 del Municipio de León. 1990-1991. Tesis (Estudio de post-grado en Ginecología y Obstetricia). UNAN – León.
- 6.- Prevalencia de uso de la prueba de Pap en mujeres de 15 a 49 años en México. Rev. Int. Nebol de Cacerol Mexico 1999. Vol 45 (1). p:17-23. WWW/ insp.Mx/csp. Publicaciones/mhernández.
- 7.- David, C. Estudio del Cáncer de cuello uterino 1999. Tesis (Título de Médico y Cirujano). Hospital Bertha Calderón. UNAN Managua.
- 8.- López, J. Villanueva, V. Evolución de los pacientes con NIC y seguimiento realizado a través del programa DOC. Dpto de Patología HEODRA, 1997- 1998. Tesis Título de Médico y Cirujano). UNAN- León.
- 9.- Amador, L. Téllez, R. Detección de cáncer cervicouterino mediante citología en las mujeres que asistieron a consulta en las diferentes unidades de salud del SILAIS Matagalpa. Enero – diciembre 1999. Tesis (Título de Médico y Cirujano) UNAN- León.
- 10.- Scott, J. DiSaia, P. Danforth, Tratado de Obstetricia y Ginecología. 8º ed. México, McGraw – Hill Interamericana editores, 2000.
- 11.- DiSaia, J. William, T. Oncología Ginecológica Clínica. 6º ed. España, El Servier Science, 2002.
- 12.- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of Lower Genital Tract Disease. Vol 3, Supplement 1, January 1999.
- 13.- The Journal of Reproductive Medicine for Obstetrician and Gynecologist. Vol 45, January 2000. N° 1.
- 14.- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of Lower Genital Tract Disease. Vol 1, Supplement 4, october 1997.
- 15.- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of Lower Genital Tract Disease. Vol 1, Supplement 3, July 1997.

- 16.- American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of Lower Genital Tract Disease. Vol 4, Supplement 2, April 2000.
- 17.- Programas eficaces de cribaje del cáncer cervicouterino en los países en desarrollo de ingresos bajos y medios. [http:// www. Who.int/bulletin/digest/spanish.2000](http://www.who.int/bulletin/digest/spanish.2000).
- 18.- Kenneth, L. Screening for vaginal cancer. The NEJM. Vol 335:1599-1600. Nov 21, 1996. www.NEJM.com.
- 19.- Feldman, S. How often should we screen for cervical cancer?. NEJM vol 349:1496, oct 16, 2003. N° 16. www.NEJM.com.
- 20.- Thomas, H. Schiffman, M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cáncer screening. NEJM vol 348: 489-490, feb 2000 N° 16. www.NEJM.com.
- 21 Cannistra, S. Niloff, J. Cáncer of the uterus cervix. NEJM vol 334: 1030-1037, april 1996. N° 16. www.NEJM.com.
- 22.- Muñoz, N. et al. Epidemiologic classification of papillomavirus types associated with cervical cancer. NEJM vol 348: 518-527, feb 6, 2003. N° 16. www.NEJM.com.
- 23.- Sawaya, G. et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cáncer-screenings. Vol349: 1501-1509, October 2003. N° 16. www.NEJM.com.
- 24.- Viguer, J. García, R. Laboratorio y atlas de citología. 1° ed. En Español McGraw – Hill interamericana de España. 1995.
- 25.- Gámez, M. Evaluación comparativa nonestral 2002 – 2003. MINSA – SILAIS – LEÖN. Dic, 2003.
- 26.- Salud sexual y reproductiva en dos poblaciones de Nicaragua 1997, 1° ed. 1999, Managua. Prosin – MINSA- GTZ.
- 27.- Solomon, D. et al. The 2001 Bethesda system, Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA, April 2004- vol 287, N° 16.
- 28.- Wright, T. et al. 2001 consensus guidelines for the Management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA, april 2004- vol 287, N° 16.
- 29.- Cervical cytology screening. 2004 Compendium of selected publications. ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician and gynaecologist N° 45, august 2003.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

No. De ficha _____

I.- Datos generales.

1.- Nombre de la paciente _____

2.- Centro de salud _____

3.- Dirección _____

4.- Edad _____

6.- Fuma (1) SI ___

(2) NO ___

II.- Antecedentes gíneco- obstétricos

7.- IVSA _____

8.- Número de compañeros sexuales _____

9.- Número de embarazos (1) Ningún embarazo ___

(2) 1 embarazo ___

(3) 2 embarazos ___

(4) 3 embarazos ___

(5) multigesta ___

10.- Uso de anticonceptivos y tiempo de uso.

Anticonceptivos orales ___ Años de uso _____

Inyectable mensual ___ Años de uso _____

Inyectable trimensual ___ Años de uso _____

Métodos de barrera _____

Otros métodos _____

Ninguno _____

11.- Se había realizado Papanicolau previo al resultado de ASCUS

(3) SI ___

(4) NO ___

12.- En caso de respuesta afirmativa:

A.- Hace cuanto tiempo:

(5) Menos de 6 meses ___

(6) 6 meses a un año ___

(7) 1 a 2 años ___

(8) Más de 2 años _____

B.- Resultado anterior:

(3) Benigno _____

(4) Atipia (especificar el grado) _____

(5) Maligno (Especificar) _____

13.- Manejo indicado para el resultado de ASCUS:

- (1) Repetir Papanicolau en 6 meses
- (2) Repetir Papanicolau en 1 año
- (3) Referida a colposcopia directamente
- (4) Referida a un mayor nivel de resolución (especificar)
- (5) Otro (especificar)

14.- Nuevas Valoraciones.

CLASIFICACION COLPOSCOPICA INTERNACIONAL

- I) Hallazgos colposc6picos normales
 - a) Epitelio pavimentoso originario
 - b) Epitelio cil6ndrico
 - c) Zona de transformaci6n
- II) Hallazgos colposc6picos anormales
 - a) Zona de transformaci6n at6pica
 - 1) Mosaico
 - 2) Punteado
 - 3) Epitelio blanco
 - 4) Queratosis
 - 5) Vasos at6picos
 - b) Carcinoma invasor sospechoso
- III) Hallazgos colposc6picos insatisfactorios
 - L6nea escamocil6ndrica no visible
- IV) varios
 - a) Modificaciones inflamatorias
 - b) Modificaciones atr6ficas
 - c) Erosi6n
 - d) Condiloma
 - e) Papiloma
 - f) otros

**HOSPITAL ESCUELA DR. OSCAR DAMILO ROSALES A.
 REPORTE DE COLPOSCOPIA**

FECHA: _____
 NOMBRES Y APELLIDOS: _____
 EDAD: _____
 REFERIDA POR: _____
 RESULTADO DE PAPANICOLAU (REFERENCIA): _____

NORMAL (NO)	A _____ B _____	(LK) LEUCOPLAQUIA
ECTROPION (EC)	C _____ D _____	(PN) PUNTEADO
ZONA DE TRANSFORMACION(ZT)		(MO) MOSAICO
CERVICITIS QUISTICA (CQ)		(AT) ZONA DE TRANSFORMACION ATIPICO
CERVICITIS INFECCIOSA (CI)		(EV) EROSION VERA
REGENERACION DE TEJIDOS		(AV) VASOS ATIPICOS
		(EA) EPITELIO ACETO-BLANCO

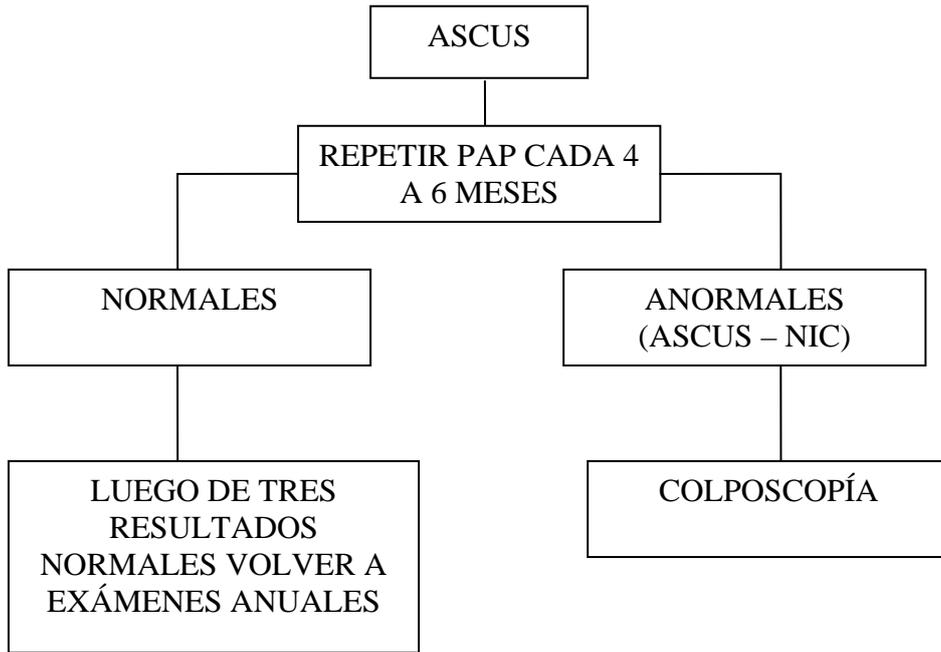
DESCRIPCIÓN: _____

RECOMENDACIONES: _____

COLPOSCOPISTA: _____

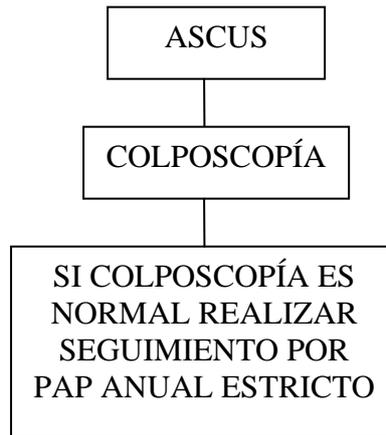
ANEXO 2

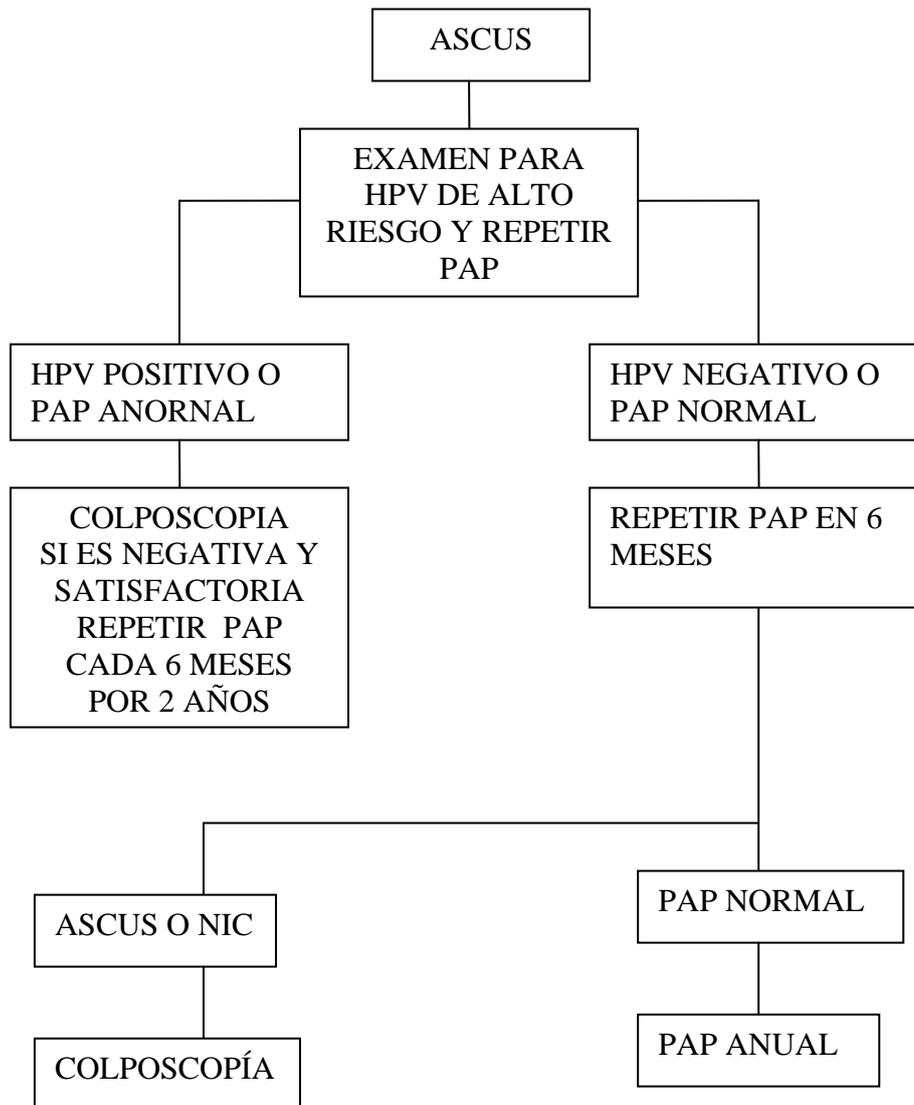
ALGORITMO DE MANEJO PARA EL ASCUS REPITIENDO PAPANICOLAU

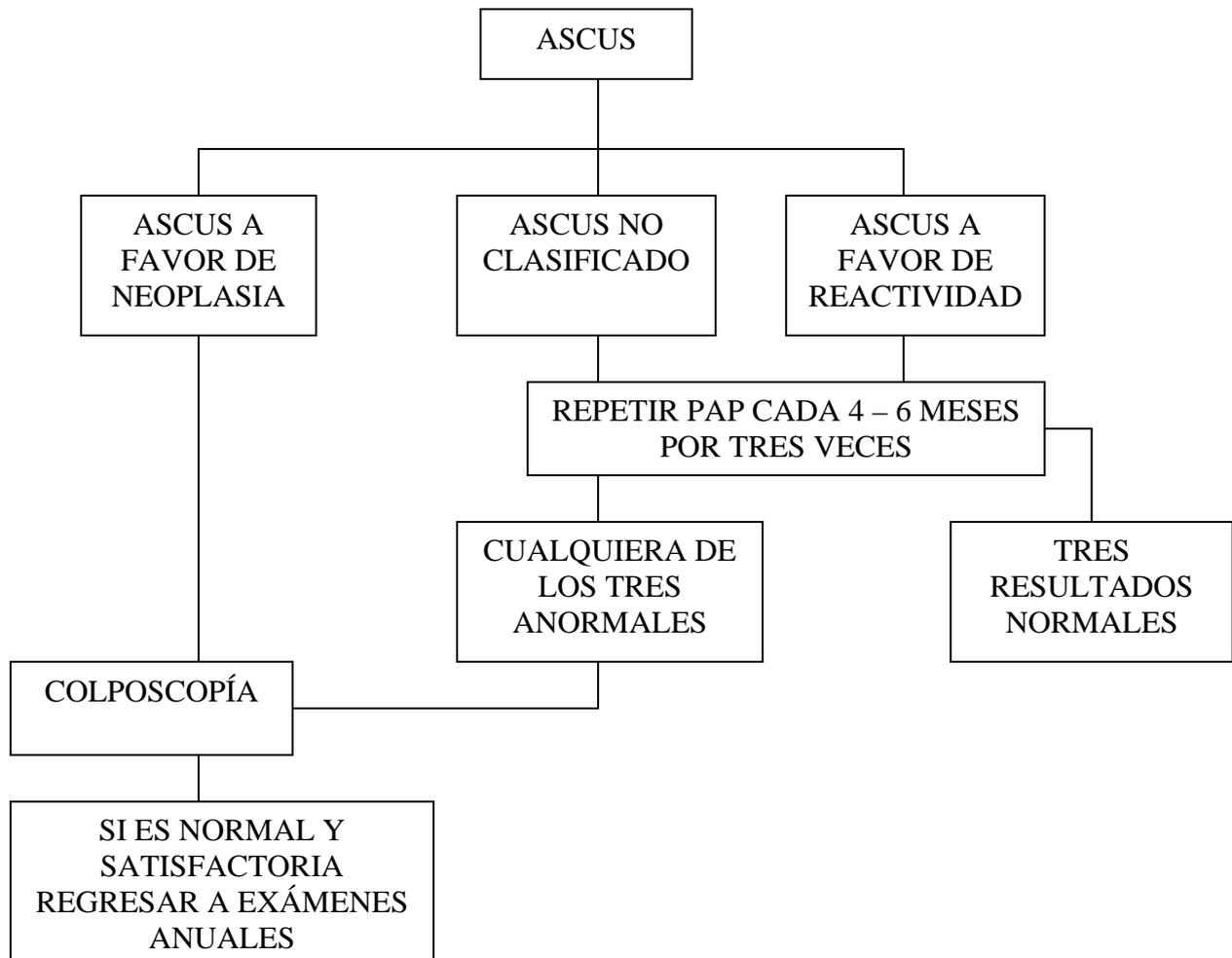


ANEXO 3

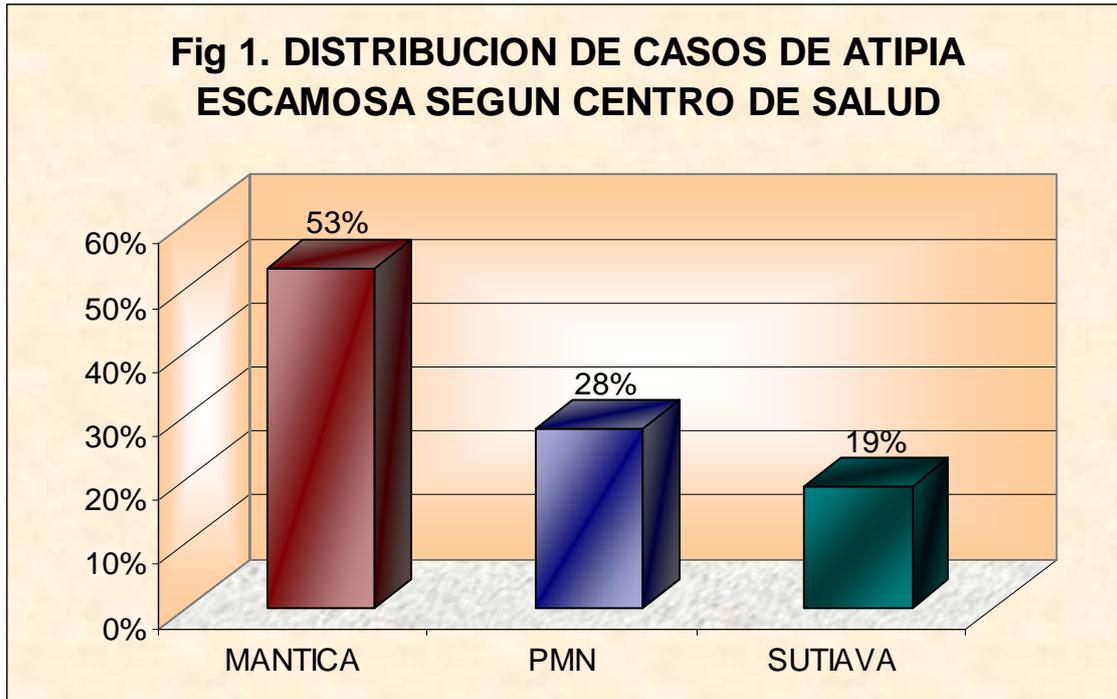
ALGORITMO DE MANEJO PARA EL ASCUS POR MEDIO DE COLPOSCOPIA



ANEXO 4**ALGORITMO DE MANEJO PARA ASCUS POR MEDIO DE EXAMEN INTERMEDIO ADJUNTO (HPV)**

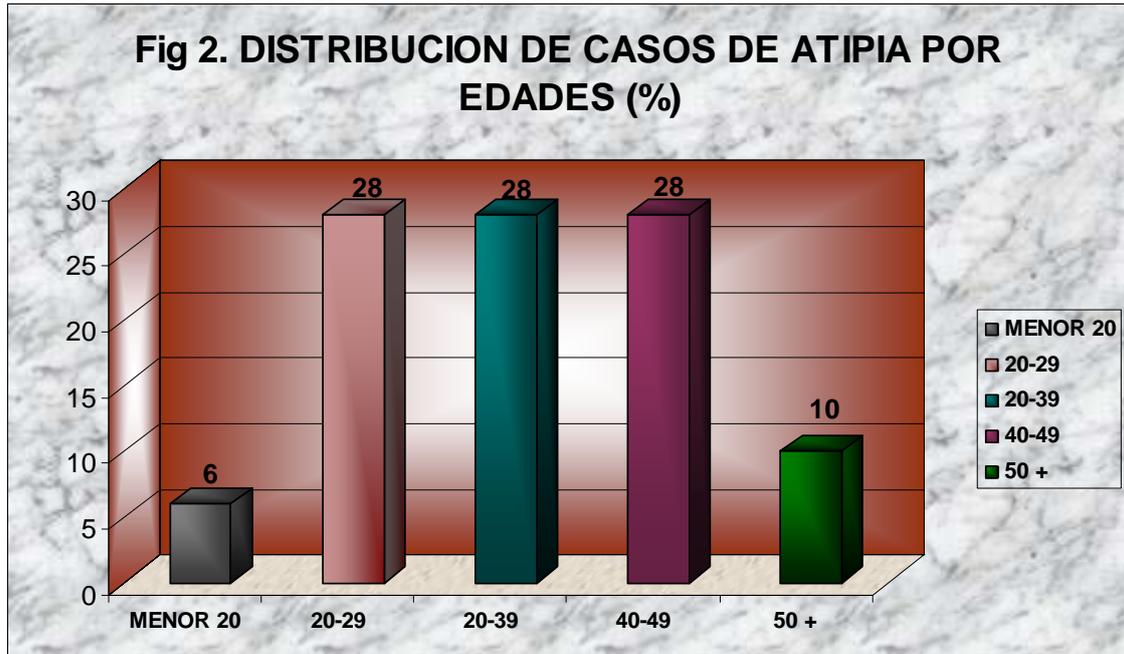
ANEXO 5**ALGORITMO DE MANEJO DEL ASCUS POR
SUBDIVISIONES**

ANEXO 6



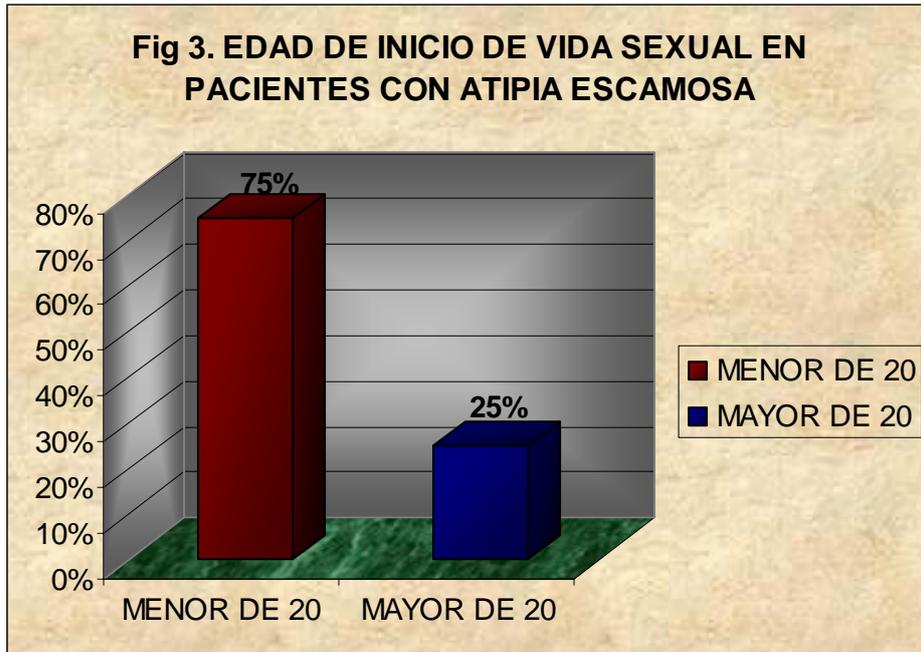
Fuente: ficha

ANEXO 7



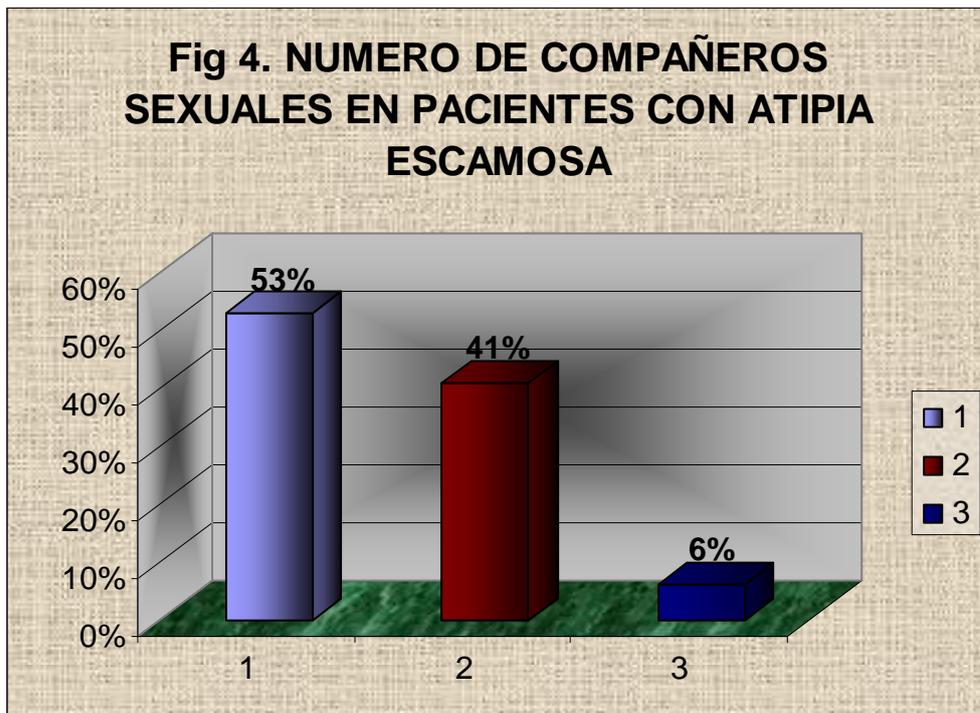
Fuente: ficha

ANEXO 8



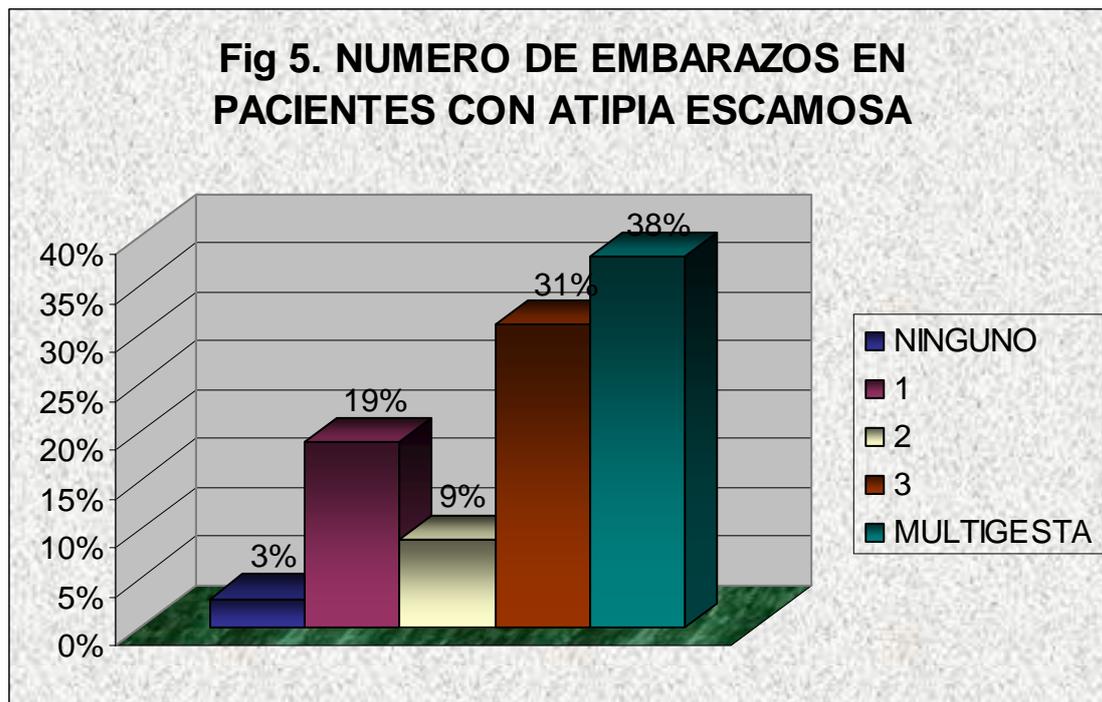
Fuente: ficha

ANEXO 9



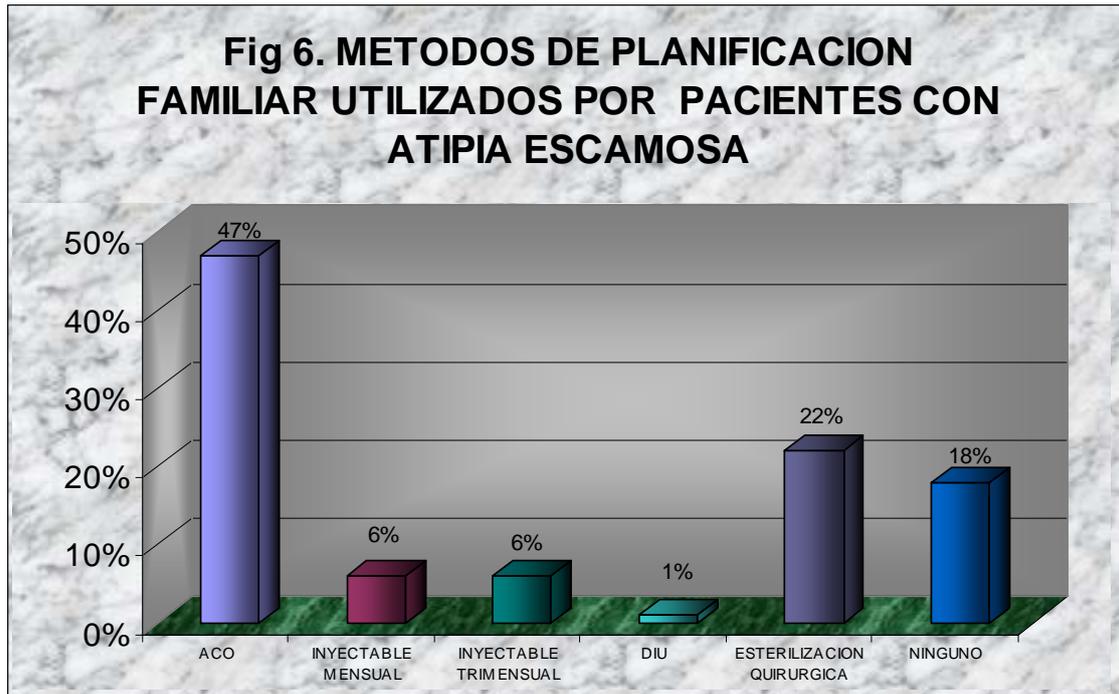
Fuente: ficha

ANEXO 10



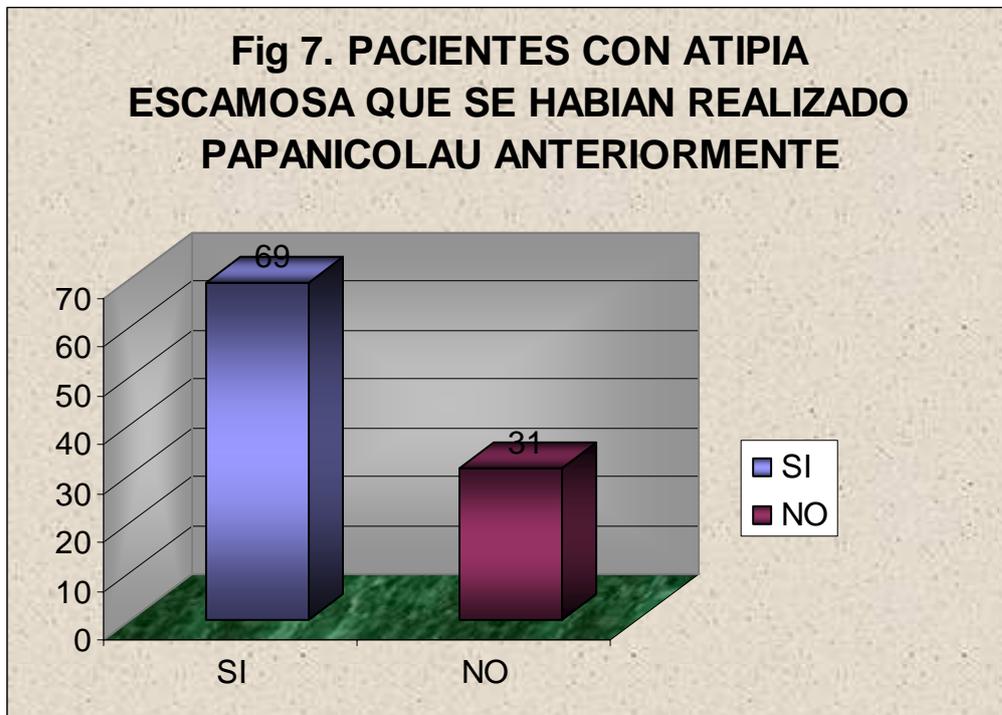
Fuente: ficha

ANEXO 11



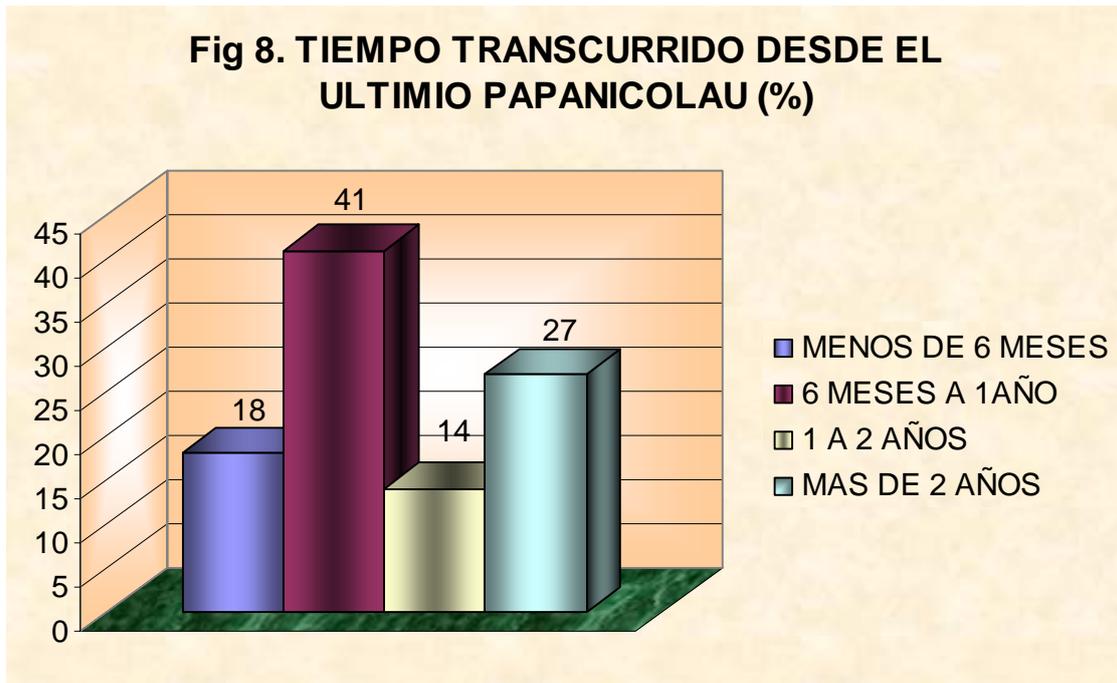
Fuente: ficha

ANEXO 12



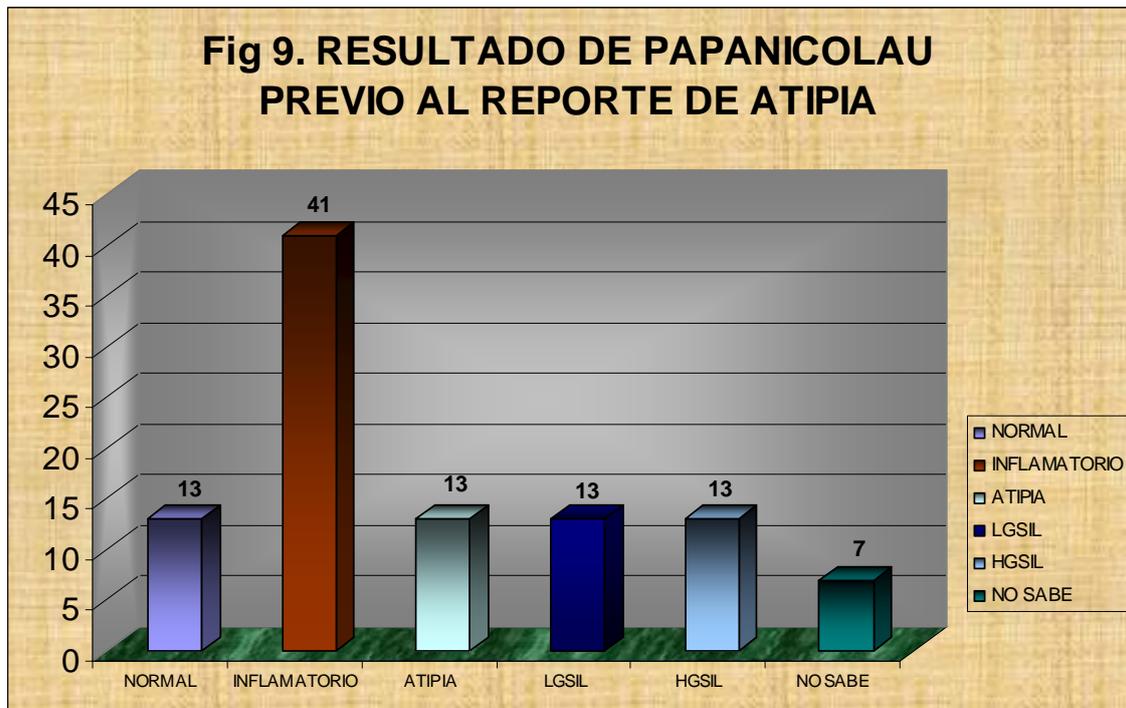
Fuente: ficha

ANEXO 13



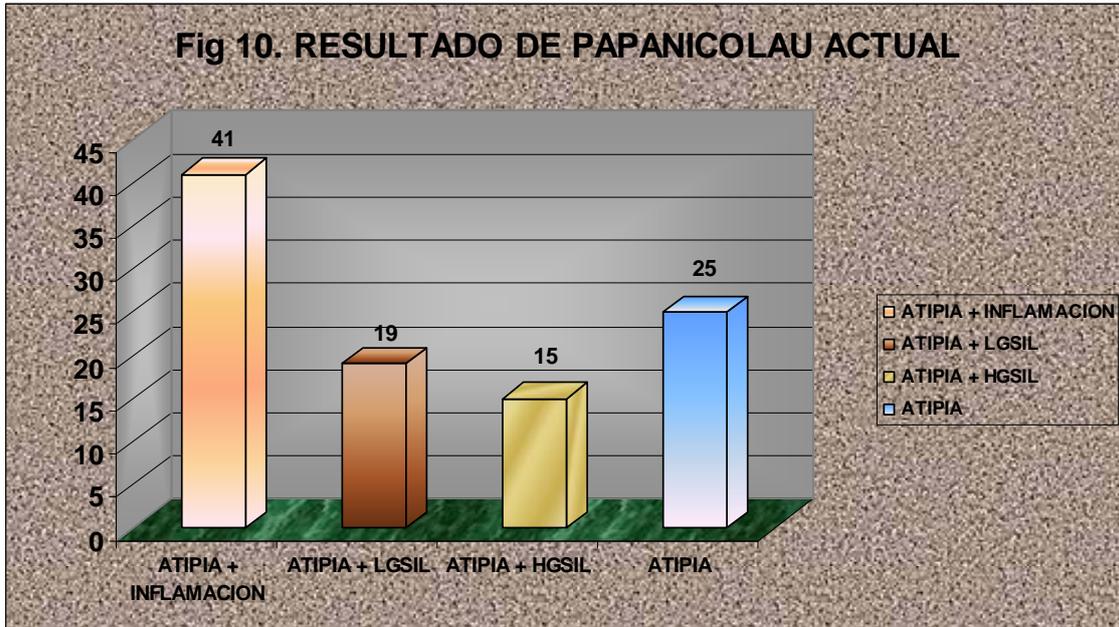
Fuente: ficha

ANEXO 14



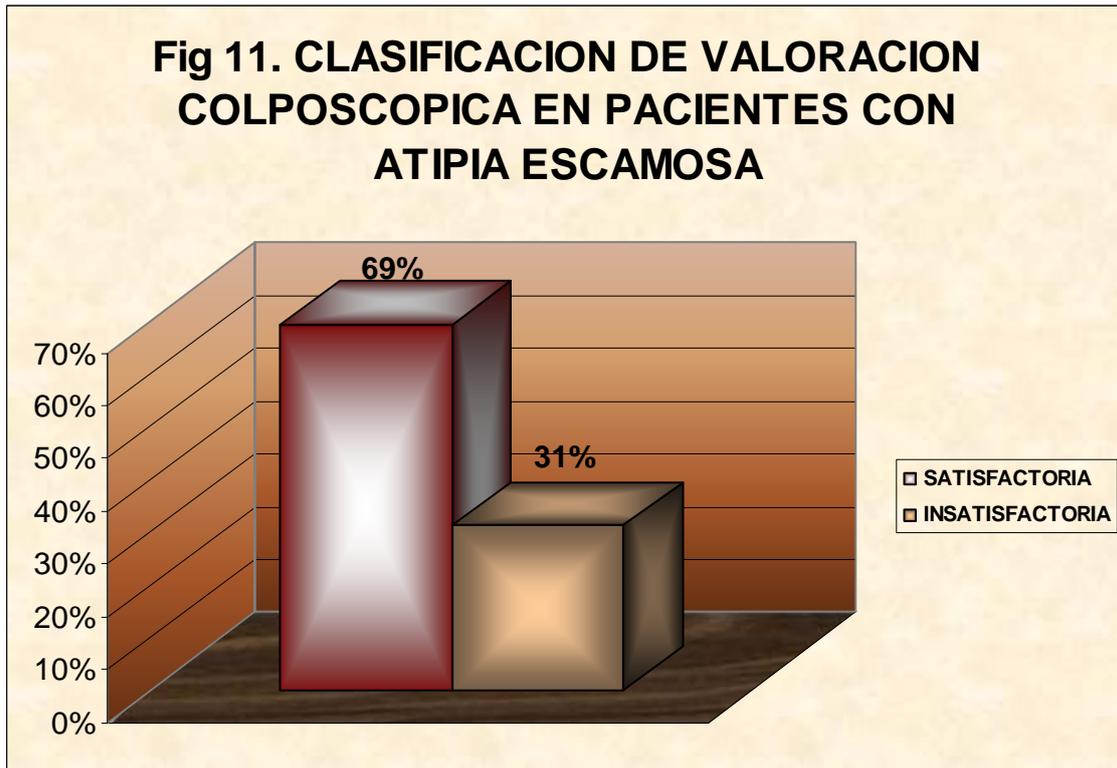
Fuente: ficha

ANEXO 15



Fuente: ficha

ANEXO 16



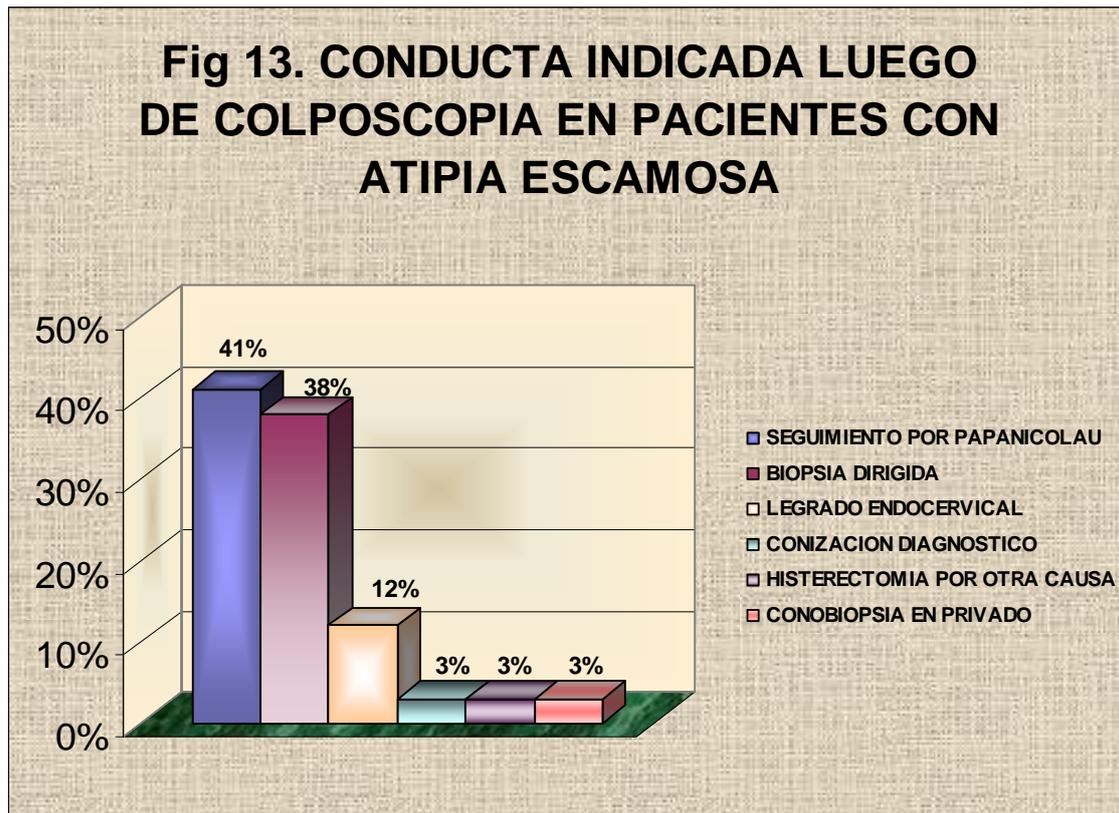
Fuente: ficha

ANEXO 17



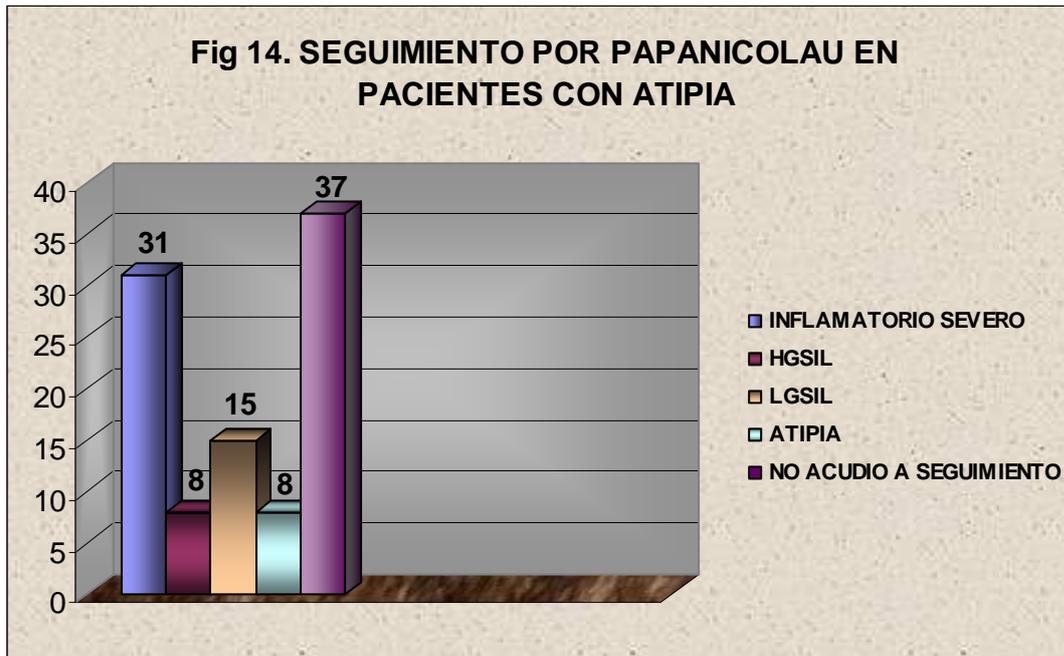
Fuente: ficha

ANEXO 18



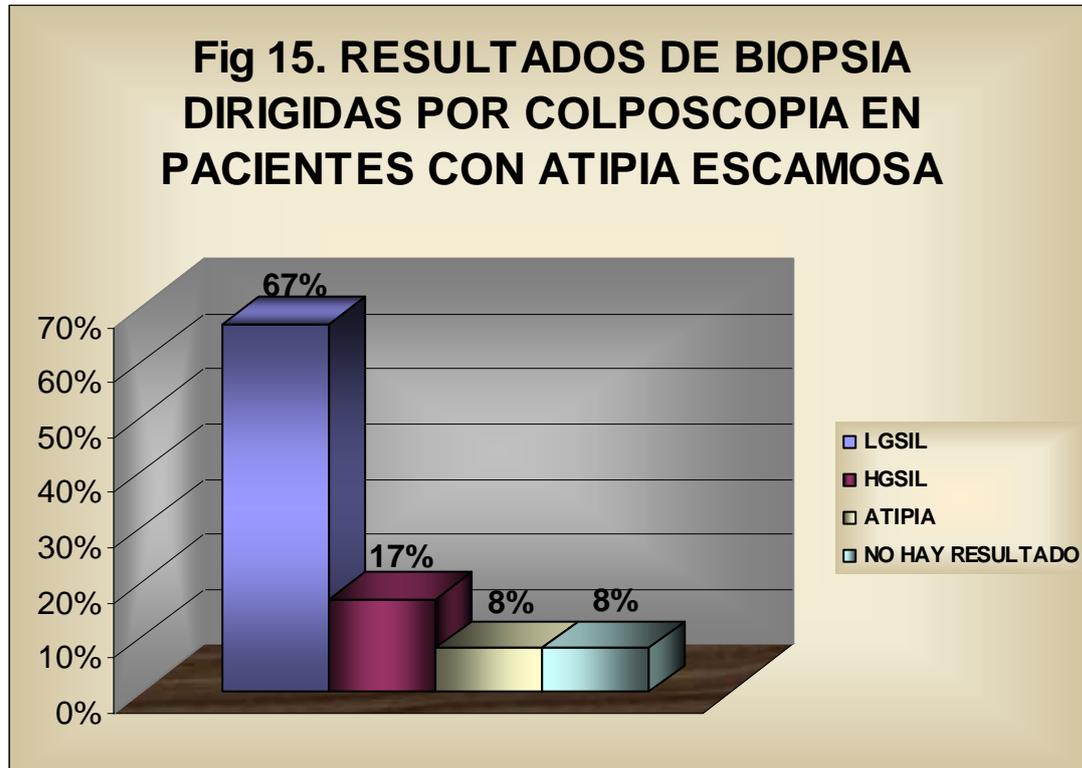
Fuente: ficha

ANEXO 19



Fuente: ficha

ANEXO 20



Fuente: ficha