

**Cribado de cérvix:  
estudio y diagnóstico  
molecular- morfológico  
en citología ginecológica**

Elena Álvarez Manso

TEAP y Citotécnico

Hospital Francesc de Borja

Gandía

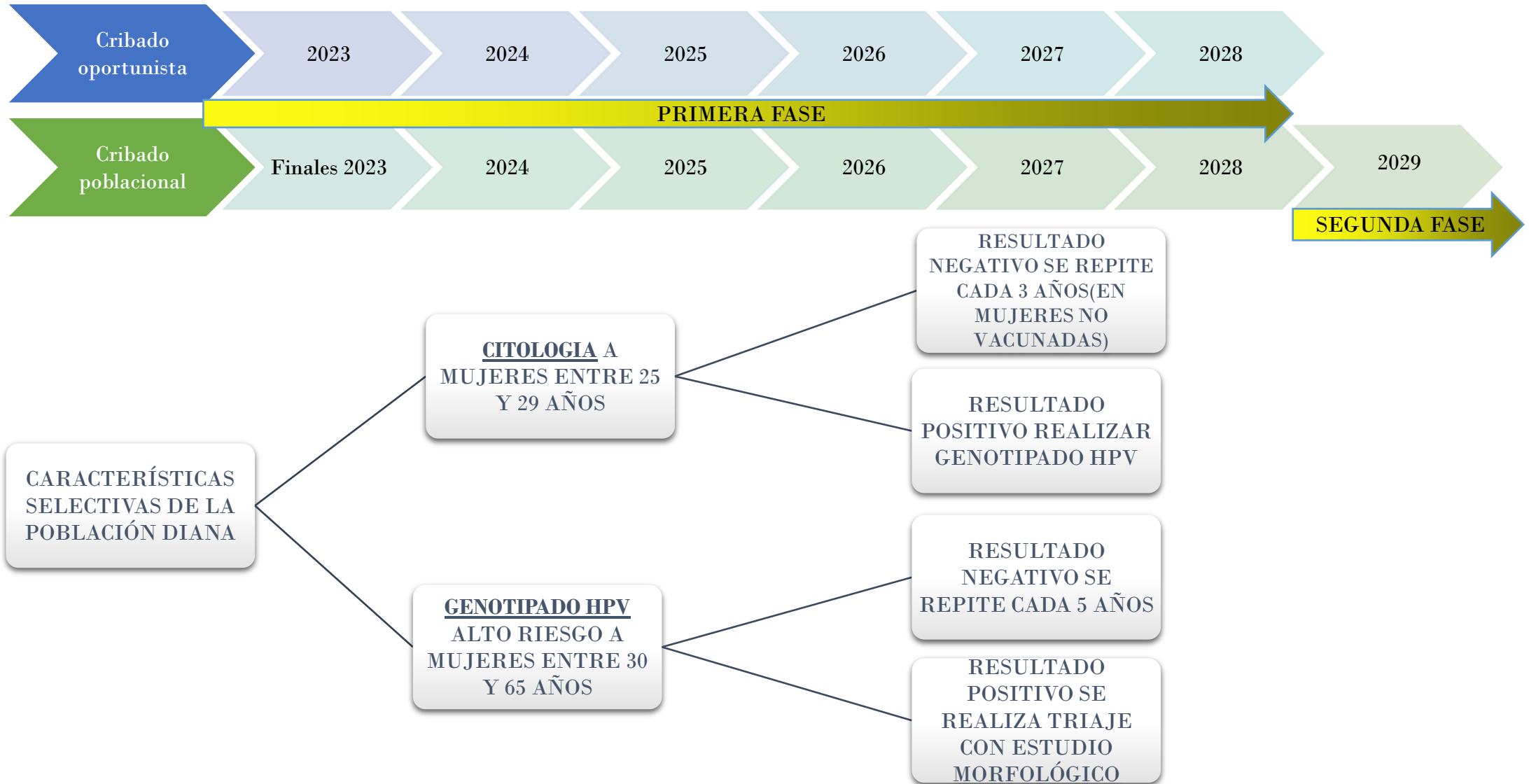
# ÍNDICE

- 1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE CÉRVIX**
- 2. MUESTRAS CITOLÓGICAS QUE LLEGAN AL LABORATORIO DE AP**
- 3. ACTUACIÓN DEL CITOTÉCNICO EN EL CRIBADO DE CÉRVIX**
- 4. ESTUDIO MOLECULAR**
- 5. ESTUDIO MORFOLÓGICO**
- 6. INFORMES FINALES Y CONDUCTA ANTE LOS RESULTADOS OBTENIDOS**
- 7. CONCLUSIONES**
- 8. BIBLIOGRAFÍA**

# 1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CRIBADO DE CÉRVIX

- ✓ El cribado de cérvix comenzó en la Comunidad Valenciana en 1995 y empezó siendo un modelo **oportunista**, es decir, aquellas mujeres que acudían de forma **ocasional** a consulta se les realizaba este cribado.
- ✓ Con el estudio molecular y morfológico de estas muestras/cribado, se fueron realizando cambios y con ello se establecieron criterios de selección según la edad de la paciente y con ello unas pautas de seguimiento posterior a seguir en función del diagnóstico citológico tanto molecular como morfológico de la muestra.
- ✓ Hasta ahora en el Comunidad Valenciana el cribado que se realizaba en las consultas era ocasional pero a partir de finales de 2022 se comenzó un estudio piloto el cual ha definido el Programa Poblacional y que comenzó a implementarse a finales del año 2023 y que de forma anualmente progresiva cubra totalmente la población diana en el año 2028.

Ambos cribados, oportunista y poblacional, tendrán que convivir durante unos años hasta alcanzar toda la población diana a partir de 2029.



## 2. MUESTRAS QUE LLEGAN AL LABORATORIO DE AP

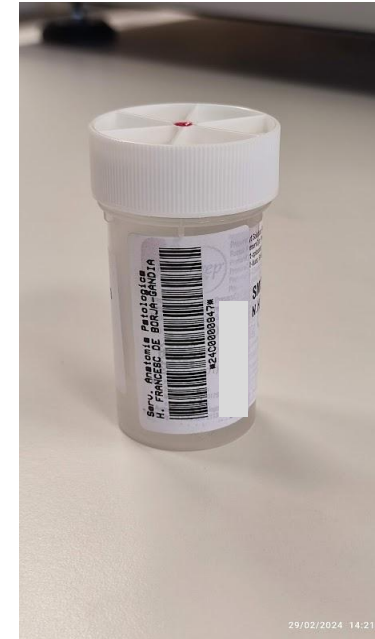
### Citología líquida:

- *Pacientes 25 a 29 años: cribado citológico*
- *Pacientes de 30 a 65 años:*
  - *Petición de determinación de HPV*
  - *COTEST\**
- *Cúpula vaginal: seguimiento, cribado citológico*

*\*COTEST es el método que combina el estudio de genotipado mediante PCR y estudio morfológico (triaje) independientemente del resultado del genotipado*

### Extensiones/cepillados

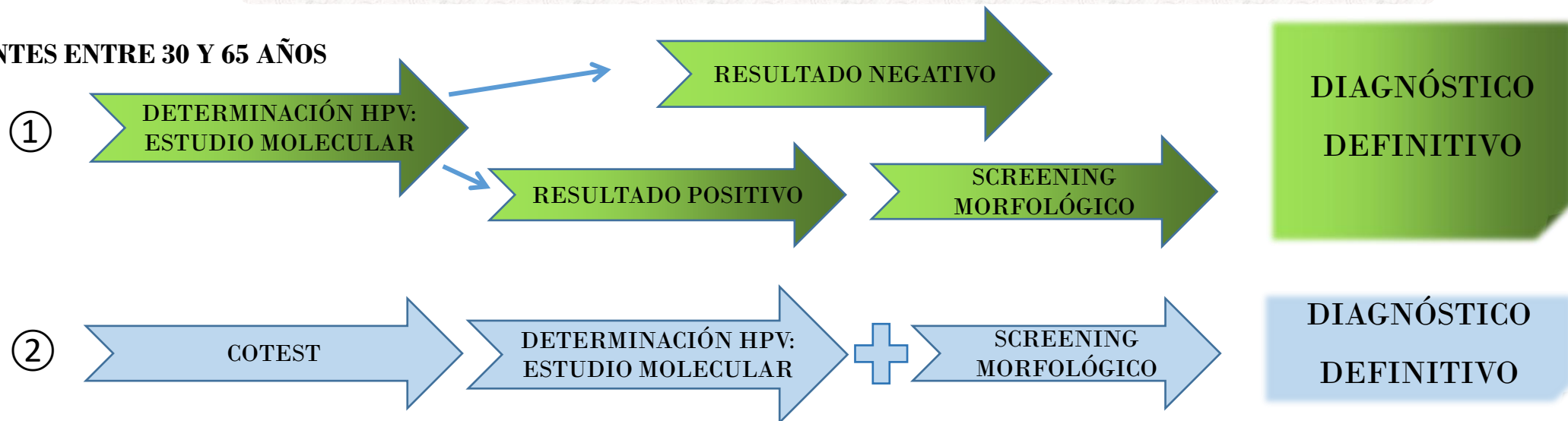
- *endometriales*
- *endocervicales*
- *vaginales*
- *vulva*



# 3. ACTUACIÓN DEL CITOTÉCNICO EN EL CRIBADO DE CÉRVIX

SELECCIÓN DE LA PRUEBA A REALIZAR SEGÚN EDAD O SOLICITUD DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA

PACIENTES ENTRE 30 Y 65 AÑOS



PACIENTES ENTRE 25 Y 29 AÑOS



## 4. ESTUDIO MOLECULAR

- El estudio molecular de estas muestras en citología líquida va a consistir en determinar mediante técnica PCR, 14 genotipos de alto riesgo cuyo resultado final nos dará la carga viral de los casos que son positivos y así poder dar un resultado cuantificable del virus expuesto para que el ginecólogo tome las posteriores medidas de vacunación, tratamiento o cirugía o toma de biopsia en su caso.

### GENOTIPOS DE ALTO RIESGO DETECTABLES EN EL KIT ALLPLEX HR HPV

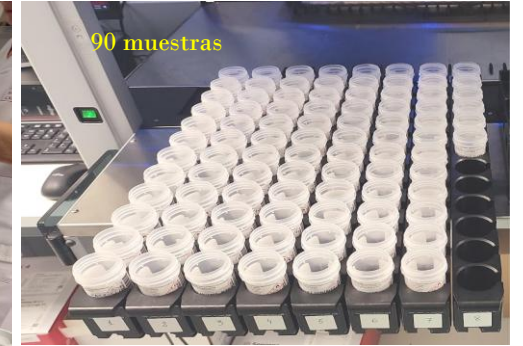
**16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68**

- El cáncer de cérvix puede avanzar desde el estadio precanceroso hasta cáncer invasivo. El estadio precanceroso puede permamecer entre 7 a 20 años sin avanzar, por lo tanto es posible el diagnóstico precoz cuando se sospecha una infección por HPV.
- El grupo de HPV de alto riesgo puede conducir al desarrollo de cáncer de cuello uterino, especialmente el HPV16 y el 18 están asociados al 70% de los casos de cáncer de cuello uterino.



# PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO MOLECULAR

## PASO 1 AGITAR Y CARGAR MUESTRAS



## PASO 2 COLOCAR PLACAS Y SISTEMA EXTRACCIÓN

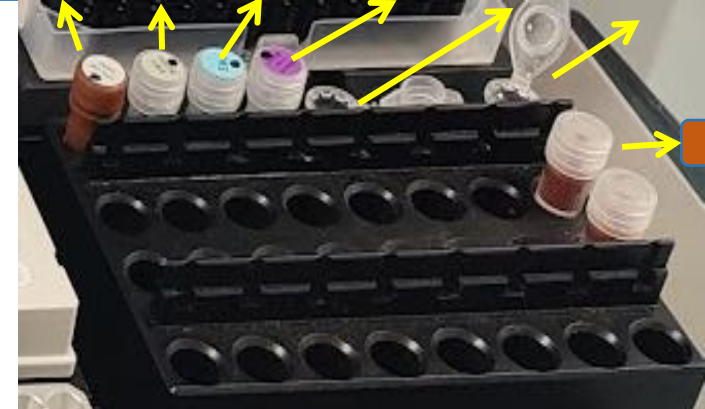


PLACA PROFUNDA

PLACA PCR  
MUESTRAS+CONTROLES

## PASO 3 KIT DE REACCIÓN

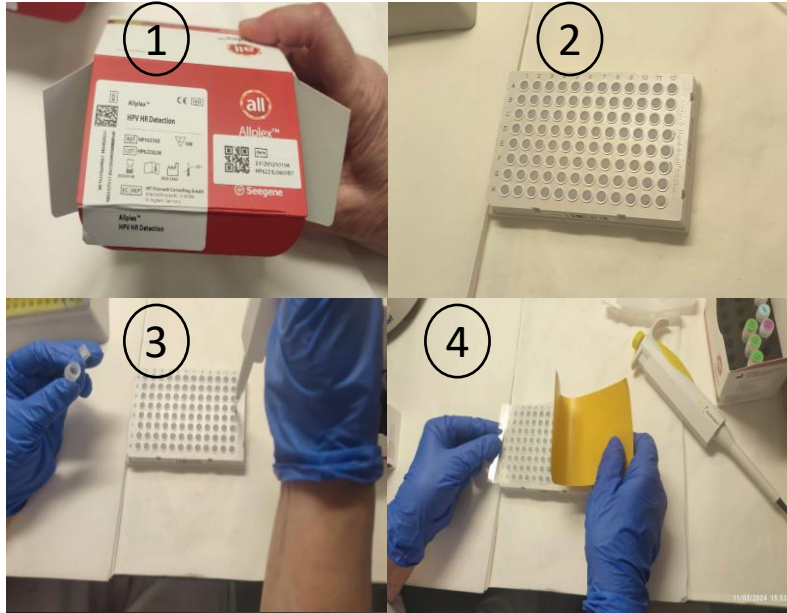
HPV HR TOM    EM4 BUFFER    EM1-ENZIMA    RNaseFREE WATER    EMPTY TUBE 1,5ML    PK



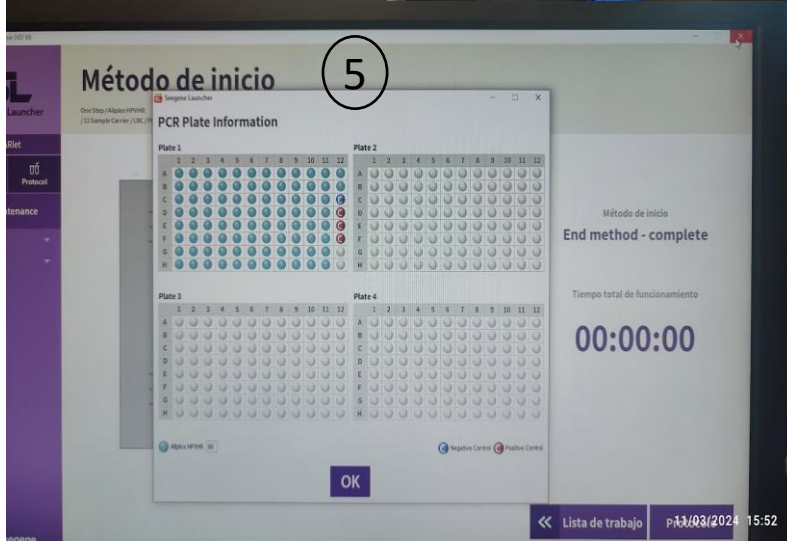
BEADS

REACTIVOS	FUNCIÓN
HPV HR TOM	Mezcla de oligonucleótidos, reactivo de detección y amplificación
EM4 BUFFER	Solución amortiguadora con BSA y glicerol
EM4	DNA polimerasa Uracil-DNA glicosilasa (UGD) Solución amortiguadora con los dNTPs
RNase FREE WATER	Agua ultrapura para PCR
EMPTY TUBE	Mmicrotubo de 1,5ml Dónde se realiza la mezcla de reactivos
PK	Proteinasa K, destrucción de proteínas y liberación de ácidos nucleicos
BEADS	Limpia la mezcla con cuentas magnéticas
CONTROLES C1-C2-C3	Mezcla de clones patógenos

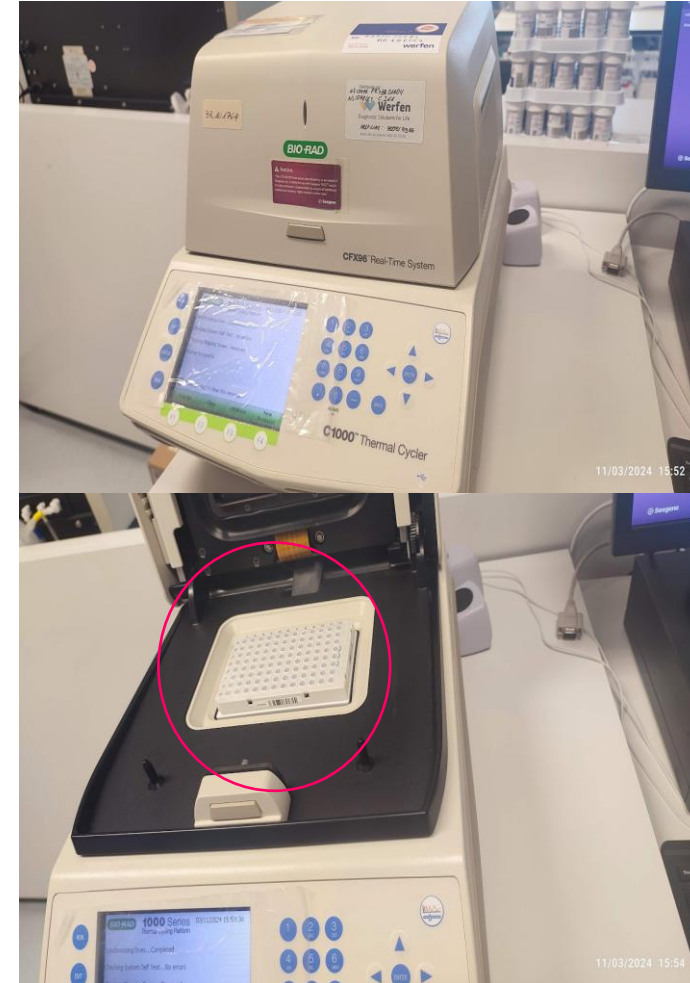
## PASO 4 DISPENSAR CONTROLES



- 1 Kit Allplex HR
- 2 Placa 96 pocillos
- 3 Dispensación 5 µl control positivo C1-C2-C3
- 4 Fix para evitar evaporación muestras
- 5 Programa Seegene viewer



## PASO 5 CFX: PCR



**ALMACENAMIENTO  
MUESTRAS  
THINPREP MÁX. 90  
DÍAS A RT**



## 5. ESTUDIO MORFOLÓGICO

El screening citológico se realizará a:

- pacientes entre 25 y 29 años.
- pacientes con resultado **POSITIVO** de HPV aunque no se solicite COTEST.
- solicitud de COTEST aunque el HPV sea negativo.
- otros: citología cúpula vaginal, petición del ginecólogo por otras sospechas.

El objetivo del estudio morfológico es la búsqueda de anomalías a nivel nuclear y citoplasmático que hagan sospechar de una lesión cervical precancerosa, ya sea a nivel escamoso como a nivel glandular.

# SISTEMA BETHESDA 2014

## TIPO DE MUESTRA

- CITOLOGÍA CONVENCIONAL
- CITOLOGÍA EN MEDIO LÍQUIDO

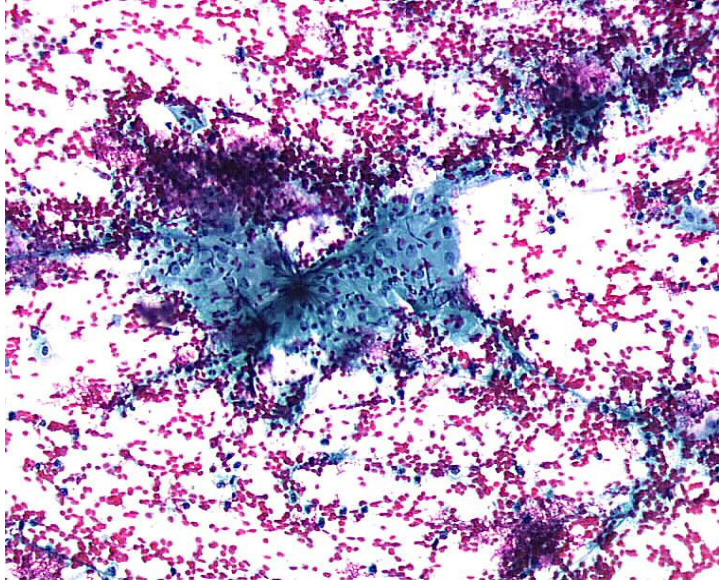
## CALIDAD DE LA MUESTRA

- SATISFACTORIA PARA EL ESTUDIO:
  - presencia de endocervicales y/o zona de transformación
  - ausencia de endocervicales y/o zona de transformación
- INSATISFACTORIA PARA EL ESTUDIO
  - por insuficiente componente de células escamosas(menos 10%)
  - fondo hemático(más del 75%), limpiar con acético
  - fondo inflamatorio(más de 75%)
  - portaobjetos roto
  - fallo identificación del paciente

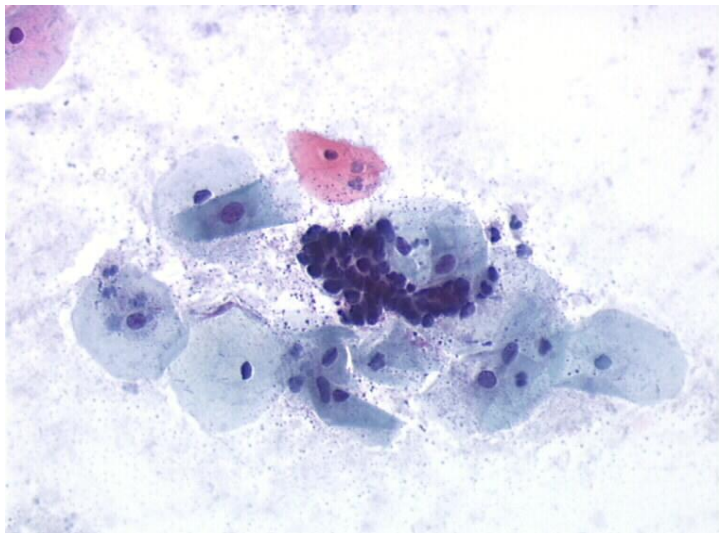
## INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

- NEGATIVO PARA LESIÓN INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD
    - FLORA
      - Trichomonas
      - compatible con Cándidas
      - Cambios en la flora, sugestivo de vaginosis
      - Compatible con Actinomyces
      - Cambios celulares compatibles con Herpes Simple
    - HALLAZGOS NO NEOPLÁSICOS
    - ✓ Células reactivas asociadas con:
      - inflamación
      - radioterapia
      - portadura de DIU
      - reparación típica
    - ✓ Presencia de células glandulares en paciente hysterectomizada
    - ✓ Atrofia
  - ANOMALÍAS EN CÉLULAS EPITELIALES
    - Anomalías en células escamosas
    - ✓ Células escamosas atípicas
      - de significado incierto (ASCUS)
      - sin poder descartar H-SIL (ASC-H)
    - ✓ Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)
    - ✓ Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)
    - ✓ Carcinoma epidermoide
    - Anomalías en células glandulares
    - ✓ Células glandulares atípicas- AGC
      - endocervicales
      - endometriales
      - NOS
    - ✓ Adenocarcinoma endocervical “in situ”
    - Adenocarcinoma
      - endocervical
      - endometrial
      - extrauterino
      - sin especificar (NOS)
    - ✓ Otros
- Presencia de células endometriales en una mujer mayor de 40 años

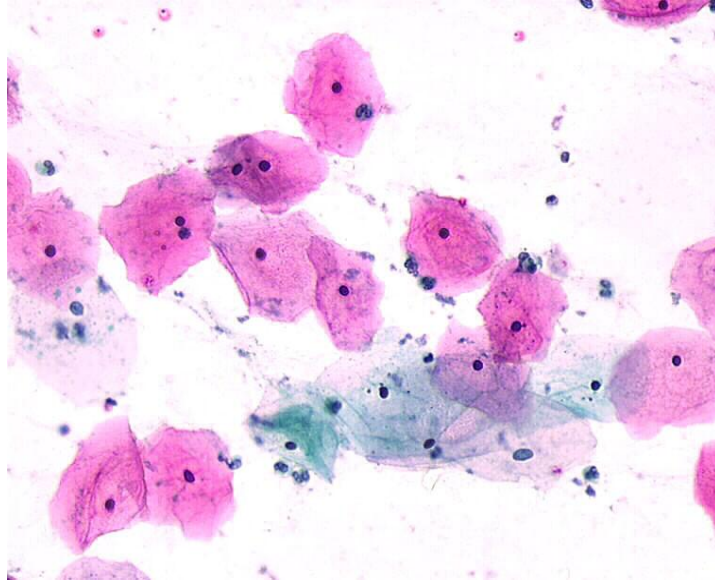
**FROTIS INSATISFACTORIO  
FONDO HEMORRÁGICO**



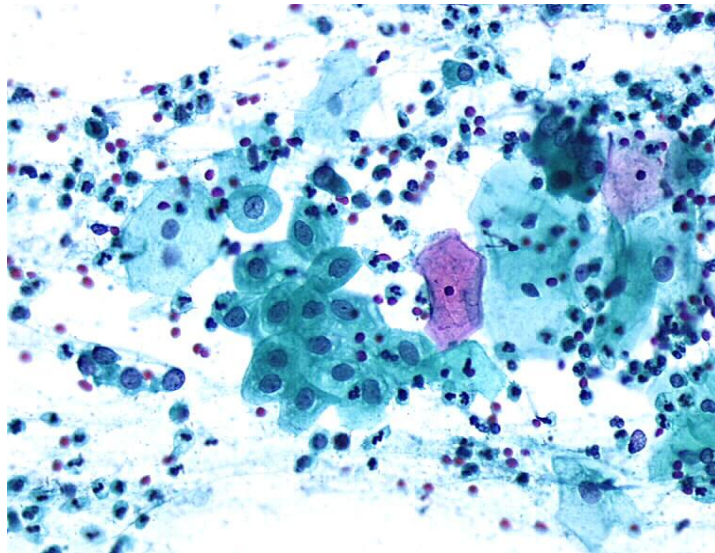
**CÉLULAS ENDOMETRIALES**



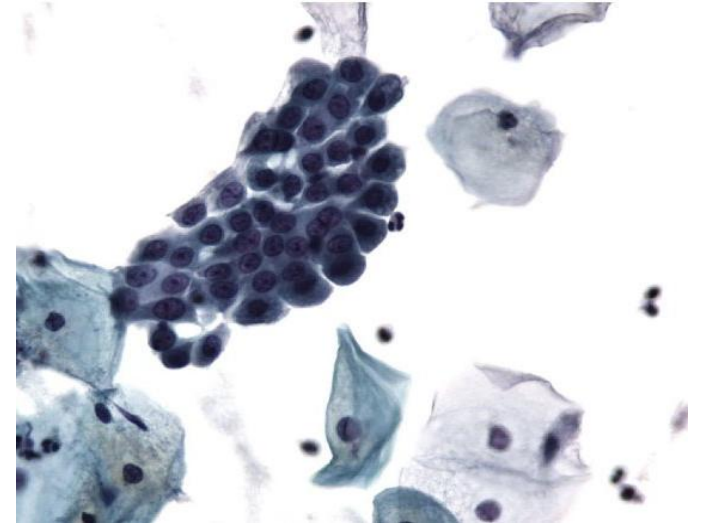
**FROTIS SATISFACTORIO**



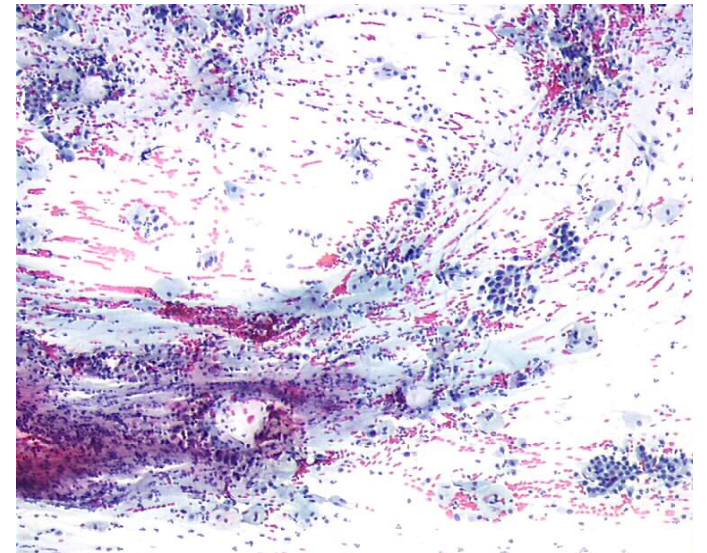
**METAPLASIA ESCAMOSA**



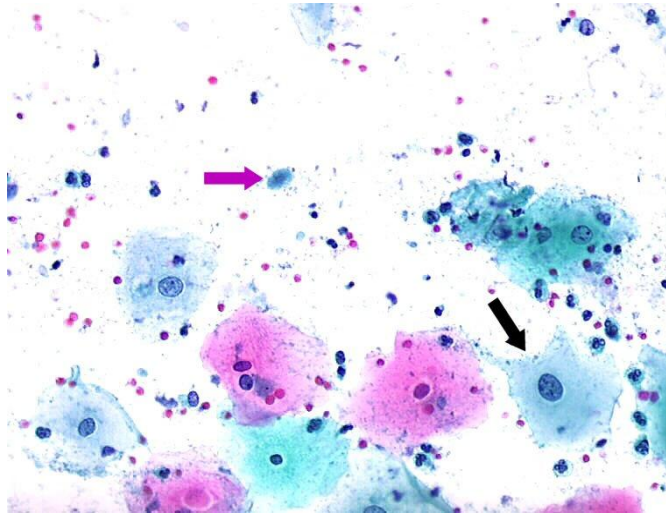
**FROTIS SATISFACTORIO,  
ENDOCERVICALES**



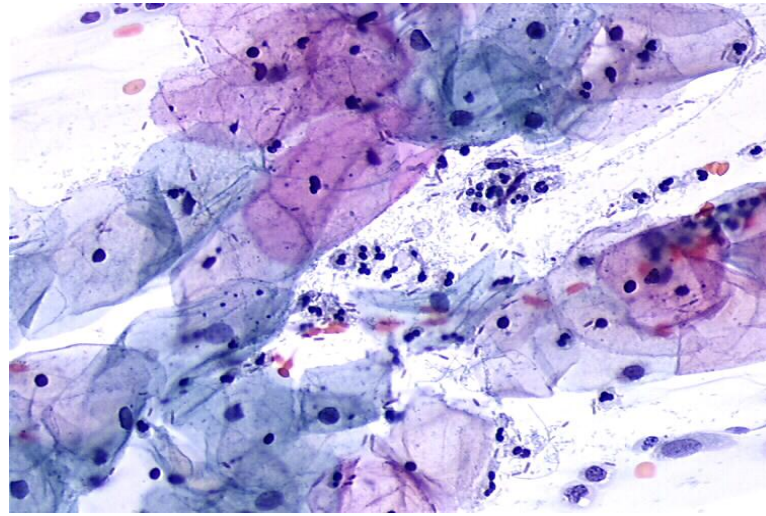
**CITOLOGÍA CONVENCIONAL**



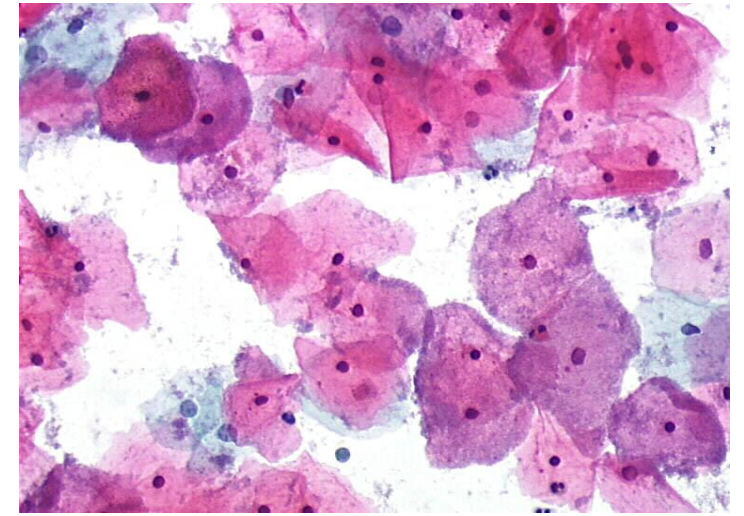
TRICHOMONAS



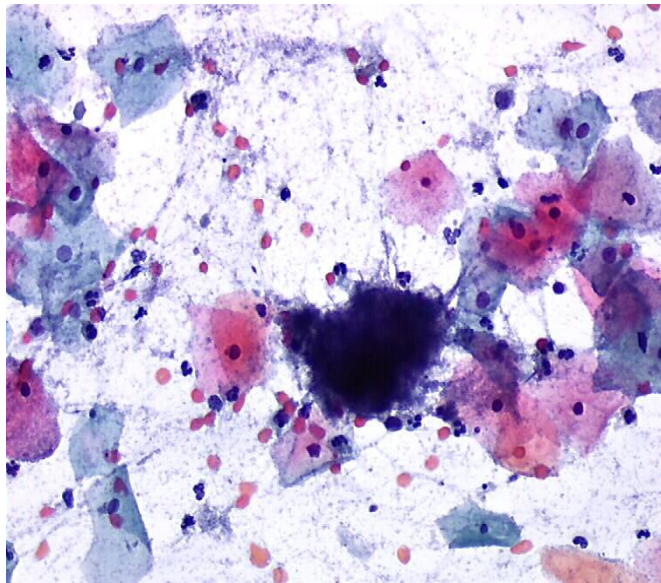
CÁNDIDAS



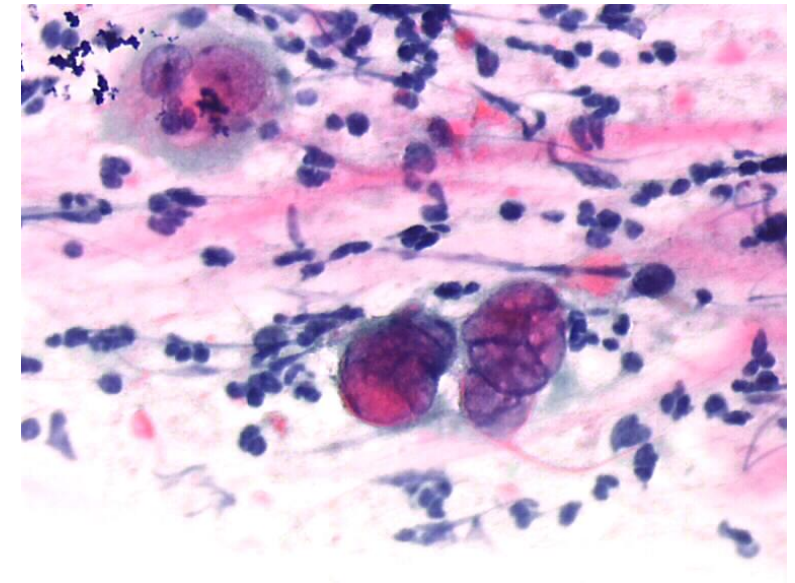
VAGINOSIS



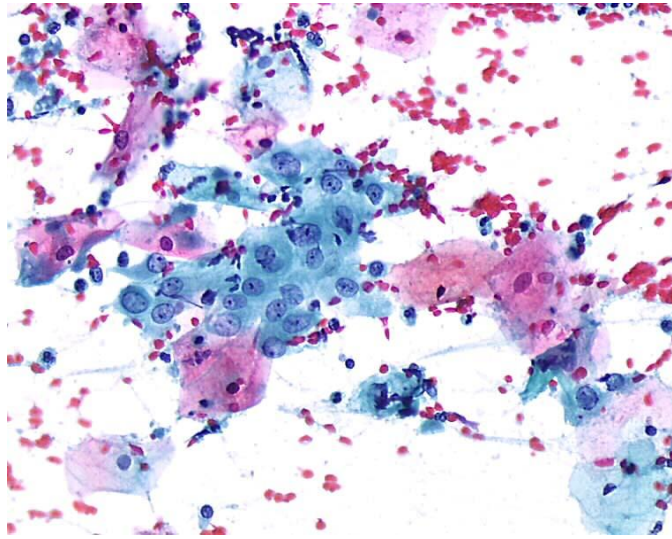
ACTINOMYCES



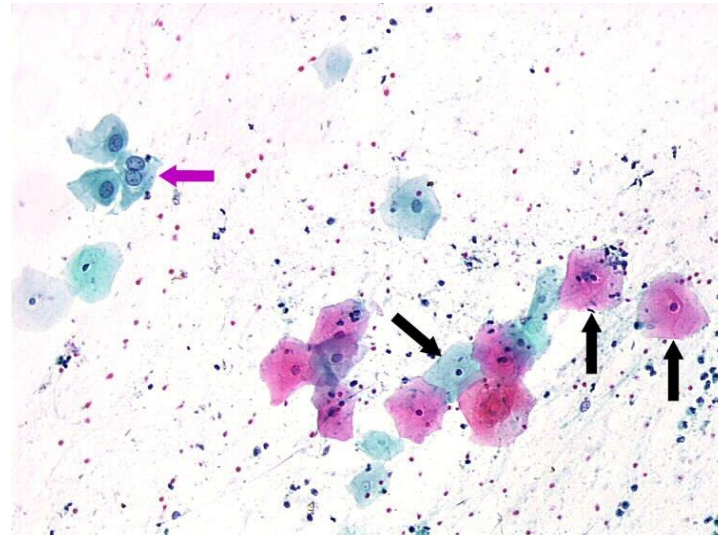
HERPES SIMPLE



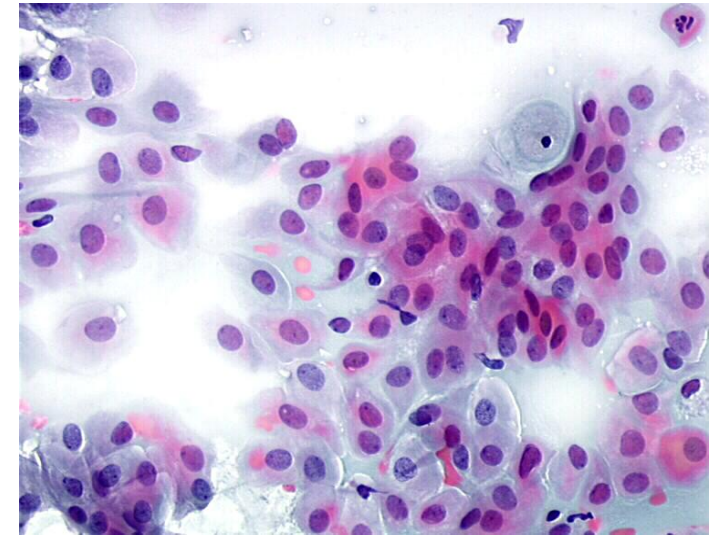
**REPARACIÓN**



**INFLAMACIÓN**



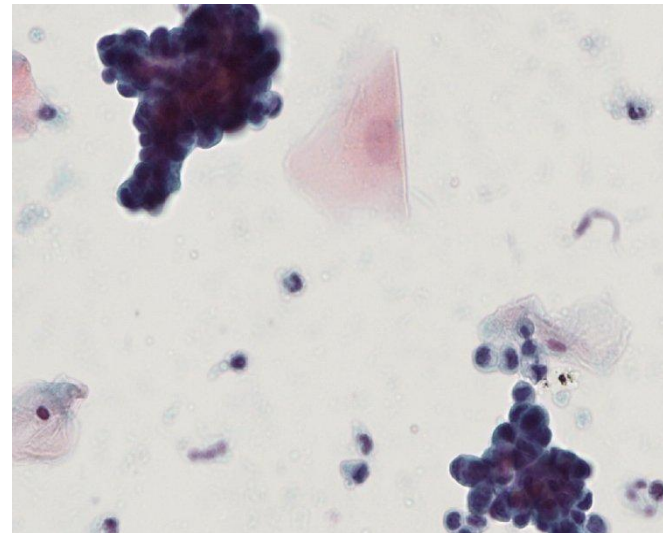
**ATROFIA**



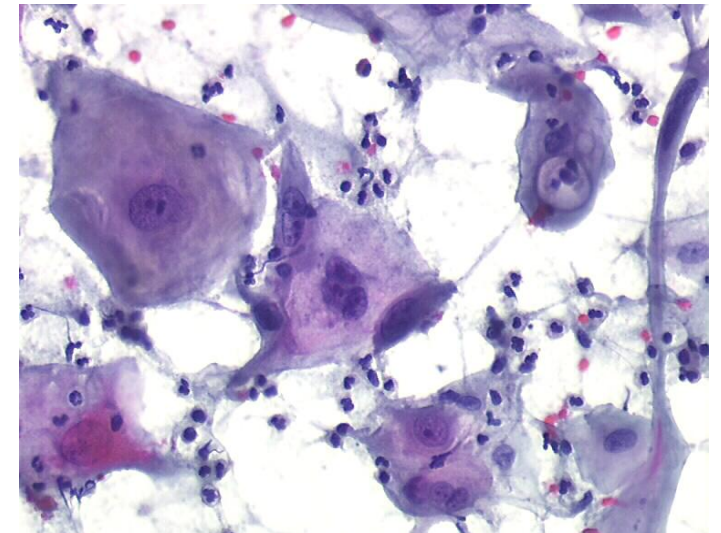
**GLANDULARES TRAS  
HISTERECTOMÍA**



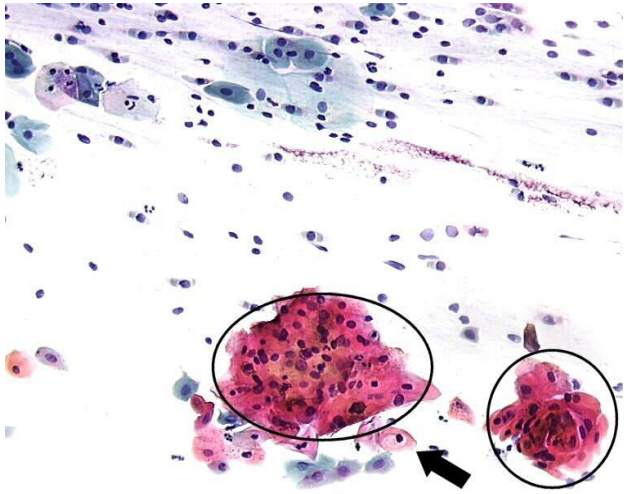
**ENDOMETRIALES MUJER > 40 AÑOS**



**CAMBIOS POR RADIOTERAPIA**



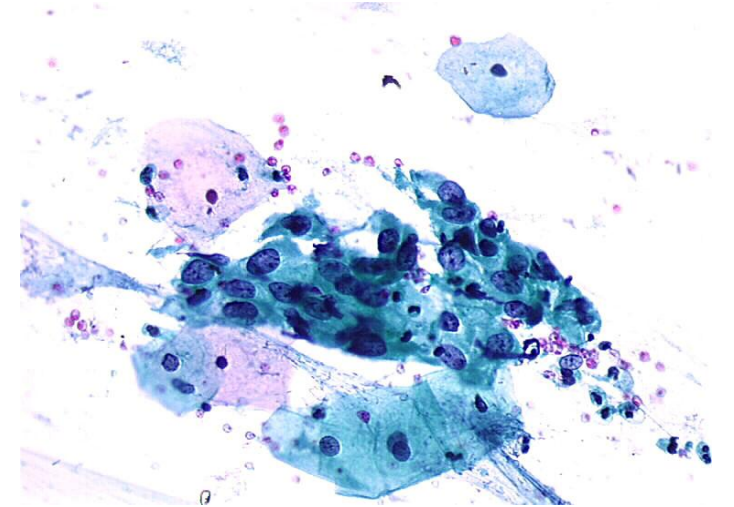
ASCUS



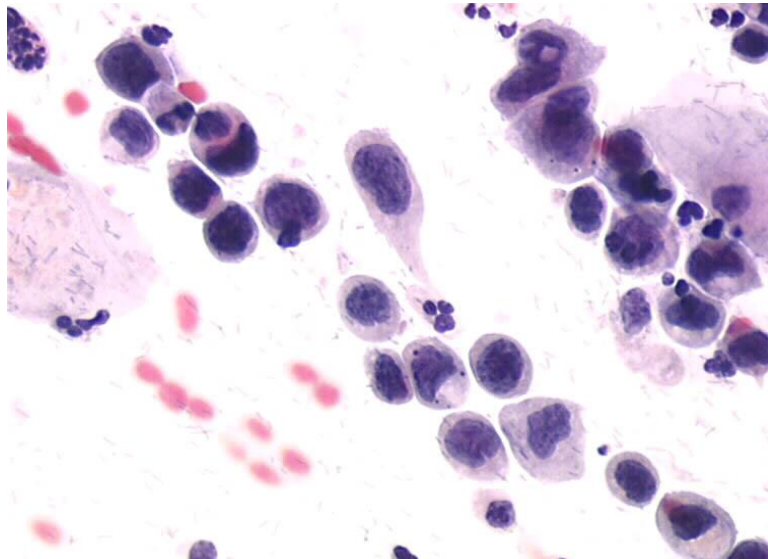
L-SIL



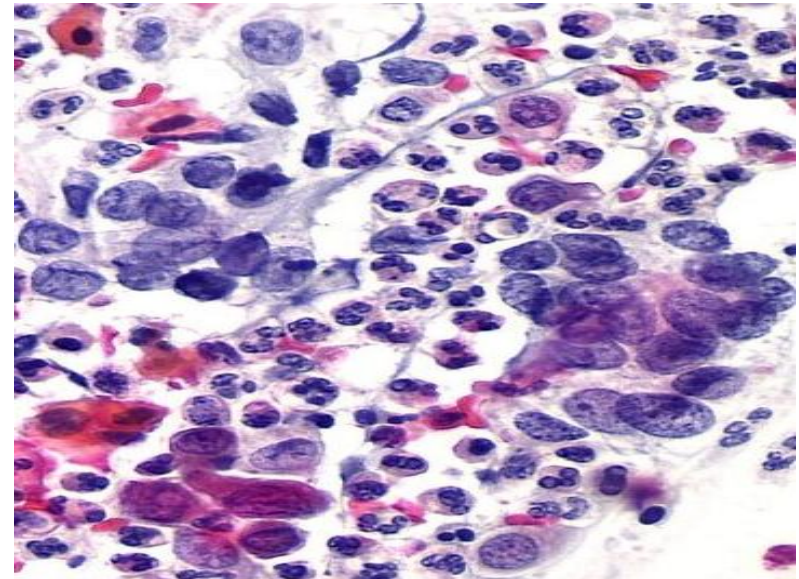
ASC-H



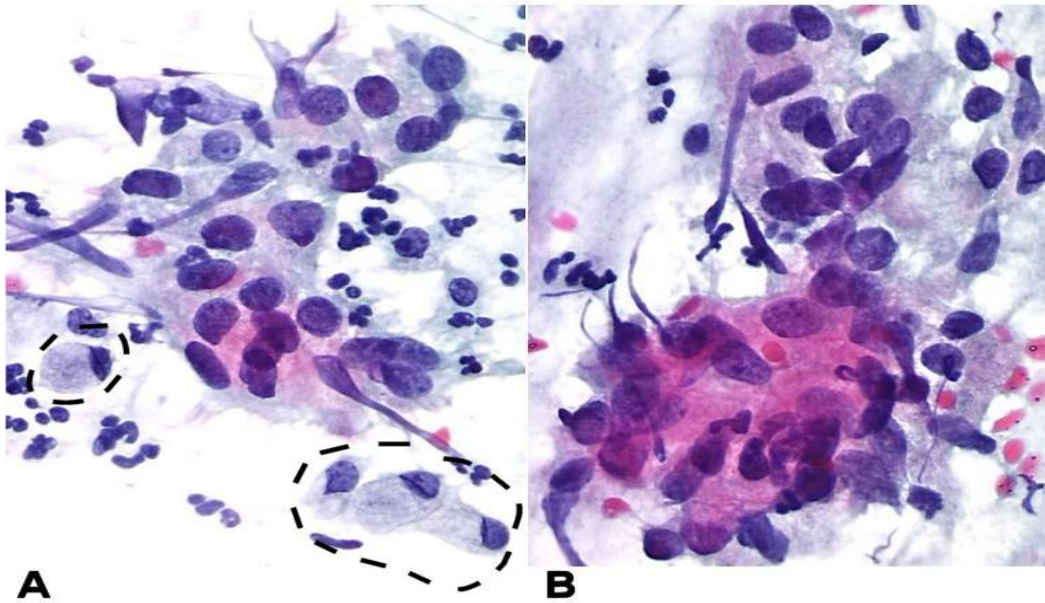
H-SIL



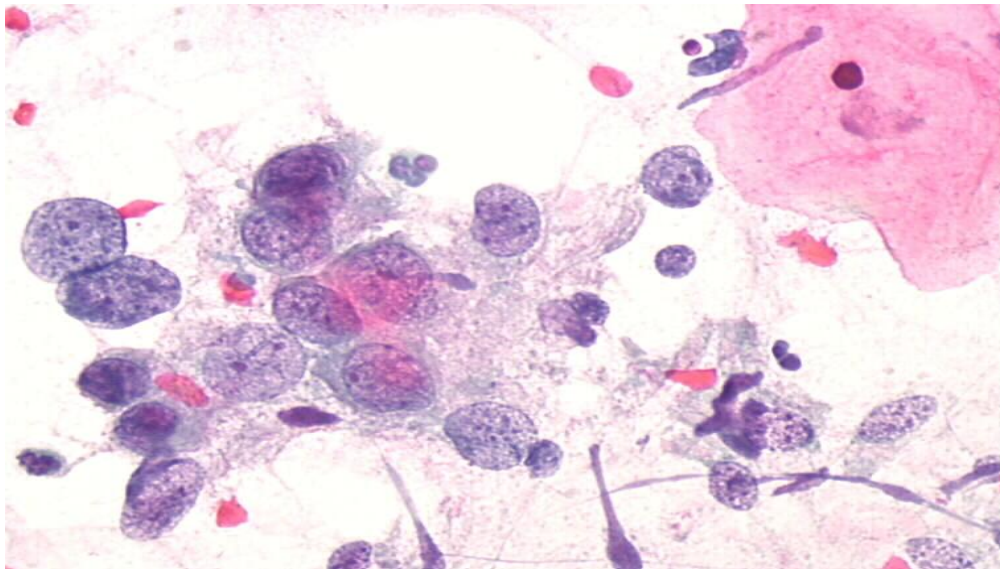
CARCINOMA ESCAMOSO



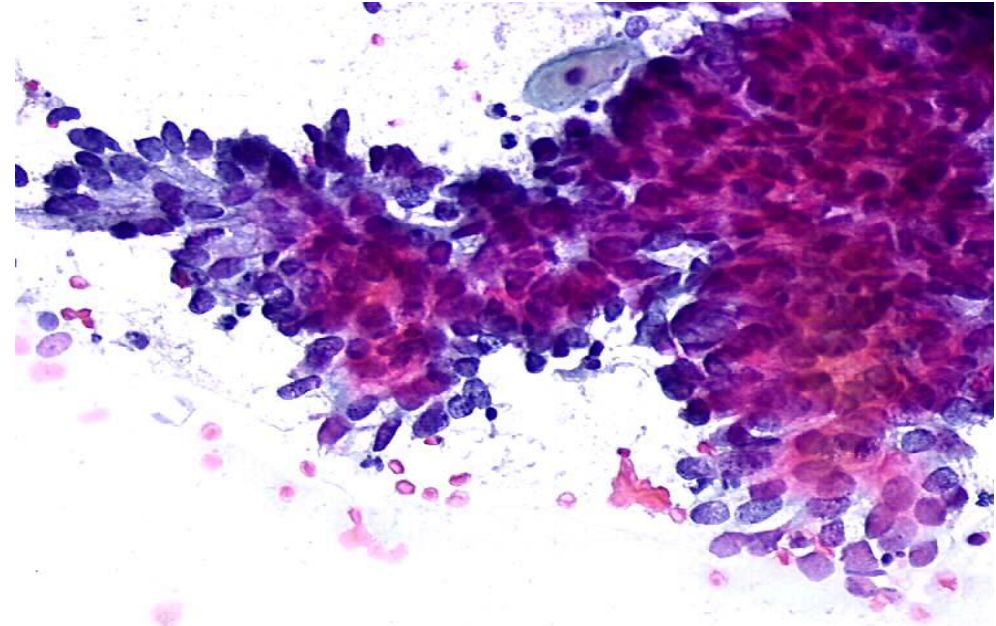
ATIPIA GLANDULAR AGC



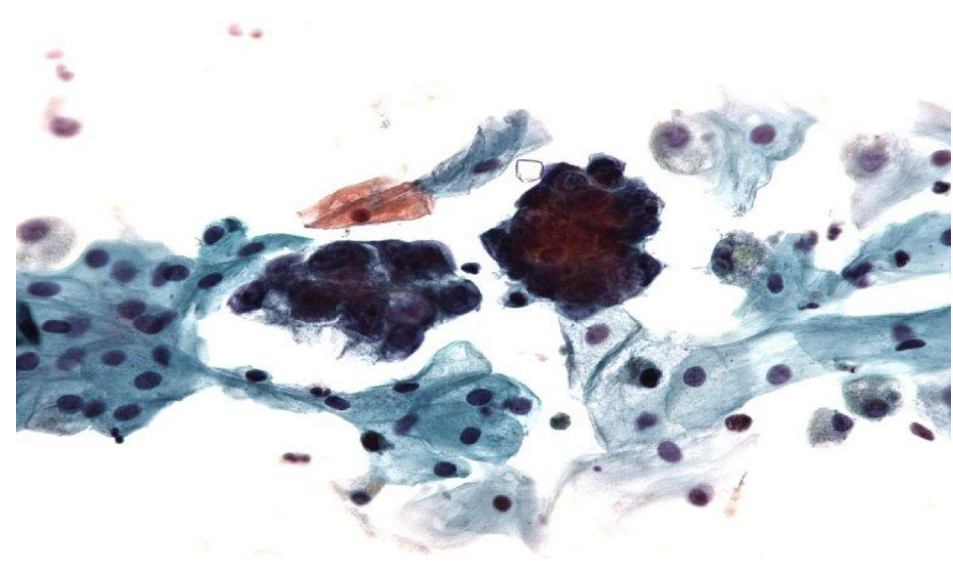
ADENOCARCINOMA INVASIVO



ADENOCARCINOMA IN SITU



ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO



# 6. INFORME FINAL Y CONDUCTA ANTE RESULTADOS ANÓMALOS

**Solicitud COTEST**

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT  
Hospital i Centre d' Especialitat  
Francesc de Borja (Gandia)  
1 26/02/2024  
26/02/2024

Citologia: 24C0001183  
Fecha de registro  
Fecha de la toma :

INFORME ANATOMIA PATOLÓGICA

Diagnóstico Citológico

**ESTUDIO BIOLOGIA MOLECULAR**

TÉCNICA  
Aliplex (HPV HR-Detection)

TIPO DE MUESTRA  
Medio líquido

DETERMINACIÓN DEL VIRUS HPV  
Papilomavirus-DNA -- POSITIVO  
Genotipo 68 ----- (Valor Ct 41.09)

**ESTUDIO MORFOLÓGICO**

TIPO DE MUESTRA  
Citología en medio líquido

CALIDAD DE LA MUESTRA  
Satisfactoria para el estudio  
Presencia de células endocervicales y/o zona de transformación

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS  
NEGATIVO PARA LESIÓN INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD  
OTROS HALLAZGOS NO NEOPLÁSICOS  
Cambios celulares reactivos asociados con:  
Inflamación

**Solicitud HPV**

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT  
Hospital i Centre d' Especialitat  
Francesc de Borja (Gandia)  
1 26/02/2024  
26/02/2024

Citologia: 24C0001185  
Fecha de registro  
Fecha de la toma :

INFORME ANATOMIA PATOLÓGICA

Diagnóstico Citológico

**ESTUDIO BIOLOGIA MOLECULAR**

TÉCNICA  
Aliplex (HPV HR-Detection)

TIPO DE MUESTRA  
Medio líquido

DETERMINACIÓN DEL VIRUS HPV  
Papilomavirus-DNA ----- NEGATIVO

**Solicitud COTEST**

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT  
Hospital i Centre d' Especialitat  
Francesc de Borja (Gandia)  
1 26/02/2024  
22/02/2024

Citologia: 24C0001200  
Fecha de registro  
Fecha de la toma :

INFORME ANATOMIA PATOLÓGICA

Diagnóstico Citológico

**ESTUDIO BIOLOGIA MOLECULAR**

TÉCNICA  
Aliplex (HPV HR-Detection)

TIPO DE MUESTRA  
Medio líquido

DETERMINACIÓN DEL VIRUS HPV  
Papilomavirus-DNA ----- NEGATIVO

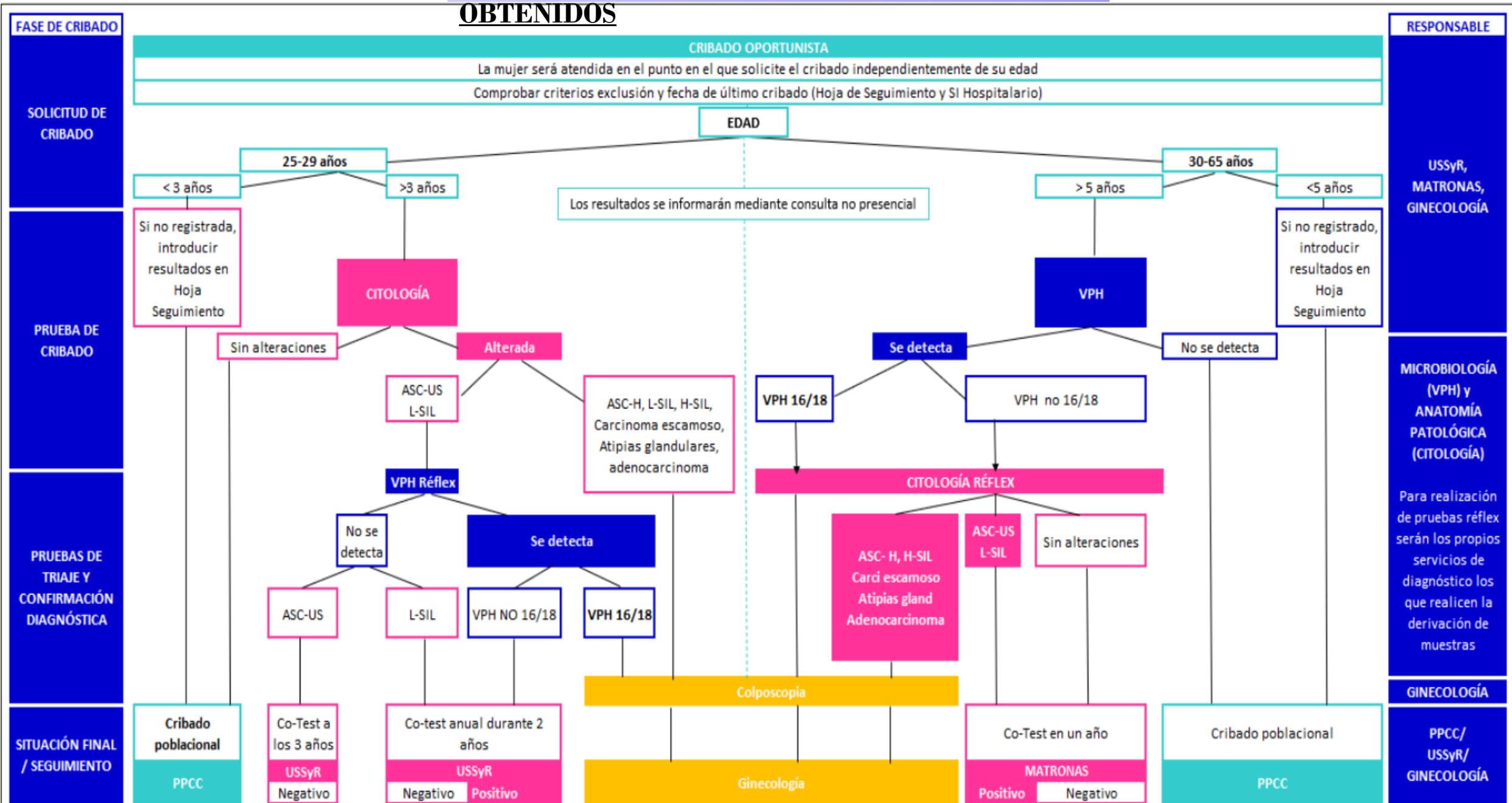
**ESTUDIO MORFOLÓGICO**

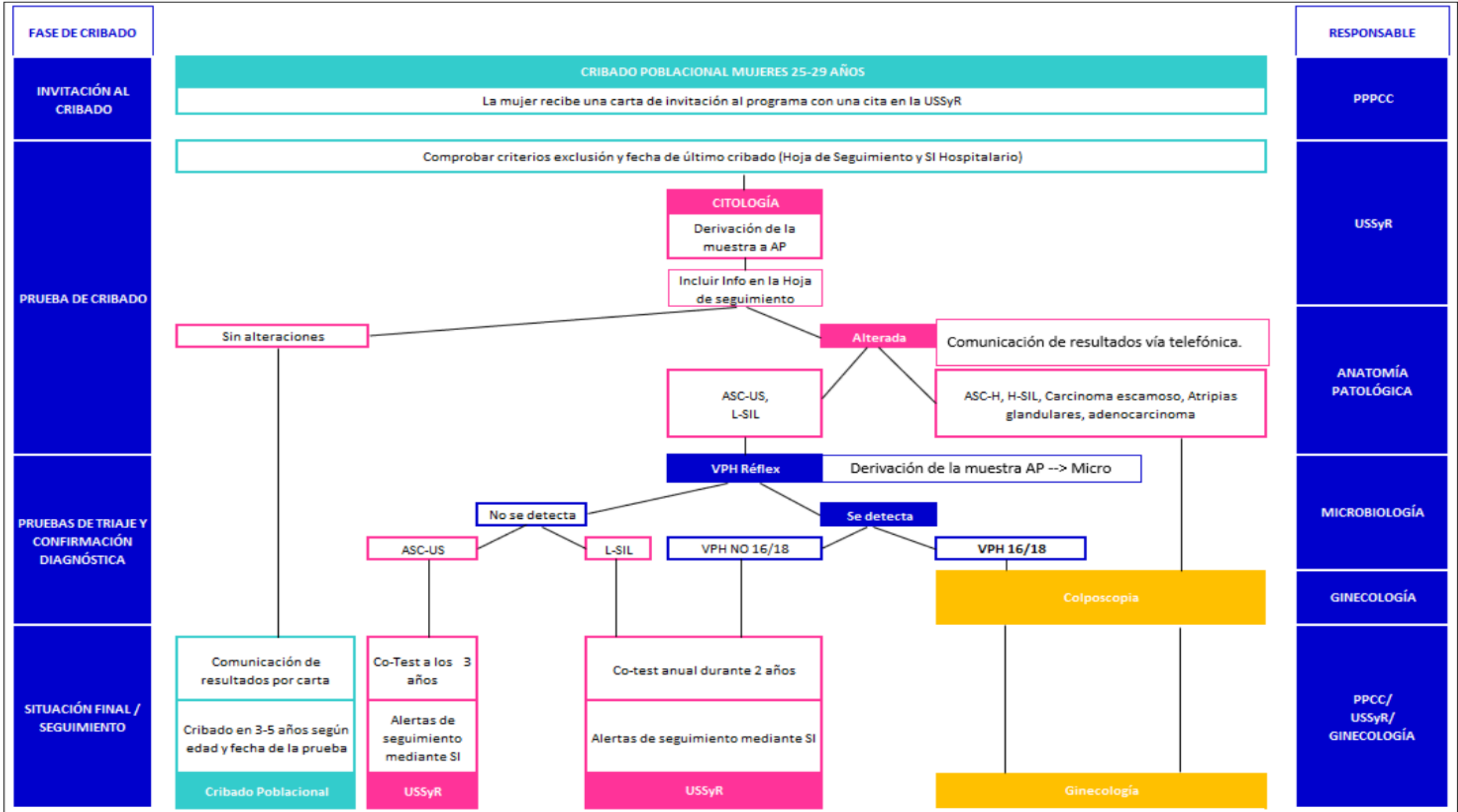
TIPO DE MUESTRA  
Citología en medio líquido

CALIDAD DE LA MUESTRA  
Satisfactoria para el estudio  
Presencia de células endocervicales y/o zona de transformación

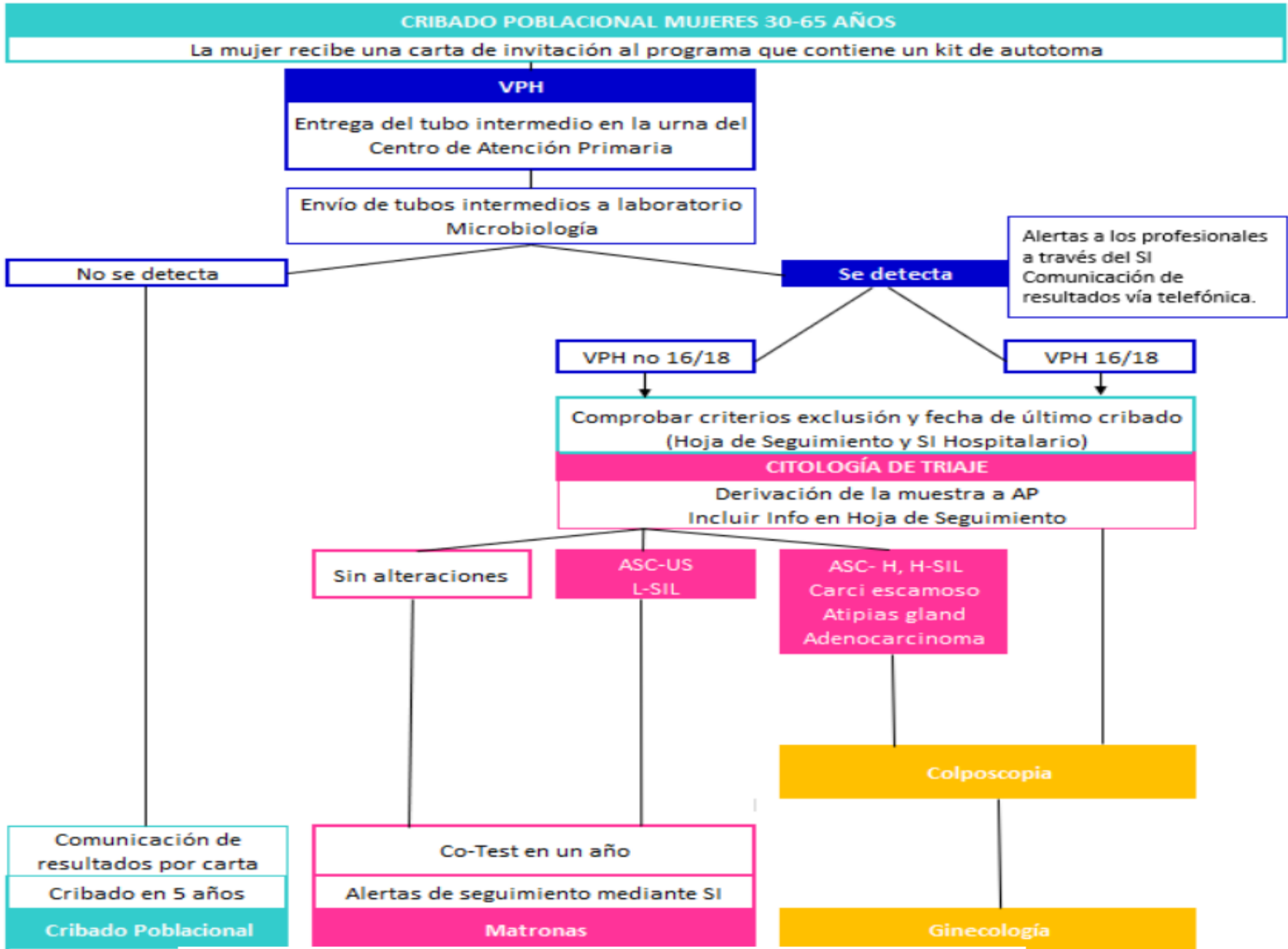
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS  
NEGATIVO PARA LESIÓN INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD

# CONDUCTA ANTE LOS RESULTADOS OBTENIDOS





<b>FASE DE CRIBADO</b>
<b>INVITACIÓN AL CRIBADO</b>
<b>PRUEBA DE CRIBADO</b>
<b>PRUEBAS DE TRIAJE Y CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA</b>
<b>SITUACIÓN FINAL/ SEGUIMIENTO</b>



<b>RESPONSABLE</b>
<b>PPCC</b>
<b>CENTRO ATENCIÓN PRIMARIA</b>
<b>MICROBIOLOGÍA</b>
<b>MATRONAS</b>
<b>ANATOMÍA PATOLÓGICA</b>
<b>GINECOLOGÍA</b>
<b>PPCC/ USSyR/ GINECOLOGÍA</b>

Esquema de invitación por cohortes

**Invitación por cohortes: 2023-2027**

**MUJERES DE 25-29 AÑOS:**

COHORTES MUJERES CRIBADAS CON  
CITOLOGIA: CADA AÑO SE INVITARÁ A LA  
COHORTE QUE CUMPLE ESE AÑO 27 AÑOS .

**MUJERES 30-65 AÑOS:**

COHORTES MUJERES CRIBADAS CON  
AUTOTOMA VPH: CADA AÑO SE INVITARÁ  
A LA COHORTE QUE CUMPLE ESE AÑO 30,  
35, 40, 45, 50, 55, 60 Y 65 AÑOS.

Año Nac	Edad en 2023	2023	2024	2025	2026	2027
2000	23					27
1999	24				27	
1998	25			27		
1997	26		27			30
1996	27	27			30	
1995	28			30		
1994	29		30			
1993	30	30				
1992	31					35
1991	32				35	
1990	33			35		
1989	34		35			
1988	35	35				
1987	36					40
1986	37				40	
1985	38			40		
1984	39		40			
1983	40	40				
1982	41					45
1981	42				45	
1980	43			45		
1979	44		45			
1978	45	45				
1977	46					50
1976	47				50	
1975	48			50		
1974	49		50			
1973	50	50				
1972	51					55
1971	52				55	
1970	53			55		
1969	54		55			
1968	55	55				
1967	56					60
1966	57				60	
1965	58			60		
1964	59		60			
1963	60	60				
1962	61					65
1961	62				65	
1960	63			65		
1959	64		65			
1958	65	65				

## 7. CONCLUSIONES

- La citología cervical contribuyó de forma significativa a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix desde que se introdujo a mediados del siglo XX. La infección por HPV hasta ese momento suponía para las mujeres desarrollar lesiones neoplásicas, en su mayoría con una mala resolución dado que no se detectaba hasta su aparición.
- El objetivo último del cribado poblacional del cáncer de cérvix es reducir la mortalidad por dicha neoplasia. Este protocolo de cribado debe identificar: por un lado mujeres asintomáticas con lesiones cervicales precursoras de un cáncer de cérvix y cuyo tratamiento evita la progresión, y por otro, mujeres con una neoplasia en estadio inicial que puede tratarse con menor radicalidad y mayor efectividad.
- En los últimos años, la evidencia científica ha demostrado que, el cribado primario con una prueba VPH tiene mayor sensibilidad que la citología para la detección de lesiones premalignas y mejor rendimiento en la prevención del cáncer de cérvix.
- En el servicio de Anatomía Patológica se realiza gracias a personal cualificado, el protocolo de cribado establecido el cual engloba estudio tanto a nivel molecular(PCR) como morfológico(screening). Estos resultados dan a la paciente un diagnóstico completo para reducir o prevenir las posibles lesiones que puede ocasionar la infección por HPV.
- El cribado de cérvix finaliza habitualmente entre los 65-70 años, considerando, además de la edad, los antecedentes de cribado previos. Una condición para finalizar el cribado es que este haya sido negativo durante los 10 últimos años (dos pruebas de VPH o tres citologías negativas).

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- <https://matronas-cv.org/wp-content/uploads/2023/07/Protocolo-de-convivencia-criado-oportunista-y-poblacional-.pdf>
- Guia-Prevencion-cancer-cervix-2022
- AEPCC\_revista01
- IF-2023-124438532-APN-INPM ANMAT

**GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN**

