

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
NICARAGUA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
HOSPITAL ALEMAN NICARAGUENSE  
MANAGUA**



Trabajo Monográfico para optar al Título de Médico  
Especialista en Ginecología y Obstetricia

**TEMA:** Abordaje Diagnóstico y tratamiento de las lesiones premalignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de Enero 2014 a Diciembre 2015.

**Autor:** Thelma Maritza González.

Médico Residente de Ginecología y obstetricia de HAN

**Tutor:** Dr. Herbert Cesar.

Médico Especialista de Gineco-obstetricia de HAN

Cirujano-Laparoscopista

Ultrasonografista

Managua, febrero 2016.

## RESUMEN.

Se trata de un estudio de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo, en donde se incluyeron un total de 356 pacientes. Se estudió el abordaje diagnóstico y terapéutico en las lesiones pre invasivas de cérvix en las pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de ginecología de Enero del año 2014 a diciembre de año 2015.

Los principales resultados encontrados fueron:

En relación al grupo etareo más frecuente encontrado fue el de 20-35 años con 185 pacientes represento el 51.96 %, seguido por las mayores de 35 años que representaron el 30.33% para 108 pacientes, el 76.40% de las pacientes eran de procedencia urbana y el 23.59% para 84 pacientes procedían del área rural, el 57.58% tenían preparación académica media y el 23% tenía educación primaria, el 58.14% eran amas de casa y el 7.02% representando a 25 pacientes eran asistentes del hogar. El 71.91%, 256 pacientes, inicio su vida sexual menor de 19 años y 77 pacientes para un 21.62% iniciaron su vida sexual en el intervalo de 20 a 35 años, el 57.58% 205 pacientes eran de religión evangélica, el 41.57% eran católicas correspondiendo a 148 pacientes.

La menarquía correspondió al intervalo de edad de 12 a 15 años con 220 pacientes para 61.69%, respecto a la paridad 251 pacientes eran multíparas para un 70.5% y 105 pacientes para un 29.49% eran nulíparas, lo relacionado al tabaquismo solamente el 24.71% para 88 pacientes eran fumadoras y el 75.28% 268 pacientes no tenían el habito de fumar , el uso de anticonceptivos hormonales represento el 63.48% para 226 pacientes, el número de compañeros sexuales fue de 172 pacientes para un 48.31% de 1 a 2 compañeros sexuales, de 30.61% para 109 pacientes de más de 3 compañeros sexuales, las infecciones de transmisión sexual represento el 61.79% 220 pacientes con condiloma VPH, el 30.05% 107 pacientes con cérvico vaginitis.

La lesión pre-invasiva de cérvix más frecuentemente encontrada por Papanicolaou fue la lesión intraepitelial de bajo grado (NIC I) representando 188 pacientes para un 52.80% siendo por Biopsia 210 pacientes para un 61.04%, lo que respecta a la colposcopia fueron 289 anormales para un 81.17%.

El Papanicolaou fue el método de tamizaje y seguimiento citológico más frecuentemente utilizado. El diagnostico de lesión pre-invasiva de cérvix se realizó por medio de biopsia dirigida por colposcopia.

El tratamiento de elección para las pacientes con lesión pre invasiva fue la crioterapia representando 210 pacientes para un 61.04% y el asa térmica representando a 104 pacientes para un 30.22%.

## **Dedicatoria**

A Dios que siempre me ha amado y a mi esposo e hijos por ser la fuerza de mi vida.

## **Agradecimiento**

Eternamente a Dios que desde el vientre de mi madre me regalo una estrella, a la virgen de Guadalupe mi intersectora ante Dios, la madre que nunca me ha dejado caer.

A mi familia esposo e hijos un hermoso regalo del cielo motivo para tener deseos de siempre salir adelante.

A mis docentes que durante esta ardua tarea me enseñaron y supieron guiar.

Al gobierno de Nicaragua que en vistas de las necesidades de la población Nicaragüense, nos ha dado la oportunidad de formarnos como especialistas.

## INDICE

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>8</b>
<b>DISEÑO METODOLOGICO.....</b>	<b>39</b>
<b>ANALISIS Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>47</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>48</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>56</b>

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical sigue siendo el segundo cáncer femenino más frecuente del mundo y es el único de los cánceres humanos que puede atribuirse por completo a una infección. Es el responsable del 15 % de los cánceres femeninos y de la décima parte de las muertes de mujeres por cáncer. Es el cáncer más frecuente entre las mujeres de los países en vías de desarrollo, donde supone del 20 % al 30 % de los cánceres femeninos. El impacto social se ve acentuado por la temprana edad de la defunción. Esto se debe a unas inadecuadas pruebas de detección del cáncer que llevan a un diagnóstico tardío y a la ausencia de opciones de tratamiento estándar.

En los países occidentales desarrollados, el cáncer cervical es el responsable de sólo el 4 % al 6 % de los cánceres femeninos. Esta diferencia refleja en gran medida el impacto de las pruebas de detección sistemática usando métodos de citología cervical.

La infección por virus del papiloma humano (VPH), es considerada actualmente como una infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo. La gran mayoría de estas infecciones son asintomáticas o subclínicas, pasan desapercibidas a no ser que se empleen métodos moleculares, para detectar fragmentos del genoma en las células infectadas (Dabancens, Ojeda & Prado, 2004).

La organización panamericana de la salud (2013), publicó en su estrategia y plan de acción regional para la prevención y el control de cáncer cervicouterino en américa y el caribe que cada año 71,862 nuevos casos son diagnosticado en el subcontinente y más de 32,000 afectadas fallecen en la región . En Nicaragua se diagnosticaron 6,200 casos nuevos en el 2012 y fallecieron 310 mujeres, 25 decesos al mes. Según las estimaciones mundiales todos los años surgen 493,000 casos nuevos y 274,000 mujeres mueren anualmente.

Nicaragua es a nivel mundial el segundo país, después de Haití con la tasa de incidencia más elevada de cáncer del cuello uterino con 39 casos por 100,000, un 83% de los casos tienen lugar en los países en desarrollo donde los programas de detección y prevención no están bien definidos.

El cáncer Cérvico Uterino es precedido por lesiones pre invasivas se clasifica por diferentes nomenclaturas, según la OMS Displasia leve, moderada, severa, Richarth NIC I, II, III, Bethesda ASCUS, ASGUS, LIBG, LIEAG.

No se puede dejar de mencionar los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo del cáncer cérvicouterino, el inicio de relaciones sexuales a temprana edad, multiparidad, anticonceptivos orales, infecciones cérvicovaginales las cuales

conlleven a cambios citológicos en el epitelio cervical siendo inductores del cáncer cérvicouterino; varios estudios han demostrado que el VPH es causa necesaria para el desarrollo del cáncer cérvicouterino, siendo aislado en el 97% de los casos de carcinoma escamoso y lesiones intraepiteliales.

## ANTECEDENTES

Los investigadores, afirman que la mayor parte de los cánceres escamosos del cérvix se originan a partir de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC).

Los NIC I tienen una incidencia media global de progresión a carcinoma in situ del 11% y de 1% hacia cáncer invasivo. *Rolando Herrero, 2, 3, 4 Mark H. Schiffman, Concepción Bratti, 3 Allan Hildesheim, y col.* realizaron un ensayo clínico controlado sobre Historia Natural de la Neoplasia de cuello uterino en la población de una provincia rural de Costa Rica: el Proyecto de Guanacaste publicado en *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 1997, y concluyeron: La NIC I tuvo mayor incidencia en mujeres adolescentes nulípara. La NIC II y NIC III mostraron mayor porcentaje de progresión a cáncer invasor.

Se realizó un estudio en RAAS Nicaragua, por *Omier, D. y Taylor, E. en el año 1992 Corn Island y Laguna de Perlas*, Título: Relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical. Concluyeron: De 108 casos, el 97% presentó enfermedad de transmisión sexual, las lesiones Premalignas tenían una prevalencia del 6.48% y el grupo de mayor afectación encontrado fue el de 30 a 45 años, multigestas y que no se habían realizado Papanicolaou previos.

En el año 1996, *Castillo y López* estudiaron los factores asociados a neoplasia intraepitelial cervical, en dos unidades de atención primaria en Granada, de 30 mujeres estudiadas el 10% tenían entre 15-19 años, el 81% procedencia urbana, 50% de nivel secundaria, 58% inició vida sexual activa entre los 15 y 19 años y el 30% tenían dos compañeros sexuales.

En 1997, *Latino, J. y Hernández* realizaron un estudio de detección precoz del cáncer cérvico uterino a través del Papanicolaou, el 74% inició vida sexual activa entre los 15 y 19 años, el 49.5% usó método anticonceptivo oral, el 96.5% resultó negativo para células malignas y el 56.8% nunca se habían realizado Papanicolaou, la lesión de bajo grado y VPH 64.2%, lesión de alto grado y VPH 14.2%

En 1999, *Escoto y Garmendia* en La Dalia, Matagalpa, realizaron citologías a 493 de las cuales el 65.9% resultó sin ninguna alteración, el 14.5% atipia escamosa y el 11.7% NIC I más VPH.

Se realizó otro estudio sobre "Prevalencia de lesiones Premalignas del cérvix diagnosticadas por Papanicolaou en San Carlos Río, San Juan" Nicaragua por *Ruiz, Silva y Col. en el año 1999*. Concluyeron: de 208 mujeres el 45% iniciaron su vida sexual entre los 15 y 19 años, el 51.4% refirió haber tenido 2 a 3 compañeros sexuales, el 4.3% presentó citología positiva para lesión pre malignas de alto grado y asociada a condiloma en un 19.2% de los casos.



En el año 2002, *González, A.* realizó un estudio sobre lesiones pre invasivas de cérvix en adolescentes en el Hospital Berta Calderón Roque, Centro de Salud Reproductiva en donde hubo prevalencia de lesiones pre invasivas del 80% En diciembre del año 2008 en la Habana Cuba *Montero, Bosques, Delgado y Col. Del Servicio de Ginecología. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.,* realizaron un estudio sobre Tratamiento y Seguimiento de las Lesiones Pre malignas del Cuello Uterino, publicado en la Revista Cubana de CirugiaV.47 n. 3. Se trató de un estudio retrospectivo, longitudinal con las historias clínicas de pacientes sometidas a biopsia por cono con bisturí frío. El seguimiento mínimo fue de 3 años con colpocitología. En el 28% de los casos recurrió la enfermedad dentro de los 2 primeros años del seguimiento control y las lesiones fueron de alto grado, según la clasificación de Bethesda. Concluyeron: que el cono es un método de diagnóstico eficaz, útil y efectivo como tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado y que su eficacia disminuye en la medida en que aumenta el grado de lesión.

En el año 2007 *Zeledón Contreras* realizo un estudio sobre Correlación Citológica, Colposcópica e Histológica de las Lesiones Premalignas de Cérvix en Pacientes atendidas en el Hospital Fernando Vélez Paiz, se encontró que el grupo etario de 31 a 40 años 56% (25 pacientes) presentaban lesiones de bajo grado, de los cuales el NIC I representó el 60% (15 pacientes) y el 40% (10 pacientes) con virus de papiloma humano .Seguido de las lesiones tipo displasia moderada o NIC II con un 6% (3) en el grupo mayor de 41 años. En 38% (17) de las citologías se reportaron procesos inflamatorio y negativas para células malignas.

En el año 2011 *Chávez Avilés* realizo un estudio Comportamiento de las lesiones pre-malignas de cérvix en pacientes que acuden al servicio de consulta externa de ginecología del Hospital Bertha Calderón Roque encontrándose que el grupo atareo más frecuente encontrado fue el de 15-34 años que represento el 54.9%, el 74.5% de las pacientes eran de procedencia urbana, el 41% tenían preparación académica media y el 60.9% eran amas de casa. El 83% inicio su vida sexual antes de los 15 años. La lesión pre-invasiva de cérvix más frecuentemente encontrada fue la lesión intraepitelial de bajo grado.

## JUSTIFICACION

La historia del cáncer cervicouterino implica una progresión la cual se da por etapas neoplásicas intraepiteliales NIC I, II y III, esto en dependencia del epitelio cervical afectado. Las lesiones pre invasivas se presentan del 10 a 15%. Las edades son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III. Según estudios, el NIC I tiene una regresión de un 60%, un 20% persisten y un 20% progresan pero de esto último solo un 1% se desarrollara a carcinoma invasor, NIC II tiene una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 50% y una tasa de regresión de 50% y NIC III muestra tasas de progresión a carcinoma invasor 80% y regresión del 20%.

Nuestro país, en vías de desarrollo, tiene un importante lugar en mortalidad por causas gineco/oncológicas, el cáncer cérvico uterino es la principal causa de muerte en las mujeres nicaragüenses. Si bien los múltiples factores de riesgo, el inicio de vida sexual a temprana edad, múltiples parejas sexuales, ITS/VPH, conllevan a la disminución de la calidad de vida de la mujer propiciando un ambiente hostil a la supervivencia favoreciendo la aparición de factores de riesgo para el origen de las lesiones pre invasivas, la vigilancia de forma efectiva supone seguimiento continuo de las lesiones pre invasivas, para así orientar estrategias de prevención ya que la progresión a de una lesión pre invasiva a cáncer cervicouterino es evitable mediante un adecuado manejo y detección de las mismas.

Ante esto, se consideró necesario el estudio de las lesiones pre invasivas de Cérvix y así poder brindar con oportunidad el tratamiento y disminuir la morbimortalidad de nuestras usuarias.

## **Planteamiento del Problema**

¿Cuál es el abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General.**

Describir el abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

1. Determinar los antecedentes socio demográficos de las pacientes relacionados a lesiones Pre invasivas de cérvix.
2. Identificar los factores asociados a su conducta sexual y reproductiva relacionados con la aparición de lesiones pre invasivas de cérvix.
3. Describir los medios diagnósticos más utilizados para el abordaje de las lesiones pre malignas de cérvix.
4. Identificar las lesiones cervicales pre malignas más frecuentes acorde a Papanicolaou, colposcopia y biopsia.
5. Describir el Manejo de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense.

## MARCO TEORICO

El cuello uterino y la vagina proceden de los conductos müllerianos e inicialmente están revestidos por una única capa de epitelio columnar derivado del mülleriano. A las 18-20 semanas de gestación, este epitelio columnar que reviste el conducto vaginal se coloniza por el crecimiento ascendente de un epitelio escamoso estratificado desde el endodermo cloacal. (1)

Cuello uterino tiene forma Cilíndrica su longitud varía entre 2.5 a 3cms, su extremidad superior se continua con el itsmo, su extremidad inferior cónica termina haciendo protusión en la porción superior de la vagina y se denomina hocico de tenca. (2)

El cuello al igual que el cuerpo del útero esta tunelizado en su centro (cavidad cervical), esta cavidad tiene forma cilíndrica o de huso, comunica la cavidad corporal con la vagina. La extremidad superior de la cavidad cervical o zona de unión con el itsmo se denomina orificio cervical interno y la extremidad inferior orificio cervical externo, que tiene morfología distinta según la paridad de la mujer. En las nulíparas es puntiforme y en las múltiparas tiene una forma de hendidura transversal. (2)

La mayoría de su pared está formada por tejido fibroso y una cantidad menor (cerca del 10%) de músculo liso. Éste se encuentra en la periferia de la pared cervicouterina y sirve como punto de inserción para los ligamentos cardinales y uterosacros, así como para las paredes laterales de la vagina. (3)

Las inserciones de las paredes vaginales en la periferia del cuello uterino lo dividen en dos porciones: vaginal y supravaginal. La primera está cubierta por epitelio escamoso no queratinizado. El conducto endocervical está revestido por epitelio columnar secretor de moco. El borde inferior del conducto, llamado orificio cervicouterino externo, contiene una transición del epitelio escamoso de la porción vaginal a epitelio cilíndrico del conducto cervicouterino. La localización exacta de esta metamorfosis, denominada unión escamocolumnar o zona de transformación, varía según el estado hormonal. En el borde superior del conducto endocervical se encuentra el orificio cervicouterino interno, donde se continúa con la cavidad endometrial más amplia. (3)

Su irrigación está dada principalmente por la arteria Cévico-vaginal que es rama de la arteria uterina, rama de la ilíaca interna, rama de la ilíaca común, rama de la aorta abdominal, el drenaje linfático está dado por: Ganglios Ilíacos externos,

### Mesentéricos Inferiores y Sacros. (3)

El estroma es tejido fibromuscular en el que pasa trama vascular, linfática y nerviosa del cuello. Su vasculatura procede de las arterias ilíacas internas, a través de las ramas cervicales y vaginales de las arterias uterinas. Las ramas cervicales de las arterias uterinas descienden por las paredes laterales del cuello uterino en posición de las 3 y las 9 del reloj. Las venas del cuello corren paralelamente a las arterias y desembocan en el plexo venoso hipogástrico. Los vasos linfáticos del cérvix desembocan en los ganglios ilíacos comunes, externo e interno, obturador y parametriales. (3)

Su inervación procede del plexo hipogástrico el endocérnix tiene terminaciones nerviosas sensitivas extendidas, que son escasas en el ectocérnix. Es por esto que la mayoría de las mujeres tolera bien procedimientos como la biopsia, crioterapia sin anestesia local.

En el endocérnix hay fibras simpáticas y parasimpáticas, la estimulación del Endocérnix puede producir en la paciente una reacción vasovagal o síncope. (3)

### **Zona de transformación cervical.**

La unión durante el periodo fetal del epitelio escamoso estratificado de la vagina y el ectocervix, con el epitelio columnar del canal endocervical, se denomina unión escamo columnar original. El epitelio escamoso original se extiende desde la línea de Hart o la unión vulvovaginal mucocutánea a la unión escamo columnar original. La posición de la unión escamocolumnar es variable, situándose en el ectocervix en el 66%, dentro del canal endocervical en el 30% y en las bóvedas vaginales en un 4% de las recién nacidas. La posición de la unión escamocolumnar original determina la extensión de la metaplasia escamosa cervical. La metaplasia escamosa es un proceso fundamental de la carcinogénesis cervical. La embriogénesis, al establecer la distribución del epitelio escamoso y columnar natural constituye una importante influencia temprana en la determinación del riesgo futuro de transformación neoplásica. (4, 5,6)

El volumen del cuello uterino cambia en el transcurso de la vida de la mujer en respuesta a la estimulación hormonal. Una mayor secreción de estrógenos especialmente en la pubertad y el primer embarazo provoca un aumento del volumen cervical y una eversión del epitelio columnar endocervical a una posición ectocervical, a este epitelio evertido se le denomina ectropión el que frecuentemente se confunde con erosión cervical. (5)

El aumento de los estrógenos en la pubertad permite la colonización por Lactobacillus de la flora normal de la vagina, estos microorganismos producen ácido láctico lo que reduce el PH vaginal a 4 o menos, los daños que produce al epitelio columna revertido esta acidez provoca la proliferación de las células de reserva del estoma subyacente al epitelio columnar, esto desemboca en la sustitución del epitelio columnar por un epitelio inmaduro, indiferenciado, estratificado, escamoso, y metaplásico , a continuación la metaplasia escamosa

inmadura experimenta un proceso de maduración que produce un epitelio maduro, estratificado, escamoso y metaplasico difícil de distinguir del epitelio escamoso original. (5,6)

La unión original entre el epitelio escamoso y columnar se sustituye por una zona de metaplasia escamosa, de distintos grados de maduración. En el margen superior de esta zona hay una demarcación bien definida entre el epitelio morfológicamente escamoso y el veloso de aspecto colposcópico columnar, esta unión se denomina nueva unión escamo columnar. (6)

La zona de transformación se define como el área situada entre la unión Escamocolumnar original y la nueva unión escamocolumnar colposcópica. La primera evaluación clínica de la mayoría de las mujeres se realiza en los años posteriores a la pubertad. El epitelio metaplásico escamoso maduro suele haber sustituido al límite distal o caudal del epitelio columnar. A medida que la zona de transformación madura, se hace imposible distinguir la unión escamocolumnar original. Únicamente la presencia de folículos de Naboth y de dehiscencias glandulares deja entrever el origen columnar original de la metaplasia escamosa madura. (7,8)

La neoplasia cervical se origina casi invariablemente en la zona de transformación. Entender la metaplasia escamosa es la clave para la comprensión de los conceptos de la zona de transformación cervical y su papel en la carcinogénesis cervical. Por razones que apenas se conocen, la infección persistente por el VPH causa cáncer principalmente en la zona de transformación entre los diferentes tipos de epitelios (p. ej., cuello uterino, ano y orofaringe) La infección por el VPH carcinogénica es frecuente igualmente en los epitelios cervical y vaginal. El cáncer cervical es el segundo más frecuente en mujeres, mientras que el cáncer vaginal es raro, lo que demuestra la gran importancia del epitelio metaplásico de la zona de transformación para la carcinogénesis cervical. (9,10)

La metaplasia escamosa es un proceso permanente, pero no es continuo. Se produce en «borbotones», y su mayor actividad se produce durante la pubertad y el primer embarazo. Durante la fase de maduración, las vellosidades columnares se fusionan, pierden su aspecto característico de epitelio columnar y producen una miríada de formas citológicas, colposcópicas e histológicas. El proceso fluctúa en respuesta a las influencias hormonales pero, finalmente, produce un epitelio glucogenado escamoso maduro. La presencia de un infiltrado inflamatorio subepitelial en las muestras para biopsia de metaplasias escamosas inmaduras podría conducir a un diagnóstico histológico erróneo de cervicitis crónica. La presencia de estas células blancas inflamatorias es una parte normal del proceso metaplásico y no forma parte de una respuesta a un organismo infeccioso. Un diagnóstico histológico de «cervicitis crónica» suele ser engañoso, y no debería aceptarse como una explicación satisfactoria de un frotis de Papanicolau anómalo. (9)

Si la nueva unión escamocolumnar se observa en su integridad en ausencia de enfermedad premaligna, la incidencia de la enfermedad escamosa encima de o cefálica a la nueva unión escamocolumnar es virtualmente nula, y el examen colposcópico del cuello uterino se describe como satisfactorio. Si no se ve la nueva unión escamocolumnar en su integridad, el examen colposcópico se describe como insatisfactorio. La zona de transformación define además el límite distal de la neoplasia intraepitelial glandular de alto grado, la lesión precursora del adenocarcinoma invasivo del cuello del útero. (10)

### **Límite superior de la metaplasia escamosa**

La nueva unión escamocolumnar es una frontera inestable. Evaluaciones colposcópicas sucesivas del cuello del útero muestran con frecuencia que la nueva unión escamocolumnar se ha desplazado en dirección cefálica. Un examen colposcópico atento de las vellosidades columnares situadas inmediatamente por encima de la nueva unión escamocolumnar revela puntas opalescentes opacas y fusiones incipientes de las vellosidades. El estudio histológico de muestras de biopsia dirigida por colposcopia permite observar la hiperplasia de las células de reserva y la metaplasia escamosa inmadura temprana que se produce en el epitelio y que parece colposcópicamente columnar. Esta metaplasia escamosa inmadura temprana puede extenderse hasta 10 mm por encima de la nueva unión escamocolumnar. (5)

El epitelio metaplásico inmaduro situado en dirección cefálica respecto a la nueva unión escamocolumnar no está incluido en la definición actual de la zona de transformación, pero representa el epitelio con mayor riesgo de transformación neoplásica futura. Durante las fases dinámicas de la metaplasia, que tienen lugar especialmente en la pubertad y el primer embarazo, las células metaplásicas inmaduras son activamente fagocíticas. La fase más decisiva es el inicio de la metaplasia escamosa en la pubertad y el inicio de la adolescencia. (5)

La edad de la pérdida de la virginidad es una importante variable epidemiológica para determinar (11,13). El riesgo vital de desarrollo del cáncer cervical aumenta 26 veces si la edad del primer contacto sexual está dentro del primer año a partir de la primera menstruación, comparado con si este contacto tiene lugar a los 23 años o más. Los potenciales carcinógenos presentes en el entorno vaginal en el momento de la actividad metaplásica pueden desviar la transformación metaplásica inicial a la vía neoplásica. El epitelio metaplásico maduro expuesto a los mismos mutágenos tiene menos riesgo de transformación neoplásica. (12)

### **Virus del papiloma humano y neoplasia cervical**

Investigaciones moleculares, biológicas y epidemiológicas de gran alcance confirman que ciertos tipos de VPH son carcinógenos en el ser humano. Las infecciones por el VPH son las responsables de aproximadamente el 5% del total de cánceres humanos y de, al menos, 500 000 muertes cada año. Es necesaria la infección con tipos específicos del VPH para el desarrollo de la inmensa mayoría de los cánceres cervicales (> 99,7 %) y de su lesión precursora inmediata (CIN) La



magnitud del vínculo entre VPH y cáncer cervical es mayor que la asociación entre tabaco y cáncer de pulmón. Las cuatro fases principales del desarrollo del cáncer cervical son: a) infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación por uno o más tipos carcinógenos del VPH; b) persistencia del virus en lugar de eliminación del mismo por parte de la respuesta inmunitaria del anfitrión; c) progresión clonal del epitelio infectado de forma persistente hacia el precáncer cervical (CIN 3), y d) invasión. No se conocen los **procesos moleculares concretos que impulsan a las células cervicales infectadas** por el VPH a la invasión, pero este modelo causal se apoya en un gran volumen de datos epidemiológicos y de laboratorio. (14)

### **Taxonomía y biología**

Los Papillomavirus son virus pequeños, de ADN bicatenario, que carecen de envoltura vírica y están rodeados por una cápside proteica icosaédrica de 72 caras. El genoma del VPH está compuesto por un ADN bicatenario circular de aproximadamente 7 900 pares de bases nucleótidas. Los Papillomavirus son un grupo divergente de virus relacionados evolutivamente con características biológicas similares, pero enormes diferencias en cuanto a especificidad de especie, localización predilecta y potencial oncógenos se han secuenciado por completo más de 100 tipos del VPH.(15)

Los tipos de VPH se dividen en árboles filogenéticos basados en la secuencia ADN y homologías proteínicas que ayudan a comprender la clasificación y el comportamiento del VPH. Se reconocen cuatro grupos principales: dos que infectan la piel de los genitales, contraídos normalmente por vía sexual, y dos que infectan la piel no genital, contraídos a través de virus esparcidos. En cada caso, uno de los grupos causa verrugas que rara vez llegan a ser malignas y el otro incluye tipos oncógenos asociados a la inducción del cáncer. Dentro de los cuatro grandes grupos de VPH, la secuenciación genética define clados de virus que producen patologías similares. Los virus de los clados A7 y A9 se asocian con mayor frecuencia a los cánceres anogenitales. Además de los que infectan únicamente a humanos, hay un gran número de otros virus del papiloma específicos de una especie que afectan a otros mamíferos, incluido el ganado bovino, los caballos, las ovejas, los perros, los conejos, los monos, los cerdos y los ciervos. (16)

El genoma del VPH suele mantenerse como un episoma viral estable (independiente del genoma de las células del anfitrión) en el núcleo de las células infectadas. Codifica únicamente ocho genes. En algunas lesiones CIN de alto grado, y sobre todo en el cáncer cervical, los genomas de VPH están enlazados covalentemente o integrados en los cromosomas del anfitrión. Esta integración se produce al azar dentro del genoma de las células del anfitrión, pero es altamente específica con relación al genoma viral, afectando a los genes E1 y E2, con importantes consecuencias para la regulación de la expresión génica del virus.(17)

Esta integración del genoma del VPH en el genoma del anfitrión se asocia al cáncer invasivo y podría servir como un importante biomarcador para distinguir la infección por el VPH y el precáncer. La integración viral podría no ser necesaria para la invasión, ya que no todas las mujeres con cáncer invasivo presentan una integración fácil de cuantificar. La actividad transcriptora continuada de los oncogenes del VPH es necesaria para mantener el cáncer. (18)

Los genes tardíos L1 y L2, cuyas secuencias gozan de una gran conservación en todos los Papillomavirus, codifican las proteínas comunes de la cápside. Estas proteínas virales reflejan la expresión del gen viral tardío y están presentes exclusivamente en queratinocitos bien diferenciados. Ambas proteínas desempeñan un papel importante al facilitar la eficaz infectividad del virus. (18)

Las proteínas codificadas por los genes E6 y E7 de los tipos de VPH de alto riesgo, especialmente VPH-16 (clado A9) y 18 (clado A7), participan directamente en la transformación celular en presencia de un oncogén activo. E6 y E7 son las oncoproteínas primarias del VPH con numerosas dianas celulares.

Tanto E6 como E7 pueden immortalizar los queratinocitos primarios del epitelio cervical e influir en la transcripción a partir de los promotores celulares y virales. La actividad de estas oncoproteínas virales produce inestabilidad genómica, que conduce a un fenotipo maligno. Las proteínas E6 de los tipos de VPH de alto riesgo se unen a la proteína supresora tumoral p53, lo que induce la ubiquitinación y degradación de p53, perdiéndose el control dependiente de p53 sobre el ciclo celular del anfitrión. El papel de E6 como proteína anti-apoptótica es de importancia clave para el desarrollo del cáncer cervical, ya que compromete la eficacia de la respuesta celular al daño del ADN y permite que la acumulación de mutaciones secundarias avance sin obstáculos. (19,20)

E6 incrementa también la actividad de la telomerasa en los queratinocitos a través del aumento de transcripción del gen de la subunidad catalítica de la Telomerasa (hTERT) mediante la inducción de c-myc. La actividad de la telomerasa suele estar ausente en las células somáticas, lo que conduce a un acortamiento de los telómeros con sucesivas divisiones celulares y a una posible senescencia celular. La intervención de E6 en la actividad de la telomerasa podría predisponer a la infección a largo plazo y al desarrollo del cáncer. Recientemente, los oncogenes virales E6 y E7 han demostrado oponerse a la inhibición del promotor hTERT mediado por BRCA. (21,22)

El producto del gen E7 es una fosfoproteína nuclear que está asociada al producto del gen del retinoblastoma (pRb), que es un gen supresor tumoral importante para el control negativo del crecimiento celular. E7 es la proteína transformadora primaria. La degradación de p53 por parte de E6 y la inactivación funcional de pRb por parte de E7 son los principales mecanismos mediante los que la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH subvierte la función de los oncogenes virales

es un factor que predispone al desarrollo de los cánceres asociados al VPH. (23,24)

Los productos del gen E2 participan en la regulación de la transcripción del genoma del VPH. El proceso de integración del VPH en el genoma celular, que se produce en algunas lesiones CIN de alto grado y en la mayoría de los cánceres cervicales invasivos, desestabiliza el gen E2. Esto aumenta los niveles de expresión de E6 y E7, lo que conduce a su vez a un aumento reguladores negativos del ciclo celular. La expresión descontrolada de los de la actividad inmortalizadora. (25)

Tanto la proteína E6 como la E7 están expresadas en niveles bajos en el proceso de infección por el VPH. En algún momento impreciso de la transformación neoplásica y el desarrollo del precáncer, se descontrola la expresión de E6 y E7 por influencia genética o epigenética, lo que conduce a una sobreexpresión en las lesiones CIN 3. La expresión anómala de oncogenes virales de alto riesgo podría predisponer al desarrollo de cáncer cervical, aunque esta expresión por sí sola no es suficiente. La oncogénesis producida por el VPH requiere la acumulación de mutaciones genéticas adicionales con el paso del tiempo. El promedio de edad de las mujeres que padecen cáncer cervical invasivo es de 50 años, mientras que el promedio de edad de las pacientes con CIN 3 es de 28 años. Esto apunta a una larga etapa precancerosa en la mayoría de los cánceres invasivos, que permite la acumulación de mutaciones genéticas secundarias. Estas mutaciones se producen aleatoriamente, pero también podrían reflejar la influencia de cofactores como los carcinógenos del tabaco o las influencias hormonales. (26)

### **Virus del papiloma humano y cáncer cervical.**

Aunque se desconoce la prevalencia real de la infección cervical por el VPH, es la infección de transmisión sexual más frecuente, a la que están expuestas la mayoría de las mujeres sexualmente activas menores de 35 años. La incidencia acumulada de 2 años para la primera infección genital por el VPH en mujeres jóvenes es del 32 %. Las incidencias son similares para las vírgenes y las que no lo son a partir del momento en que de una nueva pareja. Para las mujeres monógamas, el riesgo de contraer el VPH tras el inicio de su vida sexual es del 46 % a 3 años. El tabaco, el uso de anticonceptivos orales y la existencia de un nuevo compañero sexual son predictivos de infección accidental. El uso del preservativo masculino no protege de la infección. La infección en vírgenes es poco frecuente, pero cualquier contacto sexual sin penetración supone un aumento del riesgo. Las células basales del epitelio cervical se inoculan con el virus a través de microtraumas. La prevalencia e incidencia del VPH alcanzan su máximo en mujeres menores de 20 años de edad y declinan en mujeres mayores de 30 debido a la eliminación del VPH, si bien la mayoría de las mujeres del mundo están expuestas a uno o más tipos de VPH genital durante su vida sexual. (27-28)

La mayoría de las infecciones por el VPH, estén o no asociadas a una anomalía citológica, son transitorias; normalmente se aclaran o eliminan a través de la inmunidad mediada por células en un período de varios meses a 2 años. (29)

El tiempo medio de aclaramiento de la infección por el VPH en una mujer inmunocompetente es de 6 a 18 meses (promedio: 12 meses), con un 90 % de mujeres que aclaran un tipo específico de VPH tras 2 años de observación las respuestas inmunitarias humorales y celulares a los tipos genitales de VPH son difíciles de detectar, posiblemente porque el virus es no lítico para las células infectadas y no se propaga sistemáticamente. El aclaramiento viral no suele ir asociado con la reaparición del mismo tipo de VPH. El mismo tipo de VPH reaparecerá ocasionalmente. No está claro si esto supone una nueva infección o un resurgimiento a partir de un estado latente en las células basales del epitelio con muy pocas copias virales y sin expresión viral tardía. (30)

La alta tasa de infección por el VPH entre mujeres infectadas por VIH inmunodeprimidas apoya el concepto de latencia. No obstante, aquellas infectadas por el VIH con recuentos normales de CD4 muestran un aumento de la persistencia del VPH de alto riesgo en comparación con las mujeres no infectadas por VIH, lo que sugiere que la eliminación del VPH sufre un deterioro en este grupo. Los picos secundarios de infección por el VPH en mujeres mayores y posmenopáusicas sugieren la posibilidad de reactivación de una reserva latente a causa de la senescencia de la inmunidad mediada por células, aunque también podría deberse al comportamiento sexual (de las mujeres o de sus parejas). (31)

Cuanto más tiempo se mantiene un tipo concreto de VPH en el epitelio, menor es la probabilidad de eliminación dentro de un período definido y mayor el riesgo de precáncer. Las estrategias clínicas que requieren la detección repetida de un tipo de concreto de VPH durante 12 meses o más antes de la derivación a un especialista para un examen diagnóstico aprovechan esta evolución natural para separar las infecciones transitorias de las lesiones persistentes que conllevan un mayor riesgo para la paciente. (32,33).

Parece que sólo una infección persistente en el epitelio cervical por el VPH de alto riesgo dispara la progresión neoplásica. No hay una definición aceptada para el concepto de persistencia clínicamente significativa. (32)

Las estrategias de seguimiento sugieren que una persistencia que vaya más allá de 1 año, y, con toda seguridad, más allá de 2 años, define un mayor riesgo para las pacientes (33). La pequeña proporción de infecciones de VPH de alto riesgo (alrededor del 10 %) que persiste durante varios años está fuertemente vinculada a un alto riesgo de desarrollar CIN 3. No se conocen por completo los factores de riesgo para la persistencia del VPH y la progresión a CIN 3. El tipo de VPH es el factor más importante que afecta al riesgo de persistencia viral. El VPH posee un elevado potencial carcinogénico con un riesgo absoluto de CIN 3 que se aproxima al 40 % a los 3-5 años. Los riesgos de progresión a CIN 3 con otros tipos de VPH

son varias veces inferiores. Más del 20 % al 30 % de mujeres con enfermedad cervical asociada al VPH, independientemente del grado de CIN, presentan más de un tipo de VPH. Las mujeres infectadas con varios tipos de VPH tienen un riesgo mucho mayor, pero no está claro si este riesgo es igual o superior al riesgo acumulado asociado a cada uno de los tipos de VPH. También se desconoce si la infección por varios tipos de VPH influye en la persistencia de un tipo de VPH determinado o en el riesgo de progresión a CIN 3. (34,35)

Parece que la carga viral o cantidad de ADN del VPH en el epitelio cervical tiene un efecto independiente sobre la incidencia de CIN como variable subrogada para la persistencia del VPH, pero no predice de manera independiente el riesgo futuro de CIN 3 o cáncer. Una carga viral baja se asocia a hallazgos microscópicos normales y un bajo riesgo de progresión neoplásica. Las cargas virales elevadas no implican normalmente un aumento del riesgo prospectivo de cáncer, excepto en el caso del VPH-16. Las lesiones cervicales de bajo grado contraídas recientemente contienen algunas de las cargas virales más altas, similares a los condilomas acuminados, y frecuentemente experimentan una regresión. (36)

En los cánceres cervicales la cantidad de virus intacto es pequeña, probablemente como consecuencia de la integración de su genoma. La infección con varios tipos de VPH es un factor de complicación añadido porque esto afectará a la carga viral, pero el cáncer cervical suele ser un proceso monoclonal relacionado con un único tipo concreto del VPH. No está claro el papel de la carga viral en la evolución natural de la infección por el VPH, y su medición no resulta útil clínicamente. (37)

El tiempo modal desde una infección por el VPH hasta CIN 3 es de 7 a 15 años, produciéndose la infección alrededor de los 20 años y el diagnóstico máximo de CIN 3 a los 25-30 años. El promedio de edad de diagnóstico de CIN 3 depende de la edad admitida socialmente para el primer intercambio sexual, de un intermediario para la exposición inicial al VPH y de la edad de inicio y la intensidad de las pruebas de detección. A veces el tiempo transcurrido entre la infección por el VPH y la formación de CIN 3 es corto, frecuentemente de un plazo de 5 años. (38)

También se han diagnosticado CIN 3 a los 2 años de la primera experiencia sexual y se han documentado casos de CIN 2-3 de rápida formación a los pocos meses de una infección accidental por el VPH. La importancia biológica y el riesgo de invasión asociados a estas lesiones tempranas de CIN 3 son inciertos es posible que puedan experimentar una regresión, pero su seguimiento prospectivo no es ético. (39)

Las lesiones CIN 3 constituyen una población homóloga de lesiones aneuploides, relacionadas en su mayor parte con VPH oncógenos, y son verdaderas precursoras del cáncer. El tiempo de transición al cáncer invasivo es variable, pudiendo ser de sólo 12-18 meses o, incluso, de varias décadas. La mayoría de las anomalías cervicales no se transforman en cáncer invasivo. El promedio de edad de las mujeres con cáncer invasivo es de dos a tres décadas más tarde que el de las lesiones CIN 3, y es mayor todavía en las comunidades no sometidas a

pruebas de detección. Los cánceres cervicales invasivos detectados a través de estas pruebas suelen estar en una etapa temprana y se detectan en mujeres al menos 10 años mayores que las que presentan CIN 3. Esto sugiere, generalmente, un largo período de transición de CIN 3 a cáncer invasivo. Los cánceres invasivos de inicio rápido, que suelen producirse en mujeres jóvenes, son poco frecuentes, pero, algunas veces letales, y poseen un impacto desproporcionado sobre las estrategias preventivas y de detección del cáncer. (37)

La neoplasia cervical puede entenderse como el resultado de la interacción entre una «semilla», es decir, los tipos de alto riesgo de VPH, y un «suelo», esto es, el epitelio metaplásico inmaduro de la zona de transformación cervical. La exposición a tipos específicos de VPH de alto riesgo, en presencia de actividad de cofactores, podría desviar el proceso metaplásico a la vía neoplásica. La expresión de la enfermedad comienza en la nueva unión escamocolumnar. La anomalía producida inicialmente suele ser una lesión cervical debajo grado. Estas lesiones representan una combinación heteróloga de verdaderos precursores del cáncer e infecciones por el VPH benignas. La etapa más crítica en la carcinogénesis cervical no es la infección por el VPH, sino la progresión a CIN 3. La infección por el VPH por sí sola es necesaria, pero no es suficiente para inducir el carcinoma en un anfitrión inmunocompetente. La infección por el VPH con tipos virales oncogénos es mucho más frecuente que la neoplasia cervical, lo que indica la necesidad de cofactores en el proceso de carcinogénesis cervical. (40,41)

### **Interacción de los cofactores con el virus del papiloma**

Los posibles cofactores que participan en la carcinogénesis del tracto genital inferior y cervical son el tabaco, la infección por otros agentes microbianos, las deficiencias vitamínicas específicas, las influencias hormonales y la inmunodeficiencia (42-45).

#### **Tabaco**

El consumo de tabaco ha demostrado ser un factor de riesgo para el carcinoma Vulvar y cervical. Se ha constatado un incremento del riesgo de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado ((HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesión) en las mujeres positivas al VPH de alto riesgo que fuman o que son fumadoras pasivas. La detección de índices elevados de productos de descomposición genotóxicos del humo del tabaco (incluidos nicotina, cotinina, hidrocarburos y alquitrán) en las secreciones cervicales de las fumadoras y la demostración de la actividad mutágena de estos productos en las células cervicales, similares a los observados en las células del pulmón, apuntan a un importante papel de estos compuestos en la carcinogénesis cervical. La asociación entre tabaco y persistencia del VPH es menos consistente. (45)

El consumo de tabaco influye en la inmunidad epitelial y reduce la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos presentes en el epitelio cervical. La infección por el VPH y las CIN cervicales se asocian a una



disminución de la cantidad de células de Langerhans intraepiteliales. Esta depleción inmunológica local podría favorecer la persistencia viral y contribuir a la transformación maligna. Los concentrados de humo de tabaco han demostrado in vitro que transforman las células endocervicales inmortalizadas por el VPH-16, aunque no se ha identificado un aumento del riesgo de adenocarcinoma en combinación con el uso de productos del tabaco. El incremento del riesgo asociado a las fumadoras pasivas es el mismo que el de las fumadoras activas. Aunque, los títulos elevados de nitrosaminas inhaladas por las fumadoras pasivas podrían ser relevantes.

El abandono del tabaco favorece la solución de las anomalías asociadas al VPH observadas en las citologías, debido probablemente a la mejora de la inmunidad celular. (45-46)

### **Infección por otros agentes microbianos**

La infección por el VPH genital y la neoplasia cervical son más frecuentes en aquellas mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales o cuyo compañero ha tenido múltiples compañeras sexuales. Se ha informado de un aumento de la incidencia de otras enfermedades de transmisión sexual en asociación con la infección por el VPH genital y la neoplasia cervical. La alteración de la integridad epitelial y de la metaplasia reparadora asociada a la cervicitis aguda debida a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple (VHS) o *Trichomonas vaginalis* podría incrementar la susceptibilidad a la infección por el VPH genital. Los estudios epidemiológicos sobre estas asociaciones no han desvelado una visión clara de esta cuestión. Tampoco está claro el papel de la inflamación crónica debida a la coinfección con *Chlamydia trachomatis*, pero parece que la infección por clamidia se asocia a un aumento de la persistencia de la infección por el VPH de alto riesgo. La infección por clamidia en mujeres positivas al VPH se asocia también al desarrollo de CIN de alto grado y cáncer invasivo, lo que sugiere un posible papel de cofactor. (46,47)

### **Influencia de las hormonas sexuales.**

Los condilomas acuminados aumentan rápidamente en número y tamaño durante el embarazo. Esto podría apuntar a que el estado de los estrógenos en la maternidad facilita la replicación del VPH, aunque reflejaría también un efecto inmunosupresor del embarazo. El incremento de detección de ADN de VPH en las muestras citológicas cervicales obtenidas durante el embarazo, incluida la detección de tipos oncógenos del VPH en hasta un 27 % de las mujeres embarazadas, sugiere una replicación viral activa inducida hormonalmente. (48-49)

Las CIN y el cáncer cervical se encuentran con mayor frecuencia en mujeres con mayor número de partos y en aquellas que toman anticonceptivos orales independientemente de su actividad sexual. Los estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de CIN en las usuarias de la píldora anticonceptiva oral a largo plazo, duplicándose a los 5 o más años de su uso. La deficiencia de ácido fólico, inducida por los anticonceptivos orales, junto con la

reducción metabolismo de mutágenos, es un mecanismo propuesto para explicar el incremento del riesgo. El seguimiento prospectivo de mujeres positivas al VPH de alto riesgo no ha demostrado un aumento del riesgo de CIN 3 en las usuarias de anticonceptivos orales. No se ha constatado un valor clínico demostrable para suspender el uso de anticonceptivos orales en el tratamiento de la enfermedad asociada al VPH. (50)

Todavía no están claros los beneficios protectores de los métodos anticonceptivos de barrera. Estudios recientes han confirmado una asociación temprana entre el uso de preservativo y la disminución de la persistencia de los tipos de VPH de alto y bajo riesgo y la reducción de la progresión de CIN 3 en las mujeres positivas a VPH de alto riesgo. También se ha informado del aumento del aclaramiento del VPH y de la regresión de las CIN de bajo grado con el uso del preservativo. (51)

### **Inmunosupresión exógena y endógena**

La inducción iatrógena de inmunodepresión en las receptoras de un trasplante renal incrementa la tasa de CIN hasta 16 veces la de la población general. El riesgo de CIN y cáncer cervical es mayor en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los índices de fracaso del tratamiento de las lesiones preinvasivas son también mayores. La prevalencia y la persistencia del VPH aumentan en las mujeres positivas al VIH. La infección por VIH tiene una menor influencia sobre la probabilidad de desarrollar un cáncer invasivo, pero aumenta el riesgo. La supresión inmunitaria sistémica producida por afecciones como la enfermedad de Hodgkin, la leucemia y las enfermedades vasculares del colágeno está asociada a un aumento de la incidencia y a la resistencia de la enfermedad asociada al VPH. (52)

### **Factores dietéticos**

La deficiencia de vitamina A o  $\beta$ -carotenos en la dieta podría incrementar el riesgo de CIN y cáncer cervical. La inclusión en la dieta de una mayor cantidad de vitaminas A, C y E, así como de  $\beta$ -carotenos, unida al aumento de los valores circulantes de determinados micronutrientes, podría tener un efecto protector frente a la neoplasia cervical. Cantidades más elevadas de vitamina A y carotenoides en la dieta, reflejadas en un mayor consumo de verduras en la dieta y en el aumento de los valores circulantes de cislicopeno, se asocian a una reducción superior al 50 % de la persistencia del ADN del VPH de alto riesgo. Hay una posible asociación protectora entre una mayor cantidad de ácido fólico y el riesgo de CIN de alto grado. Parece que un estatus socioeconómico bajo sigue siendo un factor de riesgo para las mujeres infectadas por el VPH, incluso cuando se estandariza el servicio médico disponible. (53)

### **Vacunas para el virus del papiloma humano**

La vacuna del VPH supone un importante avance científico y de salud pública en la prevención del cáncer cervical. La mayoría de los cánceres cervicales invasivos y las lesiones CIN se atribuyen a la infección por VPH de alto riesgo (37).



Se calcula que la carga económica anual de la enfermedad asociada al VPH en Estados Unidos es de más de 5 000 millones de dólares, y el 90% de este dinero se gasta en el seguimiento de citologías anómalas y el tratamiento de las lesiones precancerosas. Una vacuna profiláctica o terapéutica frente al VPH ofrece la posibilidad de actuar y de causar un impacto sustancial sobre la infección por el VPH y las tasas de CIN y cáncer cervical. El VPH no puede cultivarse en el laboratorio, por lo que no son posibles las estrategias estándar para el desarrollo de vacunas, como la inactivación del virus vivo o el desarrollo de virus atenuados. Se han creado vacunas profilácticas utilizando tecnología de ADN recombinante. Las vacunas profilácticas del VPH, diseñadas para evitar la infección por el VPH, se basan en la tecnología de partículas similares a los virus (VLP, virus like particle) desarrollada gracias a la investigación pionera de Zhou y Fraser en Brisbane, Australia. (54, 55,56)

Fraser describe este proceso como la expresión de la principal proteína de la cápside del virus en células eucariotas y su auto ensamblaje para producir cápsides virales vacías. Las VLP son estructuras tridimensionales similares a las partículas del virus del papiloma, producidas por la expresión de las proteínas L1 y L2 de la cápside viral del VPH. Estas VLP sin ADN son cápsides vacías que no contienen materiales oncógenos ni infecciosos. Las partículas similares a los virus recuerdan desde el punto de vista inmunológico a los virus, y su administración induce la formación de anticuerpos para un tipo específico de VPH. (56)

La inmunogenicidad del VPH implica la exposición de la principal proteína de la cápside la inmunogenicidad del VPH implica la exposición de la principal proteína de la cápside (L1) al sistema inmunitario. Las vacunas de VLP con L1 inducen potentes respuestas inmunitarias mediadas por células, así como también humorales. Estas vacunas han demostrado su eficacia profiláctica en modelos animales y, más tarde, en ensayos clínicos humanos. Se han desarrollado dos vacunas: una vacuna tetravalente dirigida al VPH-16, 18, 6 y 11 (Gardasil®, aprobada por la FDA en 2006), y una vacuna bivalente dirigida al VPH-16 y 18 (Cervarix®). (55)

### **Eficacia de la vacuna**

Los ensayos clínicos demuestran que las vacunas del VPH son eficaces y seguras. Por razones éticas y científicas, las variables subrogadas fueron la prevención de la infección por el VPH, la persistencia viral a largo plazo, y el desarrollo de neoplasia genital y verrugas genitales, en oposición al desarrollo del cáncer cervical. Se han realizado estudios sobre todo a mujeres sexualmente activas de entre 16 y 25 años, pero recientemente se han ampliado para incluir a mujeres de hasta 45 años (p. ej., FUTURE III). Los grupos de edad donde no es frecuente una nueva infección por el VPH incluyen niños y niñas de 9 años a 15 años, en los que las cifras de anticuerpos producidos son, por término medio, mucho más altas que en las mujeres de 16 a 24 años. Las mujeres de 25 a 45 años tienen también un índice más bajo de nuevas infecciones por el VPH y la respuesta de los anticuerpos es menor, pero la vacuna tetravalente previene el 90

% de las nuevas infecciones por el VPH de alto riesgo en las mujeres de este grupo de edad. (57)

La vacuna tetravalente demuestra, siguiendo protocolos clínicos exactos, una eficacia del 100 % en la prevención de condilomas y lesiones vulvovaginales precancerosas, así como una eficacia del 98 % en la prevención de lesiones cervicales de alto grado en mujeres jóvenes sexualmente activas. En poblaciones de ensayo, que se rigen por criterios menos estrictos, ya que incluyen a mujeres con infección conocida o enfermedad asociada con los tipos de la vacuna (previa a la vacunación), la vacuna tetravalente muestra una efectividad del 44 % en la prevención de las CIN 2-3 y del 73 % en la prevención de condilomas y otras lesiones vulvovaginales asociadas al VPH. En estudios de protocolo estricto, la vacuna bivalente muestra una eficacia del 100% en la prevención de la infección cervical persistente por el VPH de alto riesgo y el desarrollo de lesiones CIN por el tipo de la vacuna. (57)

En mujeres elegidas bajo condiciones de protocolo menos estrictas, que recibieron al menos una dosis de vacuna y que dieron un resultado negativo para tipos de VPH de alto riesgo, o que no presentaron anomalía citológica en las pruebas de detección del cáncer a los 90 días de su participación en el estudio, la eficacia de la vacuna tetravalente fue del 94 % en la prevención de infecciones persistentes por el VPH de alto riesgo a los 12 meses y del 96 % en la prevención de pruebas de Papanicolaou anómalas . No se han demostrado efectos terapéuticos en mujeres con infecciones ya existentes por el tipo de VPH de la vacuna o con enfermedad relacionada con el VPH, cuyas lesiones experimentan regresiones o progresiones en tasas similares en las receptoras de vacuna y las de placebo. Los estudios de seguimiento a mujeres vacunadas con ambas vacunas han demostrado una eficacia sostenida durante al menos 5 años. Tres administraciones de la vacuna inducen cifras máximas de anticuerpos 20 veces superiores a las observadas en infecciones naturales por el VPH. (58)

Los títulos de anticuerpos caen significativamente durante los 2 primeros años después de la inmunización, pero se mantienen por encima de los estimulados por infección natural durante, al menos, 5 años. Estos valores se asocian a una protección continuada frente a la infección. Un estudio de modelado sugiere que los títulos de anticuerpos permanecerán por encima de los asociados a la infección natural durante 12 años o más. Se conserva la memoria inmunitaria, y una única dosis de recuerdo administrada 60 meses después de haber completado el protocolo de vacunación del VPH ha demostrado producir un potente incremento anamnésico de los títulos de anticuerpos, no observados en sujetos no inmunizados, con la eficacia sostenida continuada típica de muchas vacunas.(58)

La inmunización con VLP de VPH-16 y 18 proporciona cierta protección frente a otros tipos de VPH de alto riesgo y el desarrollo de la enfermedad asociada.

La vacuna bivalente frente al VPH-16/18 ha demostrado proporcionar una importante protección frente a la infección por el VPH-45 y protección parcial frente a la infección por el VPH-33. La vacuna tetravalente (VPH-6/11/16/18) presentó una protección del 27 % frente a las nuevas lesiones cervicales de alto grado asociadas a 10 tipos de VPH que no tienen vacuna. El nivel real de protección cruzada con las vacunas disponibles en estos momentos no es suficiente hoy por hoy para justificar cambios en la práctica clínica actuales, por lo que las mujeres vacunadas deberían seguir sometiéndose a las pruebas convencionales de detección de neoplasia cervical.(58)

La inmunogenicidad y la eficacia clínica de las vacunas del VPH en mujeres inmunodeprimidas y en mujeres con enfermedad crónica son incierta, pero está en estudio. La vacuna tetravalente parece segura en mujeres embarazadas, ya que no se ha constatado un incremento de las tasas de pérdida espontánea del embarazo o de anomalías fetales en comparación con los riesgos del placebo. La vacuna se ha clasificado en la categoría B en términos de riesgo durante el embarazo y no se recomienda la vacunación durante el mismo. Las mujeres que se quedan embarazadas durante el programa de vacunación deben ser informadas de que las consecuencias adversas de la vacunación sobre su embarazo son muy improbables. (58)

### **Seguridad de la vacuna**

En los ensayos controlados con placebo, no se han observado efectos adversos graves atribuibles a la vacunación. La reactogenicidad local en el lugar de la inmunización, la fiebre y el malestar general fueron ligeramente más frecuentes que con el placebo, pero no obligaron a interrumpir el programa de vacunación. La inflamación y el enrojecimiento en el lugar de la vacunación fueron mayor con la vacuna bivalente complementada con lípido A monofosforilado que con el placebo. Desde la aprobación de la vacuna, se han administrado ya más de 12 millones de dosis de la vacuna tetravalente a mujeres jóvenes. El servicio de información sobre efectos adversos indica que no se producen más efectos secundarios graves y poco frecuentes en las receptoras de la vacuna de los que podrían esperarse en la población de la misma edad no vacunada. El desvanecimiento tras la vacunación es el efecto adverso más frecuente. (59)

### **Despliegue de la vacuna.**

La vacuna tetravalente del VPH está autorizada en la actualidad en más de 80 países, y la vacuna bivalente en otros tantos. La vacunación se ha aprobado para mujeres jóvenes de hasta 26 años de edad. El mayor beneficio para la salud pública se consigue mediante la vacunación de niñas y mujeres jóvenes antes de su primera relación sexual, ya que las vacunas son profilácticas. El U.S. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación rutinaria con la vacuna tetravalente del VPH de todas las niñas de 11 a 12 años, y la vacunación de «puesta al día» de todas las adolescentes y mujeres entre 13 y 26 años. El modelo sugiere que el impacto más inmediato se producirá sobre la prevención de las CIN detectadas por los programas actuales de detección del

cáncer. La vacunación de las niñas de 9 a 10 años debe dejarse a discreción de los responsables sanitarios. (60)

La vacunación de mujeres jóvenes sexualmente activas proporciona cierta protección. No se recomienda la realización rutinaria de citologías o análisis de ADN del VPH antes de la vacunación, aunque estas pruebas podrían ser adecuadas en el caso de las mujeres sexualmente activas. La población inmunizada ha de seguir sometiéndose a las pruebas de detección del cáncer cervical para diagnosticar la enfermedad causada por los tipos de VPH no incluidos en la vacuna, para vigilar la eficacia continuada del programa de vacunación (que podría no ser del 100 %) y para identificar a las mujeres infectadas por el VPH, ya que la vacuna no es terapéutica. (60)

La dosificación óptima de la vacuna es de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses. En algunos países se están utilizando programaciones aceleradas de 4 meses. El ACIP recomienda:

1. La primera y la segunda dosis han de administrarse, al menos, con 4 semanas de separación.
2. La segunda y la tercera dosis han de administrarse, al menos, con 12 semanas de separación.
3. Si se interrumpe el calendario de vacunación, éste no se reiniciará por completo, sino que la dosis requerida se administrará lo antes posible.

Todos los estudios que examinan la rentabilidad sugieren que la vacunación de niñas de 12 años frente al VPH es rentable, seguida de pruebas de detección anuales a partir de los 18 años o, incluso, de pruebas de detección trienales a partir de los 25 años. (60)

### **Métodos para establecer el diagnóstico de lesiones preinvasivas de cérvix**

La incidencia y las tasas de mortalidad por cáncer cervical en Estados Unidos han disminuido constantemente desde la década de 1950. Aunque la incidencia del cáncer cervical en los países occidentales comenzó a descender antes de la introducción de los programas de detección, la reducción significativa de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical se atribuye en gran parte al éxito de la detección generalizada. La citología es la prueba de detección del cáncer más rentable jamás creada. (61)

### **Sensibilidad de las pruebas de detección cervicales mediante citología**

Los índices de sensibilidad indicados por los expertos bajo condiciones de investigación no son reproducibles en la práctica clínica rutinaria. El rendimiento razonable de la prueba utilizando un laboratorio competente tiene como resultado tasas de falsos negativos del 15 % al 30 % para lesiones de alto grado (HGL, high-grade lesions) (CIN 2 a 3). Las tasas de falsos negativos para el cáncer cervical invasivo pueden ser aún más altas, acercándose al 50 % en algunas series, a causa del efecto enmascarador de la sangre, las exudaciones inflamatorias y los desechos necróticos. En países occidentales, muchas mujeres que desarrollan

cáncer invasivo nunca se habían sometido a pruebas de detección, pero hasta un 50 % de las que se habían sometido a dichas pruebas desarrollan, aun así, cáncer. Esto ocurre con más frecuencia entre mujeres más jóvenes con cáncer invasivo y refleja la sensibilidad subóptima inherente a las pruebas convencionales de detección mediante citología. (62)

Un resultado falso negativo citológico se produce cuando el informe del frotis no prevé la presencia de ningún grado de neoplasia cervical. Esto ocurre en casos de falsos negativos «verdaderos» (70 %) y de errores de laboratorio (30 %). Los frotis falsos negativos verdaderos no presentan células anómalas, incluso en la revisión del portaobjetos, en presencia de enfermedad cervical demostrada histológicamente. Los principales factores que contribuyen a la tasa de falsos negativos son: a) recogida de muestras; b) errores de laboratorio, y c) deficiencias en los mecanismos de garantía de calidad del laboratorio (62)

Recogida de muestras. La precisión del diagnóstico citológico es sumamente sensible a la variabilidad muestra a muestra del número de células por frotis. La calidad de la toma de muestras es el factor clave que contribuye a esta variabilidad. El cuello del útero puede descamarse de manera imprevisible. Una muestra de HGL grande, de cuatro cuadrantes, no siempre proporciona células representativas, a pesar de una recogida rigurosa. La paciente debe ser informada de la necesidad de abstenerse de realizar lavados vaginales o utilizar tampones o medicamentos intravaginales durante al menos 48 h antes del examen planificado. Hay que evitar también los contactos sexuales en las 48 h previas a la visita y reprogramarla si comenzase el sangrado menstrual. Los mejores resultados se obtienen con el uso simultáneo de la espátula de Ayre e instrumentos de obtención de muestras o citocepillos que toman muestras adecuadamente tanto del endocérvix como del ectocérvix. (62)

Error de laboratorio. Un tercio de los informes citológicos falsos negativos es atribuible a errores de laboratorio. En respuesta a la presión médica y de los intermediarios para solucionar este problema, se ha producido un significativo aumento del número de informes citológicos que muestran pequeñas anomalías. El efecto de esto ha sido disminuir la especificidad de la metodología citológica sin aumentar apreciablemente la sensibilidad de la prueba para lesiones de alto grado y cáncer. (62)

Garantía de calidad. A los laboratorios de Estados Unidos se les exige repetir el examen de un 10% de los casos negativos seleccionados al azar. Esta estrategia tiene un valor incierto, ya que proporciona una garantía de calidad limitada dada la frecuencia relativamente baja de las lesiones de alto grado y cáncer. La Health Care Financing Agency ha restringido el número de citologías que un citopatólogo puede evaluar a 80 portaobjetos diarios. (62)

### **Sistema Bethesda 2001**

El sistema Bethesda para la presentación de informes sobre diagnósticos citológicos cervicales/vaginales se desarrolló originalmente en 1988 en un taller

del United States National Cancer Institute (Bethesda, MD). Las recomendaciones del taller 1988 lograron rápidamente una gran aceptación en la práctica de los laboratorios estadounidenses y de otros países. En 1991, un segundo taller patrocinado por el NCI revisó y modificó el sistema Bethesda a partir de la experiencia clínica y de laboratorio.

Con la utilización de nuevas tecnologías de detección del cáncer cervical y en respuesta a recientes hallazgos de investigación, en 2001, el NCI patrocinó un nuevo taller multidisciplinar para reevaluar y actualizar el sistema Bethesda.

### **Satisfactoria o insatisfactoria para la evaluación**

Presencia o Ausencia de componentes endocervicales o de la zona de transformación u otros indicadores de calidad como sangra o inflamación que oscurezcan de alguna manera la muestra.

### **Clasificación General**

Negativa para LIE o cáncer cervical.

Anormalidad celular epitelial.

### **Interpretación y resultados**

Negativos para LIE o cáncer cervical

Microrganismos: Tricomonas vaginales, hongos con morfología de Cándida,

Cambios en la flora que sugiere vaginosis.

Otros hallazgos inespecíficos tales como cambios celulares reactivos (inflamación, radiación, DIU) estado de células glandulares posterior a una histerectomía o atrofia.

### **Anormalidades de Células Escamosas**

- ASC
- ASCUS
- ASC que no puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado □
- LIEBG la que comprende VPH, displasia leve y NIC I
- LIEAG que incluye displasia moderada y severa, NIC II NIC III y carcinoma in situ.
- Carcinoma Epidermoide

### **Anormalidades de Células Glandulares**

- AG se debe especificar tales como endocervical, endometrial
- AG que favorecen a neoplasia
- Adenocarcinoma cervical in situ
- Adenocarcinoma

### **La colposcopia**

La colposcopia es el examen del epitelio del cuello del útero, del tracto genital inferior y del área anogenital, usando aumento de iluminación tras la aplicación de soluciones específicas para detectar aspectos anómalos indicadores de neoplasia o para confirmar la normalidad. Parte del procedimiento se concentra en realizar biopsias de las áreas que presentan un mayor índice de anomalías. (1)

**Indicada en:**



- Resultado anormal del Papanicolaou
- Áreas sospechosas a simple vista
- Antecedentes de uso intrauterino de Dietilestilbestrol
- Neoplasia Intraepitelial vulvar y Vaginal
- Condilomas Acuminados

#### **Contraindicada:**

No hay contraindicaciones absolutas sólo relativas:

- Menstruación
- Cervicitis mucopurulenta Aguda
- Embarazo
- Sexo en las 48 horas antes del procedimiento
- Uso de productos intravaginales 48 horas previas

#### **Técnica**

Antes del examen colposcópico, hay que realizar un examen clínico y con espéculo del cuello del útero, la vagina, la vulva y el área perianal. La neoplasia escamosa puede ser multicéntrica (afecta a más de un punto del aparato reproductor, es decir, el cuello del útero, la vagina o la vulva) o multifocal (afecta a varias áreas de una misma localización). (1)

La colposcopia se realiza en posición de litotomía dorsal con una sábana que cubre las piernas de la paciente. Se visualiza el cuello del útero utilizando un espéculo estándar. El examen colposcópico conlleva la aplicación de tres soluciones estándar al cuello del útero para determinar el foco de células anómalas que aparecen en la citología. (1)

1. En primer lugar, se aplica una solución salina normal para eliminar el moco y los residuos enmascaradores, humedecer el cuello uterino y examinarlo antes de que sea alterado por las soluciones siguientes. Los dos hallazgos colposcópicos anómalos que se detectan tras la aplicación de la solución salina normal son hiperqueratosis (leucoplasia) y vasos atípicos. La hiperqueratosis es un área epitelial blanca y endurecida situada en el cuello del útero (o el tracto genital inferior) detectable clínicamente antes de la aplicación del ácido acético. En este caso, está indicada la biopsia para excluir un proceso neoplásico subyacente. Los vasos atípicos son anomalías vasculares extrañas perceptibles colposcópicamente y que se producen conjuntamente con el cáncer invasivo. El examen del cuello del útero utilizando un filtro verde acentúa la angio-arquitectura. (1)

2. A continuación, se aplica con generosidad una solución de ácido acético del 3 % al 5 % al cuello del útero utilizando algodones empapados o una técnica de rociado. Los hallazgos colposcópicos anómalos tras la aplicación del ácido acético son el epitelio acetoblanco y posibles patrones vasculares anómalos. Los patrones vasculares anómalos, que reflejan la distribución capilar subyacente, son el mosaicismo y el punteado. La hinchazón de tejido asociada a la aplicación inicial de ácido acético comprime los capilares subepiteliales y desdibuja parcialmente los patrones vasculares. A medida que se desvanece la reacción al ácido acético, el mosaicismo y el punteado resaltan sobre el fondo más blanco. (1)

3. La aplicación de yodina de Lugol (concentración de un cuarto) al cuello del útero (si la paciente no es alérgica al yodo) se conoce como prueba de Schiller. El epitelio escamoso ectocervical y vaginal normal contiene glucógeno y se tiñe de color marrón caoba tras la aplicación de la solución de yodina. El epitelio columnar normal y el epitelio neoplásico o metaplásico escamoso inmaduro no contienen glucógeno, por lo que no se tiñen con la solución de yodina y muestran un color amarillo mostaza. La aplicación de la solución de yodina se considera un procedimiento colposcópico opcional y no se efectúa uniformemente, pero tiene un valor inestimable para la evaluación de la mucosa vaginal. (1)

**Determinar los márgenes periféricos y distales de la lesión. (1)**

El margen distal o periférico de la lesión suele identificarse fácilmente. A veces, la lesión se extiende sobre las bóvedas vaginales, especialmente en pacientes expuestas a dietilestilbestrol.

La delimitación del margen proximal o superior de la lesión requiere la visualización colposcópica de la nueva unión escamo-columnar, la cual establece la colposcopia como satisfactoria o poco satisfactoria. La delimitación poco exacta de la posición de la nueva unión escamo-columnar es uno de los errores de clasificación colposcópica más frecuentes. Un espéculo endocervical puede ser útil si el margen proximal está dentro del canal.

**Biopsia cervical dirigida por colposcopia (1)**

Las biopsias cervicales han de ir dirigidas a las lesiones más importantes. A veces las lesiones multicuadrante requieren múltiples biopsias. Deben extraerse cuidadosamente muestras de cualquier área sospechosa de invasión oculta. El método más fiable para garantizar la precisión de las biopsias dirigidas es la clasificación de las lesiones a partir de una puntuación colposcópica. Las biopsias cervicales han de tomarse con el colposcopio. La puntuación de las lesiones obtenida por graduación colposcópica y las localizaciones de las biopsias se registrará cuidadosamente.

**Documentación de hallazgos colposcópicos (1)**

También se documentarán con detalle los hallazgos del examen colposcópico. La documentación fotográfica es muy valiosa. Para garantizar la atención y el seguimiento adecuados, debe establecerse y conservarse un sistema con el fin de registrar la información de la paciente, los resultados del laboratorio y el plan de tratamiento, así como para rastrear los registros. Los sistemas informatizados modernos satisfacen eficazmente muchas de estas necesidades



### Hallazgos en una zona de transformación anómala.

Aspecto	Causa
<p><b>Anomalías Epiteliales</b></p> <p>Leucoplasias</p> <p>Epitelio Acetoblanco.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Producción anómala de queratina a partir de un proceso inflamatorio, viral o neoplásico.</li> <li>- Engrosamiento del epitelial superficial en respuesta al trauma</li> <li>- Aumento de la densidad celular.</li> <li>- Aglutinación de las proteínas nucleares.</li> <li>- Queratinas intracelulares anómalas.</li> <li>- Deshidratación intracelular.</li> </ul>
<p><b>Anomalías Vasculares.</b></p> <p>Mosaico y punteado.</p> <p>Vasos sanguíneos atípicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Transformación metaplasica anormal</li> <li>-Efecto de proliferación capilar del VPH</li> <li>-Presion intraepitelial creada por el tejido neoplásico.</li> <li>- Factor de la angiogenia tumoral.</li> <li>-Factor de la angiogenia tumoral.</li> </ul>

La base para la toma de decisiones sobre el manejo Colposcópico es el proceso de correlación citológica, Colposcópica- histológica.

Hay 4 diagnósticos Colposcópico básicos: a) Normal, b) enfermedad de bajo grado (VPH/NIC I) c) enfermedad de alto grado (NIC II/NIC III), d) cáncer invasivo. (1)

Se han desarrollado sistema de graduación colposcópica para ofrecer información objetiva, precisa, reproducible y clínicamente significativa de la gravedad de la lesión.

En la actualidad el índice Colposcópico de REID representa el medio más reproducible y clínicamente válido de estandarizar la evaluación de las lesiones cervicales. (1)

<b>Signo</b>	<b>0 punto</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>
Margen	Condilomas exofíticos, lesiones con bordes definidos, acetoblanqueamiento distal a la unión escamo columnar original.	Lesiones con borde regular (circular o semi circular), que muestran bordes lisos y rectos.	Bordes desconchados, enrollados, demarcación interna entre áreas de aspecto Colposcópico diferente.
Color	Color brillante, y áreas de blanqueamiento tenue.	Tono intermedio.	Reflexión pálida con color blanco ostra.
Vasos	Calibre fino, patrones mal formados.	No hay vasos superficiales.	Punteado grueso, definido o mosaico.
Iodina	Lesión marrón caoba, tinción amarillo mostaza en una lesión primaria (según los primeros tres criterios)	Tinción de iodina parcial (patrón vetado)	Tinción amarillo mostaza de una lesión significativa (área acetoblanca puntuación de 3 puntos según los 3 primeros criterios).

Las puntuaciones de:

- 0-2 son predictivas de lesiones de bajo grado.
- 6-8 suelen indicar lesiones de alto grado.
- 3-5 indican áreas de superposición entre lesiones de alto y bajo grado.

La precisión predictiva general del índice supera el 90% después de un periodo de formación corto. El índice Colposcópico permite una concordancia colposcópica-histológica significativamente más precisa.

### **Abordaje de las lesiones pre invasivas de cérvix.**

En 2001, se redactaron las Directrices de consenso de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) para contribuir al tratamiento de las mujeres con anomalías citológicas y en el tratamiento de los precursores del cáncer cervical en parte en respuesta al sistema Bethesda 2001. (63)

### **Tratamiento de las mujeres con CIN 1 precedida por ASC-US, ASC-H o citología de LSIL.**

A las mujeres con un diagnóstico histológico de CIN 1 (que suele implicar remisión previa a colposcopia y biopsia dirigida por colposcopia), precedida por ASC-US, ASCH o citología de LSIL, se las someterá a un seguimiento anual con análisis de

ADN del VPH o con citologías semestrales o anuales. En caso de que el ADN del VPH siga siendo positivo, o si la citología repetida muestra ASC-US o superior se recomienda repetir la colposcopia. Si el análisis del ADN del VPH es negativo, o dos citologías consecutivas muestran resultados negativos, se recomiendan volver a las revisiones de rutina. Si la CIN 1 persiste durante 2 años o más, lo adecuado es el seguimiento o tratamiento continuados. El tratamiento puede ser ablativo o por escisión. Si la colposcopia es poco satisfactoria, la muestra endocervical es positiva para CIN o la paciente ha sido tratada anteriormente, se recomienda un procedimiento diagnóstico por escisión. (63)

### **Tramamiento de las mujeres con CIN 1 precedida por citología de HSIL o AGCNOS**

Las mujeres con un diagnóstico histológico de CIN 1 que ha sido clasificado en la evaluación de citologías anómalas como HSIL (CIN 2-3) o células glandulares atípicas no especificadas (AGC-NOS, atypical glandular cells not otherwise specified) pueden tratarse mediante un procedimiento diagnóstico por escisión o mediante colposcopia y citología semestrales durante 1 año. Estas opciones se ofrecen a mujeres con un hallazgo citológico de AGC-NOS que tengan un examen colposcópico satisfactorio y muestras endocervicales negativas. También puede realizarse una revisión completa de los resultados citológicos, colposcópicos e histológicos, con tratamiento conforme a las directrices para revisar un diagnóstico. Si se opta por una observación prospectiva, se recomienda un procedimiento diagnóstico por escisión si la citología repetida a los 6 o 12 meses informa de HSIL o AGC-NOS. Si la histología de una biopsia dirigida por colposcopia obtenida en un seguimiento prospectivo confirma una CIN de alto grado, se gestionará conforme a las Directrices sin tener en consideración el resultado de la citología. Después de dos resultados consecutivos «negativos para neoplasia intraepitelial o cáncer» en seguimientos prospectivos, la paciente puede volver a las revisiones citológicas rutinarias. Se aplica la misma advertencia en relación con las implicaciones de citologías negativas en el seguimiento de CIN demostradas histológicamente, aunque, en esta situación, se haya incluido colposcopia en el régimen de seguimiento, lo que proporciona una mayor seguridad. Si una CIN 1 va precedida de una citología de HSIL o AGC-NOS y la colposcopia es poco satisfactoria, se recomienda un procedimiento diagnóstico por escisión, excepto en poblaciones especiales, como las mujeres embarazadas pueden volver a las revisiones citológicas rutinarias. Se aplica la misma advertencia en relación con las implicaciones de citologías negativas en el seguimiento de CIN demostradas histológicamente, aunque, en esta situación, se haya incluido colposcopia en el régimen de seguimiento, lo que proporciona una mayor seguridad. Si una CIN 1 va precedida de una citología de HSIL o AGC-NOS y la colposcopia es poco satisfactoria, se recomienda un procedimiento diagnóstico por escisión, excepto en poblaciones especiales, como las mujeres embarazadas. (63)

### **CIN 1 en la adolescencia y el embarazo**

Para adolescentes con CNI 1, se recomienda el seguimiento anual mediante citología. Sólo deberían remitirse a colposcopia aquellas que presenten HSIL o superior a los 12 meses. A los 24 meses, hay que remitir a aquellas con ASC-US o superior. El seguimiento prospectivo mediante análisis del ADN del VPH en este grupo de edad carece de valor, debido a la frecuencia de resultados positivos. (63)

### **Tratamiento de mujeres con CIN 2 o 3**

La heterogeneidad de las lesiones CIN 2 es significativa y las tasas de regresión son más que para la CIN 3. La distinción histológica entre CIN 2 y CIN 3 sigue siendo subjetiva y estos diagnósticos siguen presentándose combinados en las Directrices de consenso 2006 para definir el umbral de tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas. Tanto el procedimiento por escisión como el ablativo son modalidades de tratamiento aceptables para mujeres con una CIN 2 o 3 demostrada histológicamente mediante colposcopia satisfactoria. Se recomienda un procedimiento por escisión en caso de una CIN 2 o 3 residual/recurrente. La ablación es inaceptable para mujeres con un diagnóstico histológico de CIN 2 o 3 y colposcopia poco satisfactoria. El seguimiento citológico y colposcópico de CIN 2 o 3 es inaceptable, salvo en circunstancias específicas. (63)

Las opciones de seguimiento postratamiento aceptables incluyen la citología semestral como método único, la citología y la colposcopia semestrales combinadas y el análisis del ADN del VPH a los 6 a 12 meses. Si el análisis del ADN del VPH es positivo, o si la citología repetida muestra ASC-US o superior, situaciones muy comunes especialmente en un examen postratamiento semestral, se recomienda la remisión a colposcopia y la obtención de muestras endocervicales. Si el análisis del ADN del VPH es negativo, o si dos citologías postratamiento consecutivas presentan resultados «negativos para lesión intraepitelial o cáncer», se recomiendan revisiones rutinarias durante, al menos, 20 años, que deberían ser anuales durante los primeros 5 años, como mínimo. Hay que enfatizar la capacidad de un análisis del ADN del VPH como predictor de normalidad tras un tratamiento de CIN 2 o 3. (63)

Si se informa histológicamente de CIN 2 o 3 en los márgenes de una muestra extirpada o de una muestra endocervical obtenida inmediatamente después del procedimiento, es preferible un seguimiento citológico a los 4-6 meses con muestra endocervical. El papel de la colposcopia en esta opción de seguimiento no se define claramente en las Directrices. En la práctica, se realizarán citología y colposcopia en la mayoría de los entornos clínicos. Es aceptable repetir el procedimiento de diagnóstico por escisión. Las Directrices contemplan la histerectomía en caso de que no sea posible repetir el procedimiento diagnóstico por escisión, aunque es necesario extremar las precauciones para excluir un cáncer invasivo oculto dentro del canal endocervical antes de la histerectomía.

Para mujeres con una CIN 2 o 3 residual/recurrente demostrada histológicamente, las Directrices permiten repetir el procedimiento de escisión o practicar una histerectomía. Si no fuese posible repetir el procedimiento de escisión, la práctica

es realizar una histerectomía radical modificada. La muestra se evalúa intraoperatoriamente, si fuese necesario por sección congelada, para determinar si hay necesidad de linfadenectomía. (63)

### **CIN 2 o 3 en la adolescencia y el embarazo**

Para adolescentes con un diagnóstico histológico de una CIN 2 o 3 no especificada, las directrices indican que es aceptable el tratamiento, o bien la observación semestral mediante citología y colposcopia durante un máximo de 24 meses, siempre que la colposcopia sea satisfactoria. Teniendo en cuenta la subjetividad de esta distinción histológica, se prefiere la observación para un diagnóstico de sólo CIN 2, si bien el tratamiento también es aceptable. Se recomienda el tratamiento para un diagnóstico histológico especificado de una CIN 3, o en el caso de que la colposcopia no sea satisfactoria. Aunque el cáncer cervical invasivo es muy poco frecuente en este grupo de edad, el seguimiento prospectivo de un diagnóstico histológico de CIN 2 o 3 no especificada en mujeres jóvenes debería limitarse a aquellas con probabilidad de cumplir las recomendaciones. Tras dos resultados consecutivos «negativos para lesión intraepitelial o cáncer», que impliquen citología y colposcopia negativas con exámenes colposcópicos satisfactorios, estas adolescentes y mujeres jóvenes pueden volver a las revisiones citológicas rutinarias. Se le recomendará un intervalo anual entre revisiones.

Se recomienda tratamiento si se diagnostica una CIN 3 histológicamente o si la CIN 2 o la CIN 3 persisten durante 24 meses. (63)

### **Tratamiento de mujeres con adenocarcinoma cervical in situ (AIS)**

La histerectomía sigue siendo la recomendación preferida para mujeres con un diagnóstico histológico de AIS en una muestra obtenida por procedimiento diagnóstico mediante escisión. Un diagnóstico histológico de AIS a partir de una biopsia con sacabocados o un diagnóstico citológico de AIS no son suficiente para justificar un histerectomía sin un procedimiento diagnóstico mediante escisión. La dificultad para definir los límites colposcópicos de las lesiones AIS, la extensión frecuente de la enfermedad al interior del canal endocervical y la presencia de «lesiones salteadas multifocales» (es decir, lesiones que no son contiguas) comprometen los procedimientos de escisión conservadores.(63)

Que los márgenes de una muestra de escisión sean negativos no significa que la lesión se haya extirpado por completo. Si se desea mantener la fertilidad, resulta aceptable el tratamiento de escisión conservador. El índice global de fracaso de la escisión es inferior al 10 %. El estado de los márgenes es un indicador pronóstico clínico útil de la enfermedad residual, como lo es la muestra endocervical en el momento de la escisión. (63)

Si se realiza un procedimiento de escisión conservador y los márgenes están afectados, o la muestra endocervical obtenida en el momento de la extirpación muestra AIS o CIN, se recomienda la reescisión. Es aceptable la realización de una nueva evaluación a los seis meses utilizando una combinación de citología, colposcopia, análisis del ADN del VPH y muestras endocervicales. Se recomienda

el seguimiento a largo plazo de las mujeres que no se sometan a histerectomía para AIS. (63)

Reglas de clasificación para el tratamiento ablativo en caso de NIC
1- Visualización de la nueva unión escamo columnar completa.
2- Ausencia de signos colposcópicos de alerta de cáncer invasivo.
3- Ausencia de pruebas citológicas e histológicas de cáncer invasivo.
4- Concordancia entre la citología, colposcopia y biopsia.
5- Ninguna prueba de enfermedad de alto grado en el raspado endocervical.
6- Ausencia de sospecha citológica o histológica de neoplasia glandular de alto grado.

### **Modalidades de tratamiento de las lesiones pre invasivas:**

Las modalidades de tratamiento para la enfermedad cervical preinvasiva son los procedimientos ablativos (que incluyen la criocirugía, la diatermia para electrocoagulación y el láser de CO<sub>2</sub>) y los procedimientos por escisión (incluidas la LEEP, la conización cervical (escisión), la extirpación mediante láser de CO<sub>2</sub> y la histerectomía). (63)

En la Base de datos Cochrane de revisión sistemática 2003, se examinaron las modalidades de tratamiento quirúrgico de la neoplasia cervical intraepitelial (395). La evidencia de 28 ensayos controlados aleatorizados sugirió que hay una técnica mucho mejor que las demás para extirpar una CIN. La crioterapia es un tratamiento efectivo de LSIL, pero no de HSIL. (63)

### **Criocirugía**

La criocirugía es una opción terapéutica sencilla, efectiva, económica y relativamente fácil para el tratamiento de pacientes seleccionadas con una CIN. La criocirugía cervical, que se utilizó por primera vez en 1968, implica la destrucción de la lesión por crionecrosis, incluida toda la zona de transformación. La hipotermia se produce por la evaporación de refrigerantes líquidos. Se permite la expansión de un pequeño chorro de óxido nitroso (N<sub>2</sub>O) comprimido, que forma una bola helada en la superficie de una sonda metálica colocada en contacto con la superficie de los tejidos que se desea congelar. La cristalización del agua intracelular provoca la muerte celular.

Las puntas de criosonda más apropiadas son los miniconos de 19 mm y de 25mm. Se usa un gel hidrosoluble para revestir la punta de la sonda antes del procedimiento. Las temperaturas alcanzadas por la punta de la sonda son de -65 °C a -85 °C con N<sub>2</sub>O. La muerte celular se produce entre -20 °C y -30 °C. La zona mortal durante la criocirugía empieza a 2 mm proximales al margen de la bola helada, con una temperatura en el margen de la bola helada igual a 0 °C. Para garantizar una profundidad de congelación de 5 mm, se requiere una extensión lateral total de congelación de 7mm Para la criocirugía cervical, la sonda ha de cubrir la lesión y la zona de transformación completa.

Si la zona de transformación es grande, se requieren tratamientos de solapamiento sucesivos, lo que incrementa la duración e incomodidad del



procedimiento. Por tanto, la criocirugía se utiliza principalmente para lesiones ectocervicales más pequeñas. Suele utilizarse para lesiones de bajo grado (LGL) sin extensión al interior del canal endocervical. (63)

**Técnica** El procedimiento se realiza bajo supervisión colposcópica sin anestesia. La medicación profiláctica previa con antiinflamatorios no esteroideos de 30 min a 60 min antes del procedimiento reduce el dolor y los calambres asociados a la liberación de prostaglandina de las células agonizantes. El procedimiento no debe realizarse ni durante el embarazo ni durante el período menstrual. El procedimiento se lleva a cabo del siguiente modo: (63)

1. Se expone el cuello del útero utilizando un espéculo y se realiza una cuidadosa colposcopia para comprobar la topografía de la lesión y para garantizar el cumplimiento de las normas de clasificación.
2. Se escoge la crio punta tibia que se adapta mejor a la topografía del cuello uterino y se aplica una fina capa de gel hidrosoluble a la punta.
3. Se coloca la crio punta a temperatura ambiente en el cuello del útero, con cuidado de cubrir toda la lesión y la zona de transformación. La sonda debe estar separada de las paredes vaginales. El procedimiento comienza al activar el disparador de la crio pistola. Si la sonda toca la vagina, se detiene el tratamiento y se reinicia el nuevo.
4. La cristalización empieza en la parte trasera de la sonda y continúa hasta que se observa que la bola helada alcanza una extensión de 7 mm alrededor del borde de la sonda. Esta señal visual es el indicador de la profundidad de la congelación (aproximadamente 5 mm) y sirve para determinar la duración del procedimiento.
5. A continuación, la sonda se descongela completamente y se retira del cuello del útero. Suele usarse una técnica de congelación-descongelación-congelación. Esta técnica fue propuesta por Creasman et al. Para reducir la tasa de fracaso del 29 % al 7 %, aunque otros han informado de resultados semejantes con una sola congelación. No se inicia la segunda congelación hasta que se observa claramente la descongelación de los tejidos después del tratamiento inicial.

Las pacientes experimentan un flujo aguado, maloliente y sanguinolento durante las 2 a 3 semanas posteriores al procedimiento. Esto puede reducirse mediante el desbridamiento del tejido necrótico ampolloso con un fórceps anular y gasa 48 h después del procedimiento. La paciente debe abstenerse de mantener relaciones sexuales y usar tampones durante las 4 semanas siguientes al procedimiento. (63)

Se ha informado de tasas de curación primaria por encima del 90 % con el tratamiento crio quirúrgico de las lesiones CIN. Cuanto más grande es la lesión, más baja es la tasa de curación primaria. La criocirugía para lesiones ectocervicales grandes que cubren el ectocérvix se asocia a tasas de fracaso de hasta el 42 %. La afectación glandular endocervical eleva la tasa de fracaso del 9 % al 27 %. También se ha informado de que las tasas de curación disminuyen a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, concretamente un 94 % para la CIN 1, un 93 % para la CIN 2 y un 84 % para la CIN 3. Esto podría reflejar en

parte el incremento de tamaño de las HGL, que suelen ocupar con frecuencia dos o más cuadrantes del cuello del útero. (63)

### **Procedimiento de extirpación electro quirúrgica con asa.**

Para minimizar el riesgo de no descubrir cáncer invasivo temprano y neoplasia glandular de alto grado en el momento de la clasificación colposcópica, la LEEP de la zona de transformación se ha convertido en una opción terapéutica valiosa ampliamente utilizada. El equipo es relativamente económico, y la habilidad quirúrgica necesaria se adquiere con facilidad. El procedimiento combina las ventajas de los procedimientos ablativos conservadores en cuanto a preservación del tejido cervical con la seguridad de la evaluación histológica de la lesión completa.

Cartier desarrolló originalmente un método electro quirúrgico para el tratamiento de CIN utilizando asas de alambre fino, rectangulares, de 5 mm, para la obtención de muestras y el tratamiento del cuello uterino, extrayendo el epitelio y el estroma subyacente en múltiples tiras de 5mm El proceso era lento y el daño térmico del borde de las tiras comprometía la muestra con frecuencia.

Prendiville et al. Presentaron electrodos de asa más grandes, de 1 cm a 2 cm de ancho y de 0,7 cm a 1,5 cm de profundidad, para la extirpación de la zona de transformación completa, generalmente en un solo paso. La combinación de asas de alambre muy delgado y modernos generadores electro quirúrgicos capaces de emitir potencias elevadas ha permitido realizar cortes electro quirúrgicos con escaso daño térmico asociado. (63)

### **La técnica para la extirpación electro quirúrgica de asa es la siguiente: (63)**

1. Se visualiza el cuello del útero utilizando un espéculo, revestido de plástico o nilón no conductor, con succión conectada. En pacientes que hayan sido madres, es conveniente mejorar el acceso al cuello uterino mediante un retractor de paredes laterales vaginales no conductor, para minimizar el riesgo de una lesión accidental de las paredes laterales de la vagina.
2. Se evalúa colposcópicamente el cuello del útero para determinar la distribución de la lesión y de la zona de transformación. Se elige el tamaño de asa adecuado. La solución de Lugol ayuda a delimitar el margen externo de la extirpación. El procedimiento se realiza bajo control colposcópico.
3. Se infiltra el cuello del útero con 4-6 ml de anestésico local (lidocaína del 1-2 % con epinefrina) utilizando una jeringuilla dental con una aguja de calibre 27. El anestésico local se inyecta a modo de infiltración subepitelial lenta en las posiciones 3, 6, 9 y 12 del reloj, después de haber observado los posibles efectos secundarios con una dosis de prueba de 1 ml.
4. Se conecta una almohadilla de conexión a tierra al muslo de la paciente, con cuidado de asegurar la adherencia apropiada.
5. El generador electro quirúrgico se ajusta a una potencia adecuada al tamaño del asa escogida para el procedimiento, generalmente de 35-55 W de corriente combinada o de corte puro.
6. Se conecta la succión al espéculo.



**7.** Se extirpa la muestra activando el generador con un pedal o un interruptor manual con el asa a 2 mm del tejido. El asa avanza perpendicularmente por el cuello del útero desde 2 mm a 3 mm laterales a la lesión y de la zona de transformación a una profundidad de 5 mm a 7 mm, y se arrastra a través del cuello uterino hasta 2 mm laterales del lado opuesto de la zona de transformación. La muestra extirpada suele tener generalmente forma de cúpula, de 5 mm a 6 mm de profundidad en los márgenes laterales, y de 7 mm a 10 mm de profundidad en el centro. Las lesiones más grandes requieren más de una pasada con el electrodo. Se extirpa primero la porción central de la lesión, y después, en pasos adicionales, el tejido restante de la lesión.

El tejido más periférico de una CIN puede destruirse con el electrodo de bola, siempre que se realice una biopsia dirigida y se cumplan las normas de clasificación para ablación.

**8.** La base del cráter se fulgura levemente con el electrodo de bola de 5coagulaciones. Con esto, pretende detenerse el sangrado sin quemar el tejido del cráter, lo que desvitalizaría un volumen significativo de tejido y aumentaría el riesgo de sangrado e infección postoperatorios.

**9.** Si no se ha realizado ya previamente, debería realizarse un raspado Endocervical, una toma de muestras o una biopsia en forma de «sombrero vaquero» («cowboy-hat»).

**10.** Se aplica solución de Monsel al cuello del útero para mantener la hemostasia. Las complicaciones son mínimas, en comparación a las asociadas a los procedimientos con láser de CO<sub>2</sub>. Se produce sangrado postoperatorio en el 2 % al 5 % de las pacientes. La infección postoperatoria es poco frecuente. La estenosis cervical y la incompetencia cervical clínicamente importantes son complicaciones poco frecuentes, pero la paciente ha de ser consciente de la posibilidad de dichas secuelas adversas para la reproducción. Las tasas de curación son comparables a las logradas con procedimientos de láser de CO y con conización fría, a menudo por encima del 95%. (63)

La extirpación con asa electro quirúrgica ofrece varias ventajas sobre la ablación mediante láser de CO<sub>2</sub>. El procedimiento es más rápido y fácil. Sin embargo, la facilidad de uso conlleva un riesgo asociado de utilización excesiva. La aceptación por parte de la paciente es mayor, y se reduce el dolor intraoperatorio. La presentación de la muestra completa para su estudio histológico aumenta la probabilidad que detectar un cáncer insospechado y no extirpado. En muchos estudios amplios sobre las técnicas de LEEP, la tasa de cáncer invasivo y de enfermedad glandular de alto grado insospechados ha sido del 1 % al 2 %.

Otra ventaja potencial de la LEEP es la capacidad de «observar y tratar» en una sola visita. Sin embargo, el estudio histológico de muestras extirpadas con asa siguiendo la estrategia «observar y tratar» no reveló enfermedad en un 5 % a 40 % de muestras, especialmente en mujeres jóvenes remitidas por anomalías citológicas secundarias. (63)

### **Ablación mediante láser de dióxido de carbono de la zona de transformación**

El láser de CO<sub>2</sub> es la elección ideal para vaporizar volúmenes de tejido claramente definidos a una profundidad determinada con precisión.

Para lograr vaporización óptima con un daño térmico lateral mínimo, el láser de CO<sub>2</sub> debe utilizarse con la potencia máxima con la que el cirujano se sienta cómodo. El mínimo es de 25 W, pero lo ideal sería usar más de 60 W. El uso cauteloso de potencias bajas es uno de los errores más comunes de la cirugía con láser de CO<sub>2</sub>, ya que causan daño la mayoría de los ginecólogos que tratan lesiones cervicales preinvasivas con láser de CO<sub>2</sub> tiene acceso a un láser que proporciona 50 W de potencia máxima o menos. Así pues, es mejor usar el láser «en modo continuo» para la ablación de las lesiones cervicales. Sin embargo, además de utilizar la mayor potencia de salida controlable, puede minimizarse más aún la conducción térmica eligiendo «super pulso rápido» como modo temporal. La principal ventaja de los láseres de mayor potencia es que alcanzan una potencia media más elevada en los ajustes de super pulso rápido. Esto ofrece una ventaja clara en situaciones en las que el control del daño térmico es fundamental, como en pacientes expuestas a dietilestilbestrol, mujeres en fase de amamantamiento, posmenopáusicas o post- irradiadas. Para procedimientos ablativos de la zona de transformación, la densidad de potencia media ha de mantenerse entre 750 W/cm<sup>2</sup> y 2000 W/cm<sup>2</sup> (64).

### **Secuelas de los procedimientos de tratamiento conservadores**

Las pacientes pueden experimentar un flujo vaginal durante unas 3 semanas tras el procedimiento. La infección es poco frecuente, pero la persistencia de un flujo desagradable o el desarrollo de dolor pélvico postoperatorio justifican la valoración. Es posible que se produzca un sangrado menor en las primeras 2 semanas después de la operación, pero suele desaparecer enseguida. Si el sangrado fuese más fuerte o no se calmase rápidamente, ha de examinarse a la paciente y garantizar la hemostasia utilizando solución de Monsel. En pocas ocasiones es necesaria sutura para asegurar la hemostasia en presencia de un sangrado secundario. La paciente ha de abstenerse de usar tampones, llevar a cabo lavados vaginales y tener relaciones sexuales vaginales durante las 3 o 4 semanas siguientes a la cirugía. (64)

La citología y la colposcopia se repetirán 6 y 12 meses después del tratamiento. Si estas evaluaciones son normales, la paciente puede volver a las revisiones anuales, especialmente si el análisis del ADN del VPH de alto riesgo es negativo. Una proporción significativa de pacientes continúa mostrando anomalías menores en las citologías durante los primeros 12 meses después de tratamiento, lo que refleja cambios reparadores o expresión continuada de cambios inducidos por el VPH mínimamente desarrollados. Estas pacientes casi nunca necesitan tratamiento adicional. (64)

### **Conización cervical por escisión (63)**

La conización por escisión realizada con un escalpelo, denominada a veces conización fría, ha sido tradicionalmente la respuesta estándar a las anomalías

citológicas y sigue siendo una opción terapéutica importante en el tratamiento de la CIN. Es tanto diagnóstica como terapéutica. La geometría de la conización ha de adaptarse al tamaño y a la forma de la lesión, así como a la geometría del cuello del útero. El procedimiento se realiza de la siguiente manera:

1. Se realiza un examen colposcópico cuidadoso para delimitar los márgenes laterales de la lesión y de la zona de transformación. La solución de Lugol ayuda a esta delimitación.
2. Se colocan suturas laterales en las posiciones horarias 3 y 9 del cuello del útero para proporcionar tracción y hemostasia.
3. El cuello del útero se infiltra con un fármaco vasoespástico para reducir el sangrado intraoperatorio.
4. Se sondea el canal endocervical para guiar la dirección y la profundidad de la extirpación.
5. La muestra se extirpa con una hoja de escalpelo número 11, preferiblemente de forma cilíndrica.
6. La muestra extirpada se marca en la posición 12 utilizando sutura, para permitir la adecuada orientación del patólogo.
7. Se realiza un raspado fraccionario (o biopsia) del canal endocervical y del endometrio para excluir enfermedad escamosa o glandular residual del canal endocervical superior o enfermedad del endometrio.
8. Al terminar el procedimiento, se cauteriza la base del lecho quirúrgico para asegurar o mantener la hemostasia, o bien se realizan suturas hemostáticas.

Las suturas tradicionales de Sturmdorf no son adecuadas, ya que hay riesgo de ocultar la enfermedad residual. Si el sangrado persiste, se realiza una sutura sencilla en U anterior y posteriormente.

La conización cervical alcanza tasas de curación de más del 95 % para las CIN de alto grado. El riesgo de estenosis cervical e incompetencia cervical es más alto en el caso de conización cervical realizada con escalpelo que en caso de utilizar láser de CO<sub>2</sub> y conización por escisión electro quirúrgico. Esto se debe, en parte, al hecho de que la conización cervical realizada con escalpelo se ha utilizado tradicionalmente para las lesiones más graves, cuando no se descarta cáncer invasivo o cuando la colposcopia ha sido poco satisfactoria, a menudo con extensión significativa de la enfermedad al interior del canal endocervical.

### **Histerectomía (63)**

Rara vez se indica la histerectomía en el tratamiento primario de la CIN. La indicación más común se produce en caso de coexistencia de una afección ginecológica que justifique la histerectomía. Estas afecciones incluyen el sangrado uterino disfuncional, los fibromas, el prolapso útero-vaginal o la petición de esterilización por parte de la paciente.

Antes de cualquier histerectomía, es importante realizar una evaluación Colposcópica. Si no se observan la lesión y la zona de transformación completas, si hay sospecha citológica, colposcópica o histológica de cáncer invasivo, si la muestra endocervical es positiva para neoplasia de alto grado, o si hay alguna prueba de neoplasia glandular de alto grado, ha de realizarse una conización por escisión para descartar cáncer invasivo antes de realizar la histerectomía.

## DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo de corte transversal en la consulta de lesiones tempranas servicio de ginecología del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de Enero del 2014 a Diciembre del 2015

Universo conformado 4800 pacientes que se realizan Papanicolaou en la clínica de lesiones tempranas en la que se atiende Patología Cervical.

La muestra conformado por 356 pacientes con lesiones pre invasivas del cérvix.

Fórmula utilizada para la selección de la muestra

$$N = \frac{K^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + K^2 * p * q}$$

N= Es el tamaño del universo. (4800)

k= Es una constante que depende del nivel de confianza que asignemos. (95%)

p= es la proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio. (0.5)

e= error muestral (5)

q= es la proporción de individuos que no poseen la característica. (0.5)

n= Es el tamaño de la muestra (número de encuestas que vamos a hacer).

### **Criterio de Inclusión:**

Pacientes que cumplieron tratamiento y se les dio seguimiento en el periodo de estudio.

Expediente Clínico del Hospital Alemán Nicaragüense con información completa.

Pacientes a las que se les realizo colposcopia y biopsia de cérvix con resultado en el expediente.

### **Criterios de Exclusión:**

Pacientes que hayan recibido tratamiento por patología cervical previa.

Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

### **Recolección de la información:**

Se realizó por medio de una ficha de recolección de datos previamente elaborada la cual se llenó por el autor del estudio.

**Procesamiento de la información:** Los datos recolectados se procesaran mediante el paquete estadístico con el cual se realizó el cruce de variables presentándose en forma de frecuencias y/o porcentajes, cuadros y gráficos.

## Variables

1. Edad
2. Escolaridad
3. Procedencia
4. Ocupación
5. Religión
6. Paridad
7. Inicio de la vida sexual activa.
8. Hábito de fumar
9. Uso de Anticonceptivos Hormonales
10. Número de compañeros sexuales.
11. Antecedentes de enfermedad de transmisión sexual.
12. Papanicolaou control.
13. Papanicolaou confirmatorio.
14. Colposcopia
15. Cono Biopsia
16. Evolución de las pacientes con lesiones pre invasivas
17. Tratamiento

## Cruce de variables

- Edad /IVSA/ Escolaridad / Procedencia.
- Edad / parejas sexuales / Paridad
- Anticonceptivos Orales/ITS/Tabaquismo
- LIE B-G/LIE-AG/ VPH
- Evolución de la paciente/VPH
- Evolución de la paciente/NIC I
- Evolución de la paciente/NIC II
- Evolución de la paciente/NIC III

<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>
Edad	Tiempo en años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Años registrados en el expediente clínico	Menor de 19 años 20 a 35 años + 35 años
Escolaridad	Formación académica alcanzada	Preparación académica alcanzada	Primaria Secundaria Universitaria Profesional
Procedencia	Región geográfica de origen	Sitio de origen en expediente clínico	Rural Urbana
Ocupación	Profesión que desempeña el paciente	Actividad laboral	Ama de casa Asistente del hogar. Profesional Otra
Religión	Creencias afines a la paciente	Religión que profesa	Católica No evangélica No profesa
Paridad	Número de partos hasta el momento del diagnóstico	Total de partos	Nulípara Multípara
Inicio de vida sexual activa	Inicio de la primera relación sexual	Edad en años	Menor de 19 años 20 a 35 años + 35 años
<i>Fumado</i>	Adicción al tabaco abuso en el consumo	Tabaquismo en los antecedentes personales no patológicos	Si No

<i>Uso de anticonceptivos</i>	Uso de métodos de planificación familiar	Uso del método reflejado en el expediente clínico	Si No
<i>Numero de compañeros sexuales</i>	Compañeros sexuales que a tenido la paciente	Numero de compañeros sexuales	1 2 a 3 + de 3
<i>Antecedentes de ITS</i>	Patología de transmisión al momento o previo al diagnóstico de una lesión pre invasiva de cérvix	Referida en expediente clínico	Condiloma VPH Cérvico-vaginitis Ninguna
<i>Papanicolaou de control</i>	Estudio citológico de rutina y seguimiento realizadas a las pacientes	Hallazgos citológicos	ASCUS ASC ASGUS LIEBG LIAG
<i>Colposcopia</i>	Utilizada para detectar y tratar lesiones pre invasivas de cérvix	Hallazgo Colposcópico	Normal Anormal Insatisfactoria
<i>Biopsia</i>	Estudio microscópico para analizar la naturaleza benigna o maligna de un fragmento de cérvix	Resultado patológico	Lesión de Alto grado Lesión de bajo grado
<i>PAP confirmatorio</i>	Estudio citológico Que determina la presencia de células anormales	Hallazgo citológico	ASC-H ASGUS LIEBG LIAG

Tratamiento	Intervención médica o quirúrgica realizada en el paciente como resultado de anomalía en la biopsia	Terapéutica médica o quirúrgica empleada	Observación Seguimiento citológico Crioterapia Asa Térmica Histerectomía abdominal
<i>Evolución de las pacientes con lesión pre invasiva</i>	Comportamiento de la lesión pre invasiva medida en meses o en años	Control citológico subsecuente	Recidiva en: 3 meses 6 meses 1 año 2 años



## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Se estudió a 356 pacientes de forma retrospectiva y se les dio seguimiento por dos años tomando en cuenta la prevalencia del VPH así como los diferentes factores de riesgo asociados ya establecidos en la literatura ginecológica.

Sobre las características socio demográficas se encontró en nuestro estudio que hay una marcada prevalencia de las lesiones Premalignas en la población Joven de 20-35(51.96%) seguida por el grupo de mayor de 35(30.33%) uno de las causas más relevantes es que la mayoría de las paciente que se realiza Papanicolaou en nuestra consulta son mayores de 20 años, las adolescentes tienen una menor tiempo para desaparecer y limitar el VPH por sus características inmunológicas como rango la edad corresponde al periodo reproductivo de la mujer el inicio, de su vida sexual y la exposición a las diferentes patologías genitales (1,13)

En relación se realizó un estudio en RAAS Nicaragua, por *Omier, D. y Taylor, E. en el año 1992 Corn Island y Laguna de Perlas*, Título: Relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical. Concluyeron: el grupo de mayor afectación encontrado fue el de 30 a 45 años. (10,65)

En relación a la escolaridad el 57.58 % tenían educación secundaria, representando en solo el 17.69% el nivel de educación superior, conocemos que un bajo nivel socioeconómico es factor para la patología cervical más propensas a la promiscuidad sexual por ende al VPH todo esto con el inicio temprano de las relaciones sexuales. De acuerdo al lugar de origen el 76.40% de procedencia urbana y el 57.58% de religión no católica todo esto relacionado con el acceso a las unidades de salud por parte de la población rural donde el acceso es menos frecuentes esto por la posición geográfica y su nivel sociocultural(1,12)

En relación a los compañeros sexuales se determinó que el 48.32% que corresponde a 172 pacientes tenían de 1-2 parejas y el 30.61% para 106 pacientes habían tenido más de tres parejas sexuales a mayor número mayor riesgo de ITS incluido el VPH esto llevara al desarrollo de lesiones pre invasivas de cérvix esto resultados se relacionan por lo encontrado por Zeledón Contreras en un estudio realizado en el año 2007, otro estudio reporta datos similares a este realizado en el año 1996, *Castillo y López* estudiaron los factores asociados a neoplasia intraepitelial cervical, en dos unidades de atención primaria en Granada, de 30 mujeres estudiadas el 10% tenían entre 15-19 años, el 81% procedencia urbana, 50% de nivel secundaria, 58% inició vida sexual activa entre los 15 y 19 años y el 30% tenían dos compañeros sexuales.(12,13,66)

Encontramos que el 71.9% de las mujeres iniciaron su vida sexual activa antes de los 20 años en el desarrollo de patología cervical esto es una variable muy importante ya que el riesgo de lesión pre invasiva de cérvix aumenta hasta 26 veces en mujeres que inician vida sexual en el primer año después de la

menarquía hay estudios que muestran datos similar a estos como el de Miguel Sardey, Ysis M y Col año 2009. (12,68)

En lo relacionado con la paridad encontramos que el 70.50% corresponde a múltiparas los cambios hormonales como el estado de inmunosupresión fisiológica del embarazo y traumas cervicales durante el parto pueden influir en las lesiones cervicales con respecto al tabaquismo solo el 24.71% tenían hábito de fumar a pesar de esto estos pacientes desarrollaron lesiones pre invasivas de cérvix esto revelado por biopsia el tabaquismo es un factor de riesgo para patología cervical debido a los múgatenos como la nicotina, alquitrán los cuales transforman las células cervicales además de la disminución de la células de Langerhans presentadoras de antígeno. En nuestro estudio no hubo relación significativa entre fumado y presencia de lesiones pre invasivas del cérvix. (42, 43,45 ,50)

El uso de Anticonceptivos Hormonales que determinamos en nuestro estudio represento el 63.48%, en la literatura se describe la relación que hay entre el uso de estos y la alteración del moco cervical lo que predispone a infecciones y por ende a lesiones pre malignas de cérvix (1,36)).

En cuanto a las ITS, 61.79 % presentan VPH o condiloma ya está descrito a nivel internacional, la correlación de la infección por el VPH de alto riesgo y el desarrollo de las lesiones pre invasivas del cérvix y cáncer de cérvix alrededor del 99.7%. En nuestro estudio el VPH estuvo asociado a lesiones de alto y bajo grado en un 92.62% detectadas por biopsia y más frecuente en la edad de 20-35 (51.97%) lo que está en relación a la literatura ya que una de la cuatro principales fases para el desarrollo de una lesión cancerosa es la infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación por una o más tipos carcinógenos del VPH. (1,45)

En nuestro estudio se seleccionaron a las paciente que tenían un Papanicolaou confirmatorio de lesión Premalignas al 100% de las mismas se les realizo colposcopia el 3.33% tuvo un reporte normal a las cuales se les realizo seguimiento citológico, Un 96.62% reporto hallazgos anormales en la colposcopia y se le realizo biopsia, acorde al flujograma establecido internacionalmente para el manejo de lesiones Premalignas. (12,46, 60)

En el estudio se encontró en reportes por biopsia que el 7.26% de las lesiones reportadas correspondían a VPH, 61.04% a NIC I, el 18.31% son NIC II y un 11.91% NIC III, lo cual se corresponde a lo que la literatura menciona la edad mayormente afectada es de 20- a 35 años y las lesiones intraepiteliales de alto grado son más frecuentes en las mujeres mayores de 35 ya que el tiempo modal desde una infección por VPH has un NIC III es de 7 a 15 años.(7,8,10)

En relación al tratamiento encontramos que a las pacientes con VPH sin lesión intraepitelial (7.26%) solamente se les dio seguimiento citológico esto acorde a la literatura y protocolos nacionales, estas mismas pacientes en sus dos controles

citológicos posteriores presentaron aclaramiento ya que sus citologías fueron negativas en un 100%.(1,12)

Encontramos que a todas las pacientes que se les diagnosticó NIC I (61.04%) se les realizó crioterapia esto acorde con la última actualización del manejo de lesiones pre malignas del Dr. Remi Catabelli avalado por La UNAN y el protocolo nacional para el manejo de prevención y tratamiento de cáncer cervicouterino que debe considerarse Crioterapia lesiones de bajo grado como NIC I cuando las condiciones socio demográficas y el nivel cultural de las pacientes no nos permitan darle un adecuado seguimiento, sin embargo es importante tener presente que a las lesiones de bajo grado se les puede manejar con seguimiento citológico y de presentar persistencia o progresión en los próximos 12 meses realizar crioterapia o escisión excepto en las mujeres embarazadas, por el mayor riesgo de abortos , partos pretérminos y riesgo de pérdida de la gestación(1,59,68)

Teniendo en cuenta el diagnóstico histológico de lesión de alto grado encontramos que presenta el 30.22% de nuestras pacientes diagnosticadas con lesiones Premalignas al 100% de las mismas se les realizó tratamiento por escisión (extirpación electro quirúrgica con ASA LEEP) la cual se ha convertido en los últimos años en una opción terapéutica ampliamente utilizada para minimizar el riesgo de no descubrir cáncer invasivo temprano y neoplasia glandular de alto grado, además el equipo es de bajo costo, es un procedimiento conservador y da seguridad de evaluación histológica completa.(1,60)

Encontramos que un 3.17% de las pacientes con NIC II por biopsia presentaron una lesión persistente, a las que se les realizó nuevamente extirpación electro quirúrgica con ASA reportando en su citología posterior negativa. (1,64)

El 98.07% de las pacientes tratadas con LEEP respondieron adecuadamente con citologías posteriores al tratamiento negativas. (64)

## CONCLUSIONES

1. Las pacientes en estudio son mujeres jóvenes de 19 a 35 años, se encuentran en edad reproductiva, amas de casa, con educación secundaria y primaria, de religión católica y de procedencia urbana.
2. Entre los factores asociados de las pacientes estudiadas se encontró que el nivel de escolaridad baja, inicio de vida sexual a temprana edad, menarquía temprana, más de un de compañero sexual, el uso de anticonceptivos hormonales, la multiparidad, las infecciones de transmisión sexual como VPH-condiloma fueron los más frecuentes.
3. Como método de tamizaje se utilizó el PAP y de diagnóstico la biopsia cervical, encontrando que las lesiones más frecuentes son las de bajo grado, seguidas por las de alto grado, y una prevalencia del VPH en ambas.
4. Las lesiones de bajo grado VPH se les dio seguimiento citológico evolucionaron con regresión espontánea, las lesiones NIC I fueron tratadas con crioterapia, las lesiones de alto grado (NIC II y NIC III) el tratamiento de elección ASA Térmica.

## RECOMENDACIONES

1- Realizar educación sobre la importancia de la toma de Papanicolaou a través de medios: radiales visuales y escritos por parte del ministerio de salud.

2- Implementar la toma de PAP al 80% de las mujeres sexualmente activas.

3- Implementar el TEST de autotoma de VPH para aquellas pacientes que no acuden a ninguna unidad de salud para así aumentar la captación y disminuir la morbimortalidad.

4- Implementar la aplicación de la vacuna contra el VPH a todas las adolescentes a partir de los 10 años.

5-Crear clínicas de manejo de patología cervical con horarios flexibles sin previa cita aumentar la captación y el manejo oportuno de las lesiones pre malignas en las diferentes unidades de salud.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Jonathan S. Berek, Neville F. Hacker. *Oncología Ginecológica de Berek y Hacker*, 5ta edición. Philadelphia USA; editorial Lippincott Williams y Wilkins, 2010.
- 2- J. Gonzalez-Merlo, J. Gonzalez Bosquet, E. Gonzalez Bosquet. *Ginecología* octava edición. Barcelona España; editorial Masson, S.A. 2003.
- 3- Hoffman-Schorge, Schaffer-Halvorson, Bradshaw-Cunningham. *Williams Ginecología* 2da edición sección 5: pag 918-930, Dallas Texas: editorial McGraw Hill Education, 2014.
- 4- Pixley E. Morphology of the fetal and prepubertal cervicovaginal epithelium. In: Jordan JA, Singer A, Eds. *The cervix*. Philadelphia: WB Saunders, 1976:75–87.
- 5- Coppleson M, Pixley E, Reid BL. *Colposcopy: a scientific approach to the cervix uteri in health and disease*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1986.
- 6- Kolstad P, Staff A. *Atlas of colposcopy*. Baltimore: University Park Press, 1982.
- 7- Coppleson M, Reid BL. Etiology of squamous carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1968; 32:432–436.
- 8- Coppleson M, Reid BL. Interpretation of changes of the uterine cervix. *Lancet* 1969; 2:216–217.
- 9- Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004; 190:458–467.
- 10- Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res* 2006; 66:1218–1224.
- 11- Brinton LA. Current epidemiologic studies: emerging hypothesis. *Banbury Report* 1986; 21:17–28.
- 12- Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, et al. The natural history of HPV infection and cervical intraepithelial neoplasia among young women in the Guanacaste cohort shortly after initiation of sexual life. *Sex Transm Dis* 2007; 34:494–502

- 13-Edebiri AA. Cervical intraepithelial neoplasia: the role of age at first intercourse in its etiology. *J Reprod Med* 1990; 35: 225–259.
- 14-Smith JS, Lindsay L, Hoots B, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621–632.
- 15-Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J Clin Virol* 2005; 32:S1–S6.
- 16-de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17–27.
- 17-Bernard HU, Chan SY, Delius H. Evolution of papillomaviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186:33–54.
- 18-Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 886–891.
- 19-Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990; 63:1129–1136.
- 20-Paquette RL, Lee YY, Wilczynski SP, Karmakar A, Kizaki M, Miller CW, et al. Mutations of p53 and human papillomavirus infection in cervical carcinoma. *Cancer* 1993; 72:1272–1280.
- 21-McMurray HR, McCance DJ. Human papillomavirus type 16 E6 activates TERT gene transcription through induction of c-myc and release of USF-mediated repression. *J Virol* 2003; 77: 9852–9861.
- 22-Zhang Y, Fan S, Meng Q, et al. BRCA1 interaction with human papillomavirus oncoproteins. *J Biol Chem* 2005; 280: 33165–33177.
- 23-Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papillomavirus-16E-oncoprotein is able to bind the retinoblastoma gene product. *Science* 1989;243:934–937

- 24-Berezutskaya E, Yu B, Morozov A, Raychaudhuri P, Bagchi S. Differential regulation of the pocket domains of the retinoblastoma family proteins by the HPV16 E7 oncoprotein. *Cell Growth Differ* 1997; 8:1277–1286.
- 25-Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22: 5201–5207.
- 26-Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (London)* 2006; 110:525–541.
- 27-Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24(suppl: S52–61.
- 28-Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32:S16–24.
- 29-Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24:S16–22.
- 30-Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucort-Boulch M, Wheeler CM. A 2-year prospective study of HPV persistence among women with ASCUS or LSIL cytology. *J Infect Dis* 2007; 195:1582–1589.
- 31-Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006; 20:2337–2344.
- 32-Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1066–1071.
- 33-Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, et al. High-risk HPV typespecific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007; 96:1419–1424.
- 34-Moscicki AB, Ellenberg S, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls: risk factors and differences by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004; 190:37–45.
- 35-Castle PE, Wacholder S, Sherman ME, et al. Absolute risk of a subsequent abnormal pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002;95: 2145–2151



- 36-Sherman ME, Wang SS, Wheeler CM, et al. Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1038–1044.
- 37-Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890–907.
- 38-Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357:1831–1836.
- 39-Richardson H, Kelsall G, Tellier P, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:485–490.
- 40-Greenberg MD, Reid R, Schiffman M, Campion MJ, Precop SL, Berman NR, et al. A prospective study of biopsy-confirmed cervical intraepithelial neoplasia grade I: colposcopic, cytological and virological risk factors for progression. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 1999; 3: 104–109.
- 41-Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst* 2003; 35-40.
- 42-Slattery ML, Robison LM, Schuman KI, French TK, Abbott TM, Overall JC Jr, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 1989; 261:1593–1598.
- 43-Coker AL, Bond SM, Williams A, Gerasimova T, Pirisi L. Active and passive smoking, highrisk papillomavirus and cervical neoplasia. *Cancer Detect Prev* 2002; 26:121–128.
- 44-Yang X, Jin G, Nakao Y, Rahimtula M, Pater MM, Pater A. Malignant transformation of HPV 16-immortalized human endocervical cells by cigarette smoke condensate and characterization of multistage carcinogenesis. *Int J Cancer* 1996; 65:338–344.
- 45-Ho GY, Kadish AS, Burk RD, Basu J, Palan PR, Mikhail M, et al. HPV 16 and cigarette smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*;78:281–285

- 46-Herrero R, Brinton LA, Reeves WC. Sexual behaviour, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high risk population. *Cancer* 1990; 65:380–386.
- 47-Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: genital tract infections, cervical inflammation and antioxidant nutrients-assessing their roles as human papillomavirus cofactors. *J Natl Inst Monogr* 2003; 31:29–34.
- 48-Schneider A, Holtz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987; 40:198–201.
- 49-Rando RF, Lindheim S, Hasty L, Sedlacek TV, Woodland M, Eder C. Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in exfoliated cervical cells during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:50–55
- 50-Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Parity as a risk for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:486–496.
- 51-Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhurst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomised clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107:811–816.
- 52-Schafer A, Friedmann W, Mielke M, Schwartlander B, Bell JA. The increased frequency of cervical dysplasia-neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 593–599?
- 53-Sedjo RL, Papenfuss MR, Craft NE, Giuliano AR. Effect of plasma micronutrients on clearance of oncogenic human papillo-mavirus (HPV) infection (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:319–326.
- 54-Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical populationlevel impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiology* 2002; 13:631–639.
- 55-Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185:251–257.

- 56-Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Durst M, Gissmann L, et al. Efficient selfassembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1–L2 into virus-like particles. *J Virol* 1993; 67(12, Dec.): 6929–6936.
- 57-Luna J, Saah A, Hood S, Bautista O, Barr E. Safety, efficacy, and immunogenicity of quadrivalent HPV vaccine (Gardasil) in women aged 24–45. 24th International Papillomavirus Congress 2007 November 3–9. China: Beijing, 2007.
- 58-Olsson S-E, Villa LL, Costa R, Petta C, Andrade R, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like-particle vaccine. *Vaccine* 2007; 25:4931–4939.
- 59-Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: new interventions for cancer control. *Vaccine* 2008; 26:6844–6857.
- 60-Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. American Cancer Society Guideline for human papilloma-virus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:7–28.
- 61-Kitchener HC, Castle PE, Cox JT. Chapter 7: achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine* 2006; 24: S63–70.
- 62-Luesly DM, McCann A, Terry PB, Wade-Evans T, Nicholson HD, Mylotte MJ, et al. Complications of cone biopsy related to the dimensions of the cone and the influence of prior colposcopic assessment. *BJOG* 1985; 92:158–162.
- 63-415. Benedet JL, Saunders BH. Carcinoma in situ of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:695–699?
- 64-Coppleson M, Reid B. Treatment of preclinical carcinoma of the cervix. In: Coppleson M, Reid B, eds. *Preclinical carcinoma of the cervix*. Oxford Pergamon Press, 1967:1–321.
- 65-Omier, D. y Taylor, E. Corn Island y Laguna de Perlas. Relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical. Publicada en 1992. Managua, Nicaragua
- 66-1. Miguel Sarduy Nápoles; Ysis M. Martínez Chang; Raúl Vasallo Prieto. Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Regresión, persistencia y progresión a los dos años de evolución. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2009

67-Dr. Zeledón Contreras. Correlación Citológica, Colposcópica e Histológica de las Lesiones Premalignas de Cérvix en Pacientes atendidas en el Hospital Fernando Vélez Paiz. Publicada 2007, Managua, Nicaragua Ginecología Oncológica por Berek Jonathan 4ta Edición año 2006

68- Rémi Catabelle. Las lesiones precancerosas cervicouterinas. 2013; 4:45-57.

# ANEXOS

## FICHA DE RECOLECCION DE INFORMACION

EDAD \_\_\_\_\_ ESCOLARIDAD \_\_\_\_\_

OCUPACIÓN \_\_\_\_\_ PROCEDENCIA \_\_\_\_\_ RELIGIÓN \_\_\_\_\_

PARIDAD \_\_\_\_\_ MENARCA \_\_\_\_\_ IVSA \_\_\_\_\_ NRO CROS \_\_\_\_\_

### ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

### HÁBITO DE FUMAR

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Antecedentes de ITS Si \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

PAP-CONFIRMATORIO Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### COLPOSCOPIA

NORMAL \_\_\_\_\_ ANORMAL \_\_\_\_\_ INSATISFACTORIA \_\_\_\_\_

### BIOPSIA TIPOS DE NIC

NIC I \_\_\_\_\_ NIC II \_\_\_\_\_ NIC III \_\_\_\_\_

### TIEMPO DE EVOLUCIÓN CITOLÓGICA

### EVOLUCIÓN DE LAS PACIENTES LESIONES PRE INVASIVAS

Citología Negativa 3m \_\_\_\_\_ 6m \_\_\_\_\_ 1<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ 2<sup>a</sup> \_\_\_\_\_

- LIE bajo grado Regresión \_\_\_\_\_ Persistencia \_\_\_\_\_ Progresión \_\_\_\_\_
- LIE alto grado Regresión \_\_\_\_\_ Persistencia \_\_\_\_\_ Progresión \_\_\_\_\_
- LIE bajo grado más VPH \_\_\_\_\_ LIE alto grado más VPH \_\_\_\_\_

### TRATAMIENTO

Observación \_\_\_\_\_ Crioterapia \_\_\_\_\_ ASA térmica \_\_\_\_\_ HTA \_\_\_\_\_

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

### Cuadro 1

#### Características sociodemográficas de la población

Edad	Escolaridad						Procedencia		
	IVSA F %	Primaria F %	Secundaria F %	Superior F %	Ninguna F %	Urbana F %	Rural F %		
< o igual 19 años	256 71.9	12 3.37	44 12.35	1 0.28	2 0.56	54 15.1	9 2.56		
20-35 años	77 21.62	32 8.98	108 30.33	45 12.64	0 0	136 38.2	49 13.7		
>de 35 años.	23 6.4	38 10.67	53 14.88	17 4.77	4 1,12	82 23.0	26 7.03		
Total	356 99.9	82 22.02	205 57.57	63 17.69	6 1.68	272 76.3	84 99.9		

Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

### Cuadro 2

#### Antecedentes Ginecológicos

EDAD	Número de parejas sexuales			Paridad	
	1 pareja F %	2 parejas F %	>de2parejas F %	Nulípara F %	Multípara F %
< o igual 19 años	25 7.02	32 8.98	6 1.68	45 12.64	18 5.05
20-35 años	35 9.83	102 28.65	48 13.48	13 3.65	172 48.1
>de 35 años.	15 4.21	82 23.03	11 3.08	5 1.40	103 28.9
Total	75 21.06	216 60.66	65 18.24	63 17.69	293 82.0

Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

**Cuadro 3**

**Factores Asociados a las lesiones Premalignas.**

Factores Asociados	Si		No		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Uso de anticonceptivos Hormonales	226	63.48%	130	36.51	356	99.99
ITS	327	91.19%	29	8.14	356	99.98%
Tabaquismo	88	24.71%	268	75.28%	356	99.99%

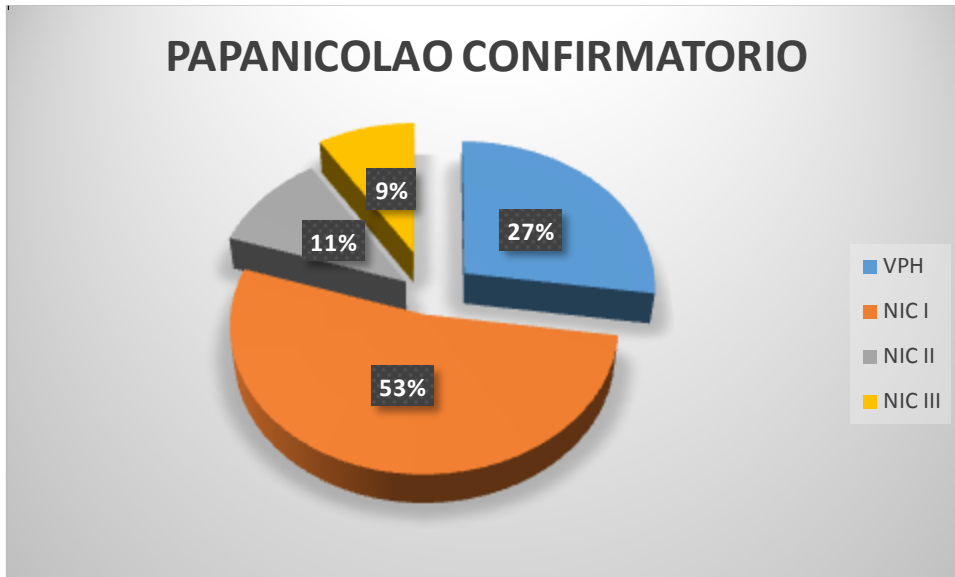
Fuente: ficha de recolección de información.



Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

**GRAFICO 1**

**ABORDAJE DIAGNOSTICO**



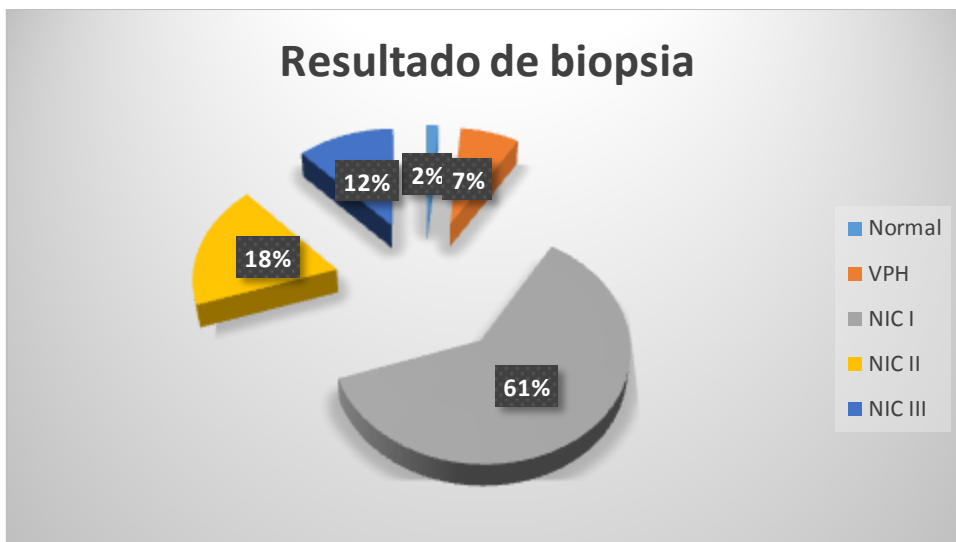
Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de Enero 2014 a diciembre 2015.

**Grafico 2**



Fuente: ficha de recolección de información.  
Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

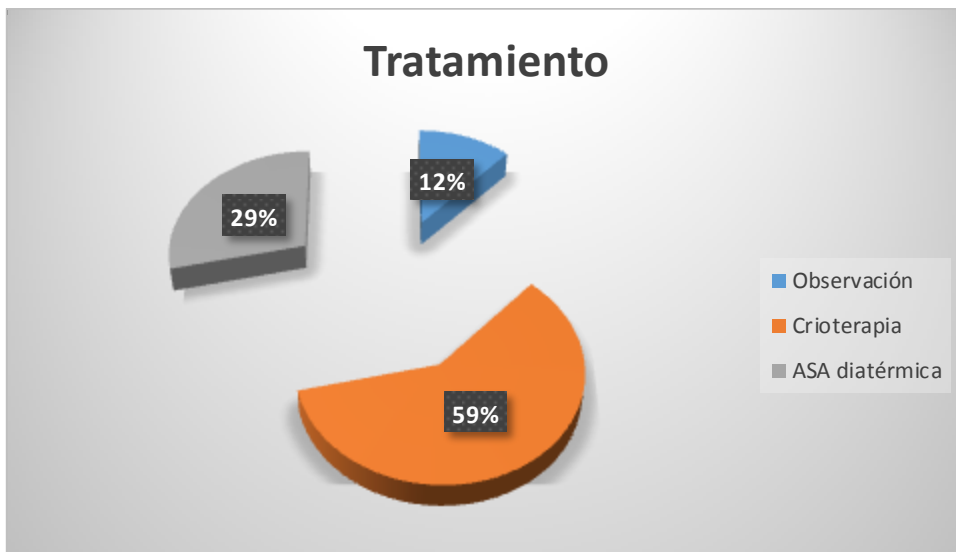
**GRAFICO 3**



Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

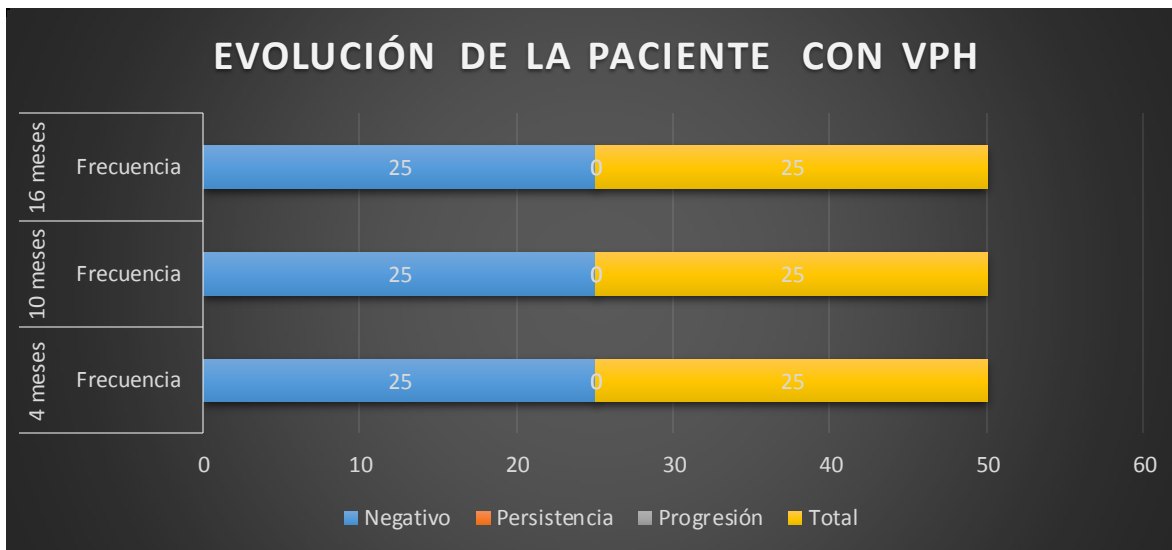
**Grafico 4**



Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

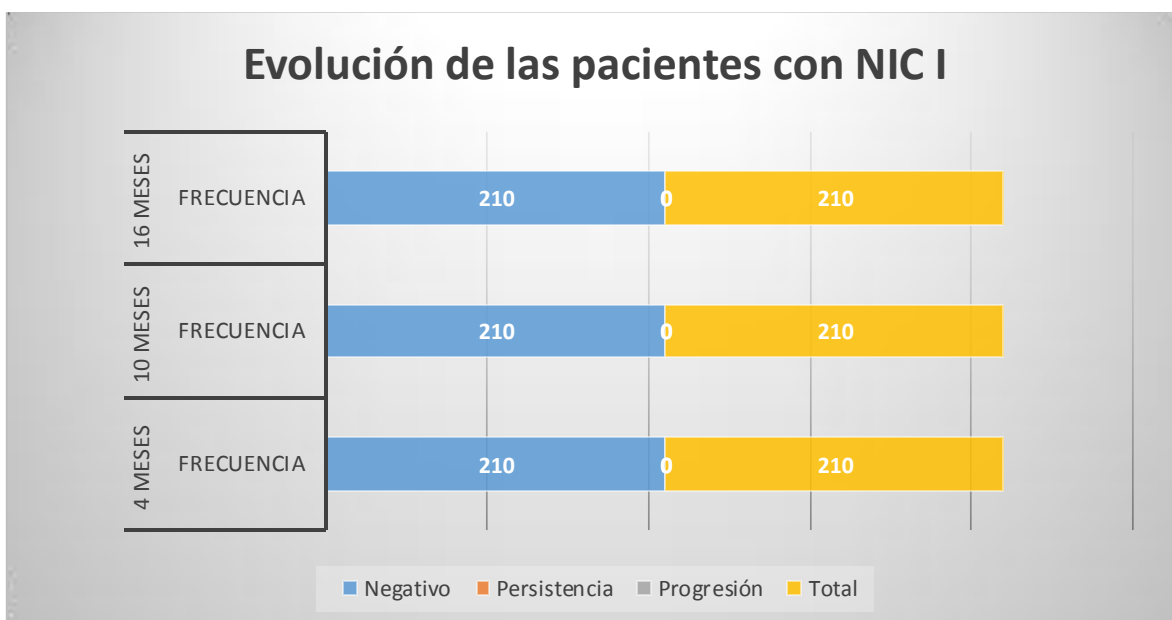
**GRAFICO 5**



Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje, diagnóstico y tratamiento de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

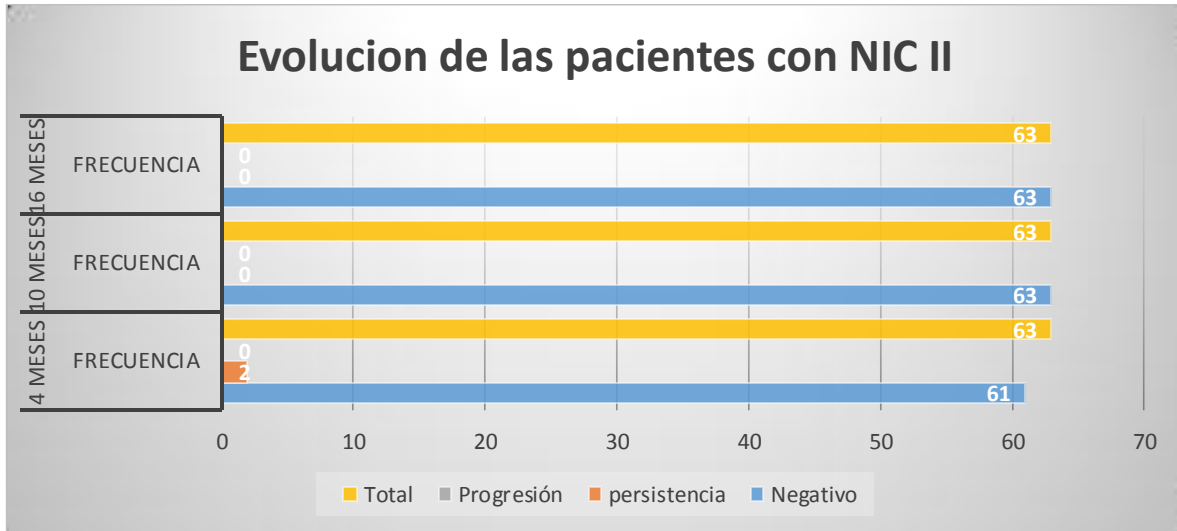
**GRAFICO # 6**



Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

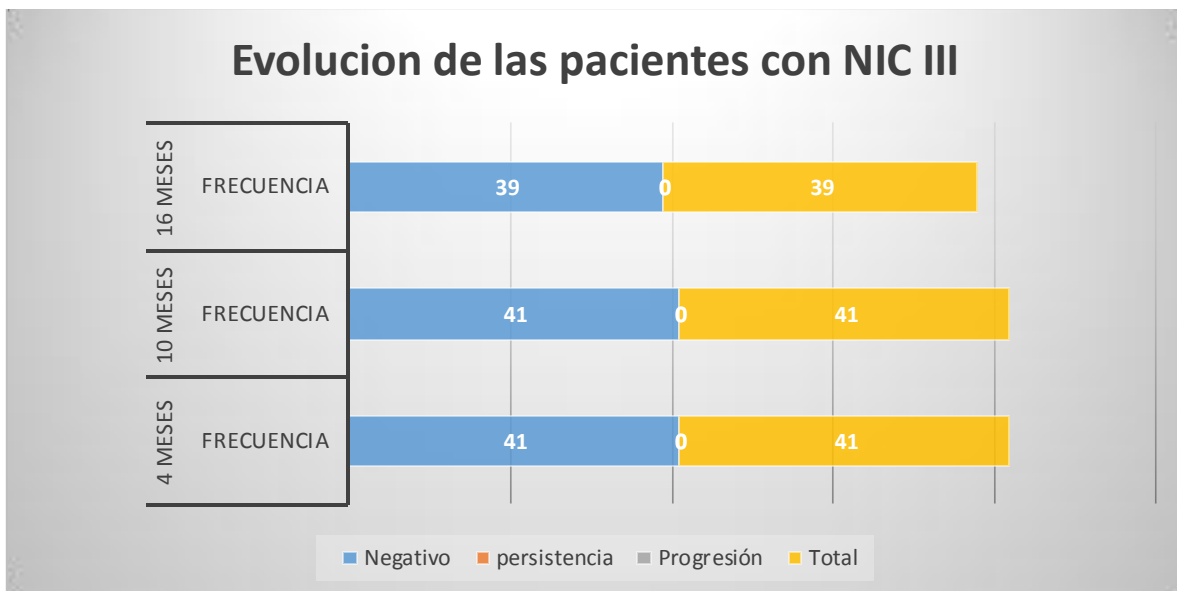
**GRAFICO # 7**



Fuente: ficha de recolección de información.

Abordaje diagnóstico y terapéutico de las lesiones pre malignas de cérvix en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2015.

**GRAFICO # 8**



Fuente: ficha de recolección de información.