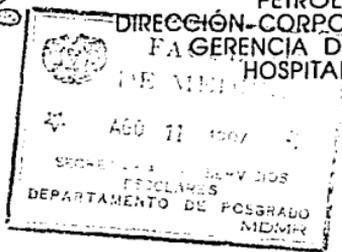


11217  
112a  
2ej

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

## FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PETROLEOS MEXICANOS  
DIRECCIÓN CORPORATIVA DE ADMINISTRACIÓN  
AGENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE



TRATAMIENTO DE LAS LESIONES GENITALES POR INFECCIÓN  
DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, CON ACIDO TRICLOROACETICO,  
UNA Y TRES DOSIS.

# TESIS

QUE PRESENTA EL DR.  
**HÉCTOR EDUARDO MEZA VAZQUEZ**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

## GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ASESORES :  
DR. JORGE RIVERA CORONA  
DR. LUIS PEREZ LÓPEZ



**PEMEX**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

FEBRERO 1994



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

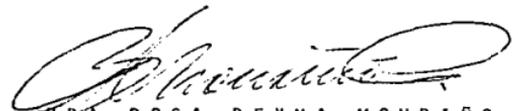
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



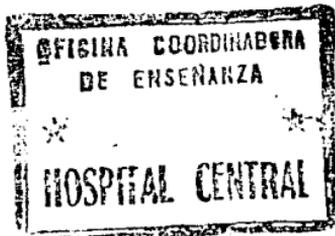
DR. EMILIO MARTINEZ GUTIERREZ  
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA H.C.N.



DR. FERNANDO ROMERO FERNANDEZ.  
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE



DRA. ROSA REYNA MOURINO PEREZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION



## DEDICATORIA .

### A MIS PADRES.

Por su infinito amor, cariño, por su gran ejemplo de bondad rectitud y el apoyo total recibido durante mi vida, que han permitido no solamente mi formación profesional sino que han cimentado las bases para la formación de un hombre.

### A MIS HERMANOS.

PATY, LAURA Y ARMANDO; por su apoyo, cariño, y su simpatía que a través del tiempo compartido a lo largo de nuestras vidas nos permite disfrutar este momento.

### A MI ABUELITA MAMI.

Por su gran amor, bondad, pureza, nobleza, por sus fervorosas oraciones, su guía y experiencia transmitidas, que dejan eterna huella en mi corazón. Que Dios te bendiga.

## AGRADECIMIENTOS .

### A MIS MAESTROS:

Por permitir el compartir su conocimiento y experiencia en mi formación como especialista.

### A MI ASESOR:

DR JORGE RIVERA CORONA. Por su amistad, y gran entusiasmo en la realización en especial de este trabajo, y por su dedicación en la enseñanza en el desempeño de la clínica de displasias, habiendo despertado en mi el interes en el tema estudiado.

DR LUIS PEREZ LOPEZ. Por su gran ayuda, y su gran conocimiento aportados. Su amistad brindada y los momentos compartidos.

# INDICE

	Pag.
TITULO .....	I
DEDICATORIA .....	II
AGRADECIMIENTOS .....	III
INTRODUCCION.....	1
MARCO TEORICO. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO .....	3
MECANISMOS DE ADAPTACION CELULAR.....	9
DIAGNOSTICO.....	12
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.....	17
TRATAMIENTO.....	29
ACIDO TRICLOROACETICO.....	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
JUSTIFICACION.....	33
OBJETIVOS.....	33
HIPOTESIS.....	34
MATERIAL Y METODOS.....	34
FLUJOGRAMA.....	36
RESULTADOS.....	37
GRAFICAS.....	41
DISCUSION.....	50
BIBLIOGRAFIA.....	52

## INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino, es uno de los problemas de salud más frecuentes y de graves consecuencias en nuestro país. En los últimos años tiende a detectarse con mas oportunidad, debido a las nuevas técnicas de identificación de los precursores, abordando el problema en etapas tempranas susceptibles de manejo con alto índice de éxito.

Estudios epidemiologicos han sugerido que el virus del papiloma humano se relaciona con el cáncer cervicouterino (CACU), en los últimos años el avance acerca de las técnicas de hibridación de los ácidos nucleicos, ha permitido la tipificación de los virus del papiloma, encontrando que: HPV 6 y 11, se relacionan básicamente, con la presencia de verrugas genitales unicamente, en cambio, los tipos 16 y 18, se relacionan en casi el 70% de los cánceres cervicales. Más del 90% de los cánceres cervicales que contienen genomas del papilomavirus, incluyen otros tipos virales como el 31, 33, 35 y 39. A pesar de que el virus del papiloma humano tiene participación importante en el desarrollo de tumores, se sabe que la infección viral en si no es suficiente para desarrollar enfermedad, por lo que se han observado otros cofactores que influyen de una manera decisiva en la evolución de esta enfermedad, tales cofactores como el tabaquismo, ya que se han aislado sustancias mutágenas en el líquido vaginal, así como la presencia de metabolitos del tabaco, los cuales ejercen un efecto sobre las células blanco de la zona de transformación ( ZTN ). Otros cofactores como el herpesvirus, inmunosupresión, inflamación crónica, agentes microbianos, inicio de vida sexual temprana, promiscuidad, ingesta de hormonas orales, multiparidad, etc.

Debido a la importancia que tienen las enfermedades de transmisión sexual es importante la detección y tratamiento de las pacientes afectadas por el VPH ya que la evolución natural de la infección en un momento dado puede progresar hacia el CACU.

Según la clasificación de Bethesda, ( Maryland 1988 ), comparadas con el sistema papanicolou, clasifica las lesiones precursoras del CACU, en lesiones de bajo grado (Incluyendo al VPH ), y lesiones de alto grado correspondiendo a CACU, in situ (OMS), y clase IV de papanicolaou. En este trabajo se incluyen las lesiones de bajo grado incluyendo al VPH, correspondientes a la clasificación de la OMS, como displasia leve ( NIC I ), y a la clase III del papanicolaou.

No hay tratamiento específico para la erradicación de las lesiones genitales relacionadas con VPH, las estrategias de tratamiento de las infecciones por VPH, deberán basarse en un conocimiento profundo de los métodos de tratamiento y de la historia natural de la enfermedad. Dentro de los métodos conocidos tenemos el uso de la podofilina, el 5 Fluorouracilo, los ácidos di y tricloraocéticos, la crioterapia, electrocauterio, vaporización laser, extirpación local, vulvectomía, interferón, vacuna autógena, etc.

En el presente trabajo se realiza el manejo de las lesiones de bajo grado asociadas a los virus del papiloma humano, tratadas con ácido tricloroacético, con lo cual realizamos una cauterización química y posteriormente la reepitelización del tejido y erradicación del problema. Este ácido puede inclusive ser utilizado en superficies mucosas como el epitelio vaginal y es seguro inclusive en el embarazo y se pueden usar con mas frecuencia y seguridad que otros agentes que se encuentran contraindicados, como por ejemplo la podofilina.

Con la detección oportuna y el tratamiento específico de las lesiones precursoras de bajo grado como lo es el VPH, lograremos una disminución de los índices de morbilidad y mortalidad ocasionados por el cáncer cervicouterino.

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ( IVPH ).

**HISTORIA:** La primera descripción de verrugas se encuentra en los escritos de Celso ( 25 DC ). La descripción de las lesiones genitales en la edad media - era menos precisa que en el mundo antiguo pero algunas de las lesiones descritas por Lanfranc en 1306 pudieran ser de condiloma acuminado. La sífilis con sus innumerables manifestaciones dominó el pensamiento de los médicos durante siglos, y no se diferenciaban las verrugas genitales de los condilomas planos sino que se consideraban manifestaciones de la sífilis. Finalmente en 1793, Bell reconoció que las verrugas genitales eran una enfermedad no relacionada con la sífilis. A continuación se relacionó al condiloma acuminado con la gonorrea de manera que en el siglo XIX a veces se le denominaba verrugas gonorreicas.

El origen viral de las verrugas fue postulado por primera vez por Ciuffo - en 1907, quien se produjo verrugas en las manos al inyectarse con material de verrugas que se había hecho pasar por un filtro con poros tan pequeños que solo podían implicarse a los virus. En 1924, Serra utilizó una metodología similar a la de Ciuffo, inoculó voluntarios con material filtrado de verrugas penianas y - produjo lesiones verrugosas en uno de cada 3 individuos estableciendo así la - etiología viral del condiloma genital. La introducción de la microscopía elec - trónica en medicina en el decenio de 1940 hizo posible la observación directa - de partículas virales en tejidos y demostró la teoría del origen viral de las - verrugas. En 1968, Dunn y Ogilvie demostraron partículas virales en condilomas genitales.

En los últimos años el conocimiento de las infecciones por papilomavirus humano se ha incrementado extraordinariamente debido a un progreso fortuito y a la participación de varias ramas de la medicina que incluyen Bioquímica, Biología molecular, virología, inmunología, patología, epidemiología y medicina - clínica.

Se dispuso de técnicas en hibridación de ácidos y clonación de DNA apenas cuando se había resuelto el misterio del coilocito, y se descubrieron formas - subclínicas de infección por VPH, cuando se describieron los primeros tipos de VPH, las partículas virales se observaron por microscopía electrónica y técnica inmunitarias al mismo tiempo los datos colposcópico e histopatológicos se hicieron aunque con limitaciones, predictivos de los tipos de HPV y la evolución clínica.

## TAXONOMIA .

GENERO: Como las cápsides de viriones icosaedricas y los DNA de doble hebra circular de papilomavirus, virus de simio 40, (SV40), y poliovirus (PV), eran físicamente similares, este grupo se clasificó como papovavirus, palabra que procede de papiloma, polioma, y virus vacuolante del simio. Sin embargo los papilomavirus tienen diferencias importantes con los demás virus, sus cápsides son mayores y sus cromosomas son mas largos, ( aprox. 7 900 contra 5 200 pares de bases ), por lo tanto sería mas apropiado considerar a los papilomavirus como una familia distinta y unica.

### TIPOS DE HPV.

Los diversos tipos de HPV, inicialmente se obtuvieron de tipos particulares de lesiones hiperproliferativas de epitelios cutaneos o mucoso en diferentes localizaciones corporales, luego se encontraron constantemente en casos similares de todo el mundo. Se ha demostrado con regularidad la presencia de HPV tipos 6 y 11 en condilomas acuminados genitales exofiticos benignos y en displasias de grado bajo, así como en papilomas laringeos de aparición juvenil o de la etapa adulta y otras en lesiones bucales. Parecen conllevar poco peligro inherente de progresión hacia lesiones mas graves. Inversamente otros grupos diversos de papilomavirus ( 16,31,33,35,18,34 ), guardan relación con neoplasia intraepitelial de grado 2 3 y carcinomas invasores primarios y metastasis secundaria.

ESTRUCTURA: Los virus son icosaedricos, contienen 72 capsomeras, algunos colindan con 6 particulas y otros en los vertices, con cinco. Los viriones de papilomas son simpoles ensamblados de unas cuantas proteínas y no contienen lipido ni membranas como los virus cubiertos. Hay una proteína de cápside de HPV mayor con peso molecular de aproximadamente 54 000 daltons y una especie menor con peso aproximadamente 76 000 daltons. Las proteínas principales desnaturadas de la cápside de todos los papilomavirus en animales y humanos muestran reacción cruzada antigenicamente lo cual es la base para el descubrimiento inmunocitoquímico en muestras obtenidas de pacientes empleando antisueros específicos de grupo.

## ORGANIZACION DEL DNA

El DNA constituye el 12% del peso del virion, y la densidad de las partículas virales. Aislados de los viriones o de células transformadas, los DNA - están condensados formando cromatina. Los genomas de los papilomavirus como cualesquiera DNA, contiene series al azar de nucleótidos que serán reconocidas por endonucleasas bacterianas específicas de restricción, el resultado es la segmentación del DNA en una molécula lineal de longitud completa, o una serie de fragmentos subgenómicos característicos para cada tipo viral. El DNA de papilomavirus persiste en queratinocitos productivos como plásmides nucleares extracromosómicos autorreplicantes. en muchas lesiones de grado elevado, las formas monómeras normales se convierten en estructuras multinumericas. frecuentemente indicación de dificultades para la replicación del DNA. Esto se refleja en anomalías de la replicación del DNA de la célula huésped en etapas más avanzadas sobre todo la tendencia a la aneuploidia. En la mayor parte de los carcinomas de células genitales provocada por PV y en líneas celulares de HeLa y - Caski, derivados de cánceres cervicales. es evidente la transición ulterior la integración del DNA del papilomavirus en una o más regiones de los cromosomas - del huésped a menudo en disposición de tandem. La integración muestra una especificidad interesante con respecto a las regiones genéticas virales: casi siempre están en el extremo descendente de la estructura de lectura abierta de E1 o en el extremo ascendente de E2 ORF, generalmente acompañado de una pequeña deleción de secuencias virales a este nivel. No sabemos si esto elimina o altera la -- capacidad de la proteína E1 truncada para funcionar en la replicación episomal de DNA una interceptación alternativa se enfocaría en la pérdida de proteína E2 - E2-C, E4 E5, o todas reunidas, como esencial para la tumorigénesis o bien estos ORF simplemente quizá no sean necesarios una vez que el DNA está integrado y ya se ha establecido el tumor.

## E P I D E M I O L O G I A .

Las verrugas exofíticas o condiloma acuminado son solo la manifestación mas evidente desde el punto de vista clínico, de la infección por VPH; la infección latente puede detectarse en el epitelio de aspecto normal desde los puntos de vista macroscópico, colposcópico, citológico e histológico. De los mas de 50 tipos virales, identificados a la fecha, al menos 13 infectan la región genital, y son diferentes de los que producen las verrugas cutáneas vulgares en otros sitios del cuerpo. Con gran frecuencia las verrugas genitales son producidas por los tipos 6 y 11, los tipos 16,18,31,33,35, suelen causar infección subclínica y tambien se han relacionado con el cáncer cervical, vulvar, vaginal, y de displasia peniana.

**FACTORES DE RIESGO:** Aparecen verrugas genitales con mayor frecuencia en personas sexualmente activas de 20 a 24 años, siendo mas frecuente en la raza blanca que en la negra. Se han visto relacionadas con promiscuidad sexual, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, etc.

**TRANSMISION:** Estudios independientes demostraron que 60 a 66% de los compañeros sexuales de personas con verrugas genitales las desarrollaban después de un periodo de incubacion promedio de 3 meses. No obstante el periodo de incubación puede variar de 3 semanas a 8 meses. Es necesario el traumatismo epitelial para inducir infección por papilomavirus humano como lo son las zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en mujeres, el prepucio, y el frenillo en varones. En un estudio de 51 compañeros de mujeres con datos histológicos de condiloma cervical, 88% tenían signos histológicos de condiloma, y 16% tenían lesiones visibles, 72% mas, tenían infección subclínica detectada solamente por estudio colposcópico despues de aplicar ácido acético al epitelio peniano macroscopicamente normal.

Se ha informado de la transmisión al parecer no sexual del VPH de tipos 6 y 11, a la conjuntiva y mucosa nasal. A semejanza de la papilomatosis laríngea del adulto, la forma juvenil se relaciona con el VPH de tipo 11, o menos frecuentemente con el tipo 6. No se ha informado de la transmisión por fomites. La detección reciente de DNA de HPV, en vapores generados durante el tratamiento de ablación con laser CO2, ha producido alguna preocupación sin embargo no se ha evaluado la infectividad del DNA de HPV sin cubierta.

## HISTORIA NATURAL .

No todas las personas con verrugas genitales o infección subclínica presentan displasia o cáncer genital. Las mujeres con verrugas en genitales externos parecen tener mayor riesgo de carcinoma *in situ*. Al igual que las verrugas exofíticas las infecciones genitales subclínicas por HPV parecen persistir involucrar espontáneamente o aumentar de tamaño. Se ha demostrado que hasta el 90% de los carcinomas cervicales tiene DNA de HPV, sin embargo la prevalencia -- original también es muy alta. Casi todos los investigadores consideran que HPV -- no es el agente causal único del cáncer cervical sino que se requieren cofactores.

**INFECCION SUBCLINICA:** La prevalencia de infección subclínica varía considerablemente según la definición utilizada, las características de los grupos -- pacientes estudiados y la frecuencia y tipos de pruebas empleadas ninguna prueba puede detectar por sí sola todas las infecciones por HPV, pruebas como la hibridación de ácidos nucleicos tinción de inmunoperoxidasa, citología, colposcopia, y cervicografía son complementarios entre sí. En total 16% de las mujeres con edades de 15 a 74 años tiene anticuerpos con prevalencias máximas de 18%, -- en blancos y 68% en negros. La elevada prevalencia de HPV ( 28% ) en la por-- ción inferior del aparato genital femenino de embarazadas es en realidad sugere te.

## RELACION DEL HPV HUMANO CON EL CANCER

La identificación del papilomavirus humano y su relación con el cáncer cer-- vical se ha visto asociado a otros tipos de cáncer genital como el CA peniano, vulvar o anal. Las lesiones precursoras del cáncer cervical (displasia ), contiene uno o más de los diferentes tipos de HPV en caso el 10 al 30% de los casos. Estudios de vigilancia indican que las displasias positivas para HPV 16 tienen más posibilidad de evolucionar hacia un grado elevado de anormalidad, que las -- contiene HPV 6 y 11. A pesar de que los virus del papiloma humano tienen una -- participación importante en el desarrollo de tumores, también se sabe que la infección viral entre sí no es suficiente para inducir el cáncer cervical.

El intervalo entre la infección primaria con papilomavirus genital y la -- aparición de tumores suele ser de varios decenios. Los tumores malignos son monoclonales es decir surgen de una sola célula por ello solo una o unas cuantas del supuesto grupo muy numeroso de células positivas para HPV en el epitelio cervical infectado escaparán del control del crecimiento celular normal. La natu--

raleza de los cofactores postulados no está bien definida y hoy su modo de acción es solo objeto de especulación. Tiene mayor riesgo de CA las mujeres que fuman, y se puede aislar sustancias mutagenas de su líquido vaginal también pueden producirse mutagenos por ciertos microorganismos que pueblan la parte inferior del aparato genital de mujeres sexualmente activas.

Parece haber una mayor prevalencia de verrugas genitales en el embarazo. se detectan papilomavirus con una frecuencia casi triple que en muestras obtenidas de pacientes no embarazadas. Además el embarazo múltiple y el uso prolongado de anticonceptivos orales se consideran factores de riesgo de cancer cervical. El estado hormonal alterado pudiera tener entonces un impacto directo sobre la expresión del papilomavirus. En los genomas de HPV 16 y 18, se han identificado diversas homologias con las secuencias de DNA que se sabe responden a glucocorticoides una de estas secuencias se activó después del tratamiento hormonal y hubo una tasa de expresión del gen viral aunada a una mayor actividad del crecimiento en una línea celular de cancer positiva a HPV 18 bajo tratamiento con dexametasona. Además de la influencia hormonal la inmunosupresión temporal que ocurre en el embarazo pudiera también representar un factor importante al permitir que la célula HPV positiva escape de la vigilancia inmunitaria regular. La mayor prevalencia de de tumores benignos y malignos relacionados con HPV en pacientes inmunosuprimidos demuestra que el sistema inmunitario tiene una influencia crítica en el desarrollo de tumores.

#### PROBABLES SUCESOS QUE CAUSAN UN TUMOR.

Se puede suponer, considerando el elevado número de mujeres HPV positivas con frotis de papanicolaou normales, que en la mayor parte de los casos la infección por papilomavirus no origina la formación de una lesión manifiesta desde el punto de vista clínico sino que el virus se mantiene en un estado latente dentro del epitelio infectado. Por otro lado estudios de compañeros sexuales de muestran la naturaleza infecciosa de las lesiones inducidas por papilomavirus como la neoplasia intraepitelial del pene la vulva o el cervix. No se sabe en que circunstancias, una infección con un tipo dado de HPV induce una proliferación epitelial productora de virus visible, o simplemente latencia viral, y si en todos los casos el virus se mantiene después de desaparecer la lesión. Dentro del grupo de células epiteliales portadoras de DNA de HPV, puede ocurrir integración al azar del DNA viral con cierta frecuencia, que parece aumentar bajo los efectos de los carcinógenos. La expresión viral temprana junto con proliferación celular, también pudiera ocurrir por exposición a hormonas esteroideas como ocurre con usuarias de anticonceptivos orales por tiempo prolongado; o por falla del sistema inmunitario. Tales sucesos simplemente aumentaría el grupo de

celulas que permiten el proceso de integraci3n cr3tica del DNA, de HPV y hacen independiente a la c3lula respectiva, de otros efectos. Sin embargo las c3lulas en proliferaci3n se mantienen a3n bajo el control de os productos - del gen represor celular mencionado. Solo su inactivaci3n lleva finalmente a - un crecimiento celular sincontrol. No se sabe si los oncogenes celulares influyen en este asunto, aunque se enconetr3 que el gen myc se amplifica y superexpresa con m3ltiples muestras de biopsia de cancer cervical. Ademias puede observarse un efecto cooperativo entre el gen activado ras y el HPV 16 en la trans--formaci3n de c3lulas primarias de roedor in vitro.

## M E C A N I S M O S   D E   A D A P T A C I O N   C E L U L A R .

Las c3lulas pueden sufrir una serie de modificaciones en su estructura y funcionamiento en respuesta a agresiones del medio ambiente, por un lado lo -- hace incrementando el numero de sus organelos para cumplir su funci3n metab3lica y por otra parte puede modificar su estructura en tanto tenga esa capacidad - de adaptaci3n y evitar el da3o celular. Por ejemplo cuando se necesita aumentar la s3ntesis de prote3nas para reponer las c3lulas o prote3nas plasm3ticas destruidas se produce una mayor cantidad de ribosomas en la c3lula da3ada. En las c3lulas que dependen principalmente de respiraci3n aerobia el aumento de la actividad metab3lica se acompa3a de incremento en el n3mero de mitocondrias y amento en el tama3o del ret3culo endoplasmico. En la reacci3n de adaptaci3n de una c3lula tambien pueden participar las dimensiones celulares.

**HIPERTROFIA:** Denota un aumento del tama3o de las c3lulas y por lo tanto aumento del tama3o del volumen del organo el crecimiento celular depende de de la s3ntesis de mayor cantidad de componenetes ultraestructurales.

**ATROFIA:** Disminuci3n del tama3o de la c3lula por p3rdidas de sustancia celular que es otra forma de respuesta de adaptaci3n. Cuando participan c3lulas en n3mero suficiente el tejido u organo considerado globalmente disminuye de vol3men este se torna atrofico. Las causas aparentes de esta atrofia son disminuci3n de la carga dew trabajo, p3rdida de la inervaci3n, disminuci3n del riego sangui neo nutrici3n inadecuada, o p3rdidas del est3mulo end3crino.

**HIPERPLASIA:** Consiste en el aumento del n3mero de c3lulas en un organo o tejido que suele presentar aumento de vol3men. Al igual que el aumento en el n3mero de las c3lulas representa una mayor demanda funcional, las c3lulas que

tienen la capacidad de división mitótica pueden dividirse cuando se someten a estados de alarma o se estimula para tener mayor actividad. La hipertrofia y la hiperplasia a menudo coexisten y ello ocurriría si la población celular tiene la capacidad de sintetizar DNA.

**METAPLASIA:** Es un cambio reversible, en el cual la célula de tipo adulto ( Epitelial y mesenquimatosa ), es substituida por otra célula de tipo adulto. También pudiera representar una sustitución adaptativa de células más sensibles a estado de alarma por otros tipos de células con mayor capacidad de soportar a el medio adverso. En el caso del cérvix, se denomina metaplasia escamosa o pavimentosa a la existencia bajo el epitelio glandular de una o varias capas de -- células que tienen el aspecto de células basales del epitelio pavimentoso normal. Generalmente se admite que estas células pavimentosas provienen de las células de reserva situadas en la membrana basal del epitelio cilíndrico, y que en condiciones poco conocidas se multiplican. El epitelio metaplasico tiene un grosor variable y el aspecto de las células pavimentosas también es variable, por lo tanto se pueden distinguir dos tipos de metaplasia: **LA METAPLASIA ESCAMOSA INMADURA:** En la que las células glandulares son normales, y forman una capa continua que reposa sobre una o dos capas de células pavimentosas. **LA METAPLASIA MADURA:** En la que el epitelio pavimentoso normal o patológico tiene en su superficie islotes de células glandulares. La metaplasia pavimentosa del epitelio glandular tiene una gran importancia en la génesis de las lesiones displásicas. Muchos autores consideran que esta constituye una etapa a partir de la cual la -- evolución del epitelio pavimentoso se orienta hacia una mucosa normal o hacia -- una lesión potencialmente maligna. La evolución de la metaplasia es diferente -- según los casos. Por un tiempo más o menos largo puede permanecer delgado y -- conservar sus células glandulares de superficie. Dicha eventualidad es rara en el exocervix y muy frecuente en el endocervix, puede conducir a la formación de un epitelio pavimentoso normal o puede formar un epitelio grueso sin maduración de las capas celulares y sin anomalías en la estructura celular.

Por otro lado puede acompañarse de anomalía de la estructura, tamaño y -- forma de los núcleos que pueden ser transitorios y agravarse en forma progresiva es la evolución hacia la displasia y finalmente hacia la neoplasia.

**DISPLASIA:** Es una alteración de las células de tipo adulto que se caracteriza por variación en el volumen, forma y organización. En sentido estricto significa trastorno del desarrollo sin embargo se aplica a células epiteliales

y mesenquimatosas, principalmente las primeras que han experimentado cambios - proliferativos irregulares atípicos como respuesta a cambios inflamatorios. No es estrictamente un fenómeno de adaptación sin embargo se considera, en este -- apartado porque guarda íntima relación con la metaplasia y en realidad a veces se denomina metaplasia atípica. La displasia epitelial se presenta como pérdida de la orientación normal de una célula epitelial con otra acompañada de - alteración en el volúmen y forma celulares, volúmen y forma del núcleo y caracte res de tinción El epitelio plano estratificado se muestra engrosado por hiper - plasia de células basales maduración desordenda de las células al continuar hacia las capas superficiales representan imágenes mitóticas a diferentes niveles pero suelen ser anormales como es característico en las neoplasias. Los cam-- bios displásicos frecuentemente evolucionan a lesiones malignas aunque no en -- forma obligada. Los cambios son reversibles y al eliminar las causas desencade nantes el epitelio puede recuperar el aspecto normal.

## DIAGNOSTICO MICROSCOPICO DE IVPH.

Comparando la precisión diagnóstica de los estudios citológicos e histológicos con los resultados de las técnicas de detección de biología molecular, hemos aprendido que el diagnóstico microscópico de infección por HPV, es altamente específico aunque no muy sensible. Parece ser que solo 10-30% de las infecciones por HPV pueden diagnosticarse en frotis o corte histológico.

**FROTIS CITOLÓGICO:** El frotis citológico es el medio más conveniente para el diagnóstico de una infección por HPV. es un procedimiento de consultorio no penetrante que puede repetirse si es necesario. Tomando en cuenta la multifocalidad de las infecciones por HPV, el frotis es superior a la biopsia porque - permite el estudio de grandes áreas del mismo sitio en una sola muestra. además al mismo tiempo se pueden estudiar múltiples órganos del aparato genital. El informe del citopatólogo debe señalar en su porción descriptiva si encontró coilocitos disqueratocitos u otros cambios.

**COILOCITOSIS:** El coilocito, ( Celula globo o celula conhalo ), es patognomónico de una infección por VPH, célula plana de tipo intermedio con una gran cavidad que circunda a un núcleo atípico. Es frecuente que haya dos o más núcleos. La cromatina nuclear suele ser granular o poco definida y como regla hay hiper cromasia la cavidad que rodea al núcleo se observa como un espacio vacío grande con bordes bien definidos. El citoplasma está condensado en un anillo periférico de aspecto vidriado que con toda seguridad se debe a la condensación de tonofilamentos.

**DISQUERATOCITOSIS:** Esta es la segunda característica patognomónica de la infección por HPV, y suele ser concomitante a la coilocitosis. Se trata de -- células superficiales pequeñas que forman sobre todo acumulos tridimensionales los cuales corresponden a la queratinización prematura en la forma de un citoplasma eosinofílico denso. Los núcleos se observan opacos hiper cromáticos e irregulares.

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:** Coilocitosis y disqueratocitosis son altamente específicas de HPV. El inexperto al observar halos perinucleares en circunstancia inflamatorias del cervix; puede erróneamente pensar en una coilocitosis. Los halos perinucleares son más pequeños sus bordes son poco definidos y contienen un núcleo que no tiene el mismo grado de atipia que en la coilocitosis.

En ocasiones pueden confundirse con células naviculares con coilocitos; las primeras se caracterizan por un intenso depósito de glucógeno en la zona perinuclear y suelen observarse durante el embarazo. Aunque el citoplasma está rechazado hacia la periferia no hay una demarcación neta de la zona central. El núcleo es de tamaño normal y se tiñe normalmente.

#### DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

Se ha sugerido que las infecciones por VPH, deben tratarse de la misma forma que la neoplasia cervical intraepitelial hasta que se aclare su pronóstico. Por lo tanto un diagnóstico citológico de infección de HPV, debe confirmarse mediante biopsia bajo observación colposcópica antes de iniciar tratamiento. El diagnóstico histológico se basa en el efecto citopático del virus sobre el epitelio la infección con toda probabilidad se inicia en las capas basales. Con la maduración de la célula plana el daño celular es cada vez más notorio. Nuevamente la coilocitosis es el signo principal de la infección. El aspecto de los coilocitos en el corte histológico es similar al de los frotis. Las células. Solo se encuentra coilocitosis en las capas superiores del epitelio la paraqueratosis es el equivalente histológico de la disqueratosis del frotis. Las capas más altas del epitelio muestran células superficiales pequeñas con núcleos picnóticos crecidos los cuales suelen estar en la parte superior de papilas de tejido conectivo que se extienden hasta la superficie epitelial. Desde el punto de vista histológico las infecciones por HPV, se pueden expresar en la forma de verrugas venéreas exofíticas (condiloma acuminado) o como infección subclínica.

**CONDILOMA ACUMINADO:** Macroscópicamente visible, se identificó su transmisión venérea y la naturaleza viral mediante microscopía electrónica. Al microscopio el condiloma acuminado se caracteriza por un tallo de tejido conectivo que sostiene a un epitelio proliferante con las características diagnósticas de acantosis, papilomatosis, e hiperqueratosis. Son notorias las coilocitosis y paraqueratosis como signos patognomónicos de infección por HPV. En ocasiones el condiloma puede alcanzar dimensiones muy grandes y manifestarse como el denominado condiloma gigante de Lowenstein en el varón así como en la mujer.

**CONDILOMA PLANO:** (Infección subclínica), La infección subclínica por HPV, se caracteriza por ser solo un epitelio apenas engrosado, con coilocitosis permanente en las capas superiores. Los núcleos son hiper cromáticos e irregulares,

Puede haber un mayor número de mitosis en la capa basal y parabasal. La relación de condiloma plano con anomalías importantes intraepiteliales ( NIC I a NIC III ), es frecuente. En este caso se encuentra la coexistencia estrecha de coilocitos como expresión de la infección por VPH. Con la células altamente atípicas del NIC, así no suele ser posible la diferenciación histológica entre infección por VPH y NIC. Hasta hoy la infección por VPH, se ha considerado como una lesión del epitelio plano. Es dudoso si puede también infectarse el epitelio glandular endocervical.

## COLPOSCOPÍA .

**HISTORIA:** Hinselmann, director de la clínica ginecológica de la Universidad de Hamburgo, en 1925, inventó y puso en funcionamiento un dispositivo óptico que le permitiera ver el cuello uterino a gran aumento. Pero el mérito de Hinselmann, no radica solo en la concepción de la colposcopia como medio de exploración, sino que además con la ayuda de su invento descubrió y sistematizó una serie de lesiones cervicales, antes de él, totalmente desconocido, que fueron la base, para un mejor conocimiento de la patología cervical; al practicar biopsias repetidas y correlacionar los aspectos colposcopicos con los histológicos, formuló una visión totalmente inédita de los orígenes del cáncer cervical, que aún hoy es fundamental, junto con la citología para el diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino.

El único reparo que puede oponerse a las ideas de Hinselmann en su concepción de la colposcopia, como proceder casi exclusivamente orientado al diagnóstico de las lesiones cancerosas o precancerosas, cuando la realidad es que su método rinde además un beneficio incalculable en el estudio de las lesiones benignas del cuello uterino.

## TERMINOLOGIA COLPOSCOPICA

### BREVES DEFINICIONES.

**MUCOSA ORIGINARIA:** Se trata del epitelio escamoso normal, que recubre la porción, hallándose conservada la unión escamo-cilíndrica que se ubica en el orificio cervical externo.

**ECTOPIA:** Es la presencia de epitelio cilíndrico por fuera de los límites del orificio cervical externo.

**ZONA DE TRANSFORMACION NORMAL:** Se aprecian áreas entremezcladas de epitelio cilíndrico y metaplásico. Presencia de quistes de retención ( Naboth ).

### ZONA DE TRANSFORMACION ANORMAL O ATIPICA.

Proceso que traduce la falta de maduración y diferenciación del epitelio y se halla constituido por diversas imágenes colposcópicas ( Generalmente ms de una ), Leucoplasia, punteado (base), mosaico, irregularidades vasculares, erosión severa y el denominado "epitelio blanco" si ácido acético. La graduación en no significativa, significativa, o altamente significativa, será dada por un colposcopista experto, ateniéndose a todas las características observadas.

### CARCINOMA INVASOR.

Su reconocimiento colposcópico no suele representar problema alguno. las dos formas clásicas, exofítica y endofítica ulcerativa, son las habitualmente halladas.

### DEFINICIONES COLPOSCOPICAS, CITOLOGICAS E HISTOLOGICAS.

A continuación se presentan clasificaciones colposcópicas, citológicas e histológicas con su terminología de las cuales cualquier ginecoobstetra debe conocer:

CLASIFICACION DE LA FEDERACION INTERNACIONAL  
DE PATOLOGIA CERVICAL Y COLPOSCOPIA (IFCPC)  
( 1990 ).

Hallazgos colposcopicos normales .

Epitelio escamoso original

Epitelio columnar.

Zona de transformacion normal.

Hallazgos colposcopicos anormales.

Sin zona de transformaci3n .

Epitelio acetoblanco .

liso

micropapilar o microenrrollado.

PLuntilleo.

Mosaico.

Leucoplasia.

Epitelio yodonegativo.

Vasos at3picos.

Fuera de la zona de transformaci3n, por ejemplo: Ectocervix,vag.

Epitelio acetoblanco.

Liso.

Micropapilar o microenrrollado.

Puntilleo .

Mosaico.

Leucoplasia.

Epitelio yodonegativo.

Vasos at3picos.

Colposcopia sugestiva de c3ncer invasor.

Uni3n escamocolumnar no visible.

S3vera inflamaci3n o atrofia severa.

C3rvix no visible.

Miscelania.

Sperficie micropapilar no acetoblanca.

Condiloma exof3tico, Inflamaci3n.

Atrofia, Ulcera.

Otros.

## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.

### INTRODUCCION .

Para identificar las lesiones del cuello uterino, se dispone solo de criterios morfológicos incluyendo el diagnóstico citológico e histopatológico, estas lesiones poseen algunas de las características arquitecturales y celulares similares a la de los cánceres, pero no invaden el tejido conjuntivo. Dichas lesiones han cambiado su denominación varias veces según la época y los autores, sus fronteras con el cáncer y con las lesiones inflamatorias son imprecisas; su evolución es variable e impredecible.

En el año de 1952 Moricard, las denominó como displasias, y en 1968 Richart, utiliza el término Neoplasia Intraepitelial del cérvix, para designar a este tipo de lesiones, que él consideró como las diferentes etapas de un proceso hacia el desarrollo del cáncer .

La Neoplasia Intraepitelial cervical tiene las siguientes características: Existen lesiones cuyos aspectos citológicos, colposcópicos e histopatológicos son comparables, unas evolucionarán al cáncer y otras experimentarán regresión y no poseen medios que permitan afirmar que tal lesión evolucionará hacia uno u otro lado. Cuando la lesión evoluciona al cáncer lo hace de una forma muy lenta, de manera que su diagnóstico y tratamiento puede ser oportuno.

Hace 30 años, las displasias, se descubrían en pacientes de 40 años y multíparas, actualmente dichas lesiones, se pueden observar en nulíparas jóvenes de 20 años, esto se ha incrementado por la mayor incidencia de infecciones de transmisión sexual y el número de compañeros sexuales. El diagnóstico se hace a partir de frotis y estudio citológico, la colposcopia, determina la situación y extensión de las lesiones, el estudio histológico evalúa la gravedad y profundidad de la lesión.

### DEFINICION .

Se conoce con el concepto de neoplasia intraepitelial cervical o displasia, como antes se conocía a las alteraciones que sufren las células en el núcleo y citoplasma de las células epiteliales sin afectar el tejido conjuntivo adyacente.

## CRITERIOS DE CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE LAS DISPLASIAS.

Se evalúa la forma y tamaño de las células, grosor de la membrana celular aspecto y características histoquímicas del citoplasma; características del núcleo en cuanto a forma, tamaño, estructura, densidad y distribución de la cromatina; número tamaño y aspecto del nucleolo, número de mitosis, asiento y aspecto; relación núcleo citoplasma.

**CRITERIOS ARQUITECTURALES:** Se refiere a las características del epitelio grosor, maduración de las células o modificaciones que sufren las mismas desde la capa profunda del epitelio, hasta la superficie; la maduración normal conduce a células anchas, aplanadas, con núcleo pequeño y citoplasma rico en -- glucógeno.

**ORIENTACION DE LAS CELULAS:** Normalmente el eje mayor de la célula, es paralelo a la superficie del epitelio.

**RELACION DEL EPITELIO PAVIMENTOSO CON EL TEJIDO CONJUNTIVO:** Los ejes conjuntivo vasculares del corion que remontan el epitelio pavimentoso, número de ejes, longitud y formación de papilas recubiertas de epitelio. Modificaciones localizadas de tejido conjuntivo debajo de una lesión del epitelio con -- proliferación de vasos capilares, congestión e infiltración linfoplasmocitaria.

**RELACION DEL EPITELIO CON LAS GLANDULAS DE LA ZTN:** Deslizamiento del epitelio pavimentoso por el conducto de las glandulas sin modificación del -- grosor epitelial, penetración del epitelio pavimentoso en el conducto glandular.

DE TODA LA SERIE DE PARAMETROS MENCIONADOS LOS SIGUIENTES TIENE CAPITAL IMPORTANCIA: Las anomalías en la maduración se traducen por una disminución marcada o ausencia de glucógeno. Las anomalías de los núcleos y la mitosis, -- penetración del epitelio en las glandulas y congestión localizada del tejido conjuntivo.

## CLASIFICACION DE LAS DISPLASIAS.

A partir de 1952, y luego de las aportaciones de Moricard, la organización Mundial de la Salud, las define en 4 categorías incluyendo el carcinoma in situ:

**DISPLASIA LEVE:** Cuando la polaridad y la regularidad de la estratificación ( Maduración ), se observa poco alterado, los núcleos son grandes - regulares e hiper cromáticos, se pueden observar mitosis en ocasiones anormales, en el tercio inferior del epitelio.

**DISPLASIA MODERADA:** Las anomalías epiteliales son similares a las anteriores y abarcan hasta el tercio medio inferior del epitelio.

**DISPLASIA SEVERA:** Indica pérdida de la polaridad, células pequeñas, con núcleo agrandado hiper cromático, mitosis en ocasiones atípicas. Estas células se encuentran en todas las capas, las células superficiales, presentan cierto grado de maduración.

**CARCINOMA IN SITU:** El epitelio tiene las características del carcinoma pero no hay invasión del estroma, en la forma clásica se observan pequeñas células hiper cromáticas, alargado perpendicularmente a la superficie, -- mitosis diseminada a todos los niveles del epitelio, a menudo la lesión compromete a las glándulas. En las otras variantes, puede o no haber queratinización.

En esta clasificación se establece la graduación de la anomalías celulares lo que permite regular el tratamiento en función a la gravedad de las lesiones. La distinción entre displasia severa y CACU In situ, en la práctica histológica es aún difícil para el patólogo experimentado.

En los años 60's, se observa un incremento en la práctica colposcópica, el interés que se otorga a la localización de las lesiones, extensión y profundidad en las glándulas endocervicales, se revela como una característica importante en la elección de la terapéutica, según Anderson y Hartley.

Finalmente Richart propone una clasificación que suprime el término de carcinoma in situ, responsable de tratamientos agresivos y radicales, como lo es la histerectomía en pacientes jóvenes. Utilizó el término de Neoplasia intraepitelial cervical ( NIC ), para designar lo que consideró las diferentes etapas que desembocan en cáncer.

Esta clasificación se basa en las características siguientes; alteraciones en la arquitectura del epitelio y presencia de anomalías celulares en las

las diferentes capas de células y sobre todo en la indiferenciación, este -- último concepto en el sentido de ausencia de maduración y la distingue en -- tres grados:

**NIC I:** Solo las células de la capa profunda son indiferenciadas, las anomalías nucleares son moderadas, los núcleos son densos y a menudo retraídos. las células binucleadas son numerosas.

**NIC II:** La mitad o las tres cuartas partes profundas del epitelio tiene células indiferenciadas. Las anomalías son mas acentuadas. Los núcleos son mas voluminosos e hiper cromáticos, a menudo se disponen extendidos perpendicularmente a la superficie. Solo las capas superficiales experimentan un esbozo de maduración y en ellas se aprecian células apaladas.

**NIC III:** Todo el grosor del epitelio conserva células indiferenciadas, las anomalías nucleares son muy importantes, las mitosis son numerosas anormales y se localizan en todos los niveles.

#### HISTOGENESIS DE LAS DISPLASIAS.

En su mayor parte, las displasias nacen en la zona de transformación a partir del epitelio pavimentoso metaplasico , que reemplaza al epitelio glandular primitivo, muchos autores admiten que una displasia solo puede nacer con motivo de una transformación, el examen histológico de piezas operatorias permitió a Burghardt delimitar bien la zona del epitelio pavimentoso metaplásico, reconocible gracias a la presencia de vestigios de epitelio glandular. Cuando se aleja del orificio externo hacia la periferia del cuello, la última glándula marca el límite externo del epitelio pavimentoso metaplásico, mas alla el epitelio pavimentoso es primitivo que existia antes de cualquier transformación.

Se pueden encontrar displasias mas alla de la última glándula y se considera que se desarrollan a partir del epitelio pavimentoso original, y son similares a las displasias de la vagina, histologicamente similares y por lo tanto se incluyen dentro de estas últimas en virtud de que desde el punto de vista histológico son diferentes a la zona de transformación.

Otro tipo de displasias que están queratinizadas, o son micropapilares - no tienen relación alguna con la zona de transformación de la cual están separadas por una banda mas o menos amplia del epitelio pavimentoso normal.

#### ETIOLOGIA.

Entre las hipótesis de la etiología de las displasias, las mas numerosas son aquellas que prevén un origen inflamatorio o infeccioso. Los datos epidemiológicos hasta ahora señalados sugieren que la NIC tiene muchas de las características de una enfermedad de propagación sexual. Con el curso de los años se señalarón a diversos agentes infecciosos que incluyen tricomona y clamidia.

En fechas mas recientes son objeto de investigación intensa en virus - del Hérpes y del VPH, en lo que respecta a este último se han observado cambios epiteliales, que suelen simular a la displasia y/o pueden acompañarlos. Meisels y Fortin, fuerón los primersos en describir las características de lo coilocitos y relacionarlas con el condiloma plano cervical. Los primeros citólogos tambien observarón estas células superficiales intermedias que tiene una característica zon clara perinuclear de borde definidos rodeada por citoplasma anfófilo denso, además Koss y Durfee, utilizarón por primera vez la denominación de atipia coilocitica, en tanto que Ayre, sugirió que tales cambios celulares podrían ser ocasionados por un virus.

En la actualidad se considera que el virus puede infectar una célula epitelial e incorporarse al DNA, que entonces produce proteínas virales y causa los cambios morfológicos de la coilocitosis, arrugas nucleares, multiplicación de núcleos, disqueratosis, espigas epiteliales. También pueden identificarse antígenos virales en un alto porcentaje de estos pacientes, si al atipia celular evoluciona con la aparición de cambios morfológicos de displasia, se pierden las características del coilocito, y no obstante puede identificarse DNA del VPH, en esas células neoplásicas por medio de técnicas complicadas de Hibridación. La presencia de mitosis atípicas puede constituir criterio diagnóstico útil para distinguir lesiones neoplásicas de aquellas que representan solo atipias inducidas por virus.

Muchos estudios demostrarón que las neoplasias malignas se forman por células malignas con un mayor contenido de DNA debido a un número mayor de cromosomas.

Esta aneuploidia cromosómica produce las figuras mitóticas que pueden detectarse con microscopio de luz. En general, muchas pruebas sugieren que las células de displasia tienen un patrón de distribución de DNA, entre diploide y tetraploide. Las células de la displasia severa, el carcinoma in situ y el carcinoma invasor por lo general tiene un contenido cromosómico muy variable, dentro de los límites del hipertetraploide. Estudios posteriores no demostrarón diferencias en el contenido de DNA, en lesiones que evolucionarón al carcinoma in situ, en comparación de aquellas que sufrierón regresión.

En épocas anteriores, se le dió importancia al papel que juegan en presencia de *Trichomona V.* en este tipo de lesiones, sin embargo los estudios no fuerón concluyentes en cuanto a que esta infección intervenga en la génesis de las displasias, actualmente se le sitúa como un cofactor aunado a otros de terminantes para el desarrollo de las displasias.

Las enfermedades de transmisión sexual y los agentes que lo producen tales como virus treponemas, tricomonas y clamidias, entre otros quizá intervengan como cofactores e incrementen el riesgo de progresión de tales lesiones.

#### EPIDEMIOLOGIA.

De acuerdo con el estudio de Kessler quien revisó muchos de los estudios de los factores epidemiológicos que tienen significado etiológico posible en la NIC, se observa con mayor frecuencia en las mujeres casadas o que se embarazaron a edad temprana, se establece la importancia del coito en la aparición de la neoplasia en relación a las proteínas del líquido seminal que pueden intervenir en estas lesiones, así como en el número de compañeros sexuales y edad temprana de inicio de actividad sexual. Al comparar con mujeres de un solo compañero sexual el riesgo de la NIC aumenta 8 veces en aquellas con 3 a 5 compañeros sexuales y el riesgo aumenta a 14.2 veces más con personas con más de 6 compañeros sexuales. En pacientes que tuvieron su primer coito a los 20 años o antes el riesgo fué de 2.5 veces mayor que en aquellas que lo iniciaron después de los 21 años.

La historia marital inestable, los embarazos múltiples, primer embarazo a edad temprana, tal vez tiene relación con dos factores, la multiplicidad de compañeros sexuales y el inicio temprano del coito. La NIC tiene las mismas características epidemiológicas que las del CACU y se relaciona también con padecimientos de transmisión sexual. En la raza negra y el medio socioeconómico bajo la dieta y el hábito de fumar aumentan de 3 a 4 veces el riesgo, el hábito tabaquico, se relaciona con la aparición del IVPH.

La deficiencia de ácido fólico se observa en pacientes que presentan displasia leve.

#### EVOLUCION NATURAL .

La frecuencia de la neoplasia intraepitelial cervical a cáncer invasor es objeto de gran investigación. Se acepta ahora que el carcinoma in situ evoluciona hacia invasor en elevado porcentaje de pacientes no tratadas. Stern informa de un estudio prospectivo en el que el 6.4% de las pacientes con displasia evolucionan hacia cáncer invasor cada año. En otro estudio realizado por Fox señaló que en 278 mujeres con displasia leve a moderada que se vigiló sin biopsia hasta 11 años, el 60% evolucionó hacia invasor., 31% sufrieron regresión y 9% permanecieron sin cambio . El intervalo en el que ocurren neoplásicos es muy variable y por tanto, parece claro que a algunas mujeres desarrollan cáncer invasor en un periodo muy breve de neoplasia intraepitelial si es que esto ocurre. Si la edad promedio de las mujeres con diversas lesiones neoplásicas se utiliza para trazar el tiempo de evolución se observa que en un intervalo de 6 años para la displasia y 13 para la aparición de carcinoma in situ hasta evolucionar a invasor . A pesar de esta al parecer indolente evolución, un pequeño porcentaje de pacientes de pacientes tiene evolución rápida que a veces constituye una lesión macroscópica en un año.

## DIAGNOSTICO .

Como se señaló antes, la NIC es un trastorno en que la paciente se encuentra asintomática y no ocurre lesión macroscópica cervical, sin embargo debe hacerse un interrogatorio detallado con respecto a hemorragia intermenstrual o por contacto, así como palpación cuidadosa del cérvix y observación con especulo vaginal, siempre que aparezca una lesión visible deberá realizarse una biopsia y se tomará un frotis parezca o no cancerosa.

DIAGNOSTICO CITOLOGICO: GPapanicolaou y Traut introdujeron por primera vez la técnica de citología, muestras celulares exfoliadas o desprendidas de la superficie del cervix, vagina son de gran utilidad en las que el diagnóstico realizado por el citopatologo estudia los procesos múltiples. Aunque provienen de la superficie del cervix y vagina, estas muestras reflejan con precisión procesos mas profundos. Se describen varias técnicas diferentes para obtener especímenes citológicos, el objeto de tener una muestra adecuada de la unión escamocolumnar requerirá desde un simple abatelenguas hasta aditamentos especiales como el citobrush, cepillo diseñado para obtener muestras incluso de endocervix, el hecho es de que la toma de la muestra y la técnica que se adopte debe cumplir los siguientes requisitos. Debe detectar la enfermedad en una etapa en la que el tratamiento temprano proporcione un pronóstico superior a aquel de etapas posteriores, debe ser lo suficientemente sensible para detectar la enfermedad en etapas tempranas y ser específico para distinguir cambios inespecíficos, resultará de bajo costo y será confiable para aquellas pacientes objeto de detección .

En un intento por establecer el consenso sobre la terminología en citología cervical, el National Center Institute, estableció una reunión de trabajo en Bethesda Maryland en 1988, en donde se define la nueva clasificación bajo el nombre de sistema Bethesda y es la actualmente utilizada. Se toman en cuenta los siguientes parametros. Valor de lo adecuado de la muestra, categorización general del diagnóstico descriptivo. Dentro de estos dos apartados se incluye el estudio de procesos infecciosos de cualquier origen, cambios de reacción o reparación celular por efectos inflamatorios o secundarios a efectos de radiación, quimioterapia, efectos de DIU, o exposición a dietilestilbestrol etc.

anormalidades de células en el epitelio escamoso o glandular, desde lesiones producidas por VPH u otros, displasia e incluso carcinomas epiteliales y no epiteliales y por último valoración hormonal.

En el sistema Bethesda, se incluyen dos cambios importantes en relación a la clasificación del papanicolaou, que son los cambios de reacción y reparación secundarios a efectos terapéuticos, inflamatorios y de otra índole - pero no los neoplásicos, estos últimos se incluyen en las anomalías celulares epiteliales y con los datos de lesión por VPH y displasias.

Los principales cambios de terminología en comparación con los sistemas previos se resume en el siguiente cuadro:

#### NOMENCLATURA EN CITOLOGIA CERVICAL .

PAP	OMS	BETHESDA
Clase I	Normal	Límites normales.
Clase II	Atípico	Reacción o reparación.
Clase III	Displasia	Anomalía de célula epitelial plana.
	Displasia leve	Lesión de bajo grado
	Displasia moderada	L. de alto grado VPH
	Displasia severa	L. de alto grado
Clase IV	CA in situ	L. de alto grado
Clase V	CA Invasor	CA de C. escamosas
Clase V	Adenocarcinoma	CA de células glandulares.
Clase V		CA no epitelial

La especificidad de la citología cervicovaginal es de casi 99% lo que sugiere que la prueba da un informe falso positivo y cuando ello ocurre el error interpretativo se debe a cervicitis, reparación, radiación o quimioterapia así como interpretación de la metaplasia como NIC.

La sensibilidad del frotis es de casi 85%, lo que sugiere que casi un 15% de las mujeres estudiadas se pueden reportar como falsas negativas.

La precisión del estudio depende por supuesto de la técnica utilizada para obtener el frotis así como del laboratorio donde se observan las laminilla y de la experiencia del citopatólogo. Las fuentes de error que deben disminuirse al mínimo están en el raspado de la unión escamocolumnar, la obtención de la muestra endocervical, la realización de un frotis delgado, adecuarlo sobre la laminilla y su fijación rápida para evitar el artefacto de secado.

La frecuencia recomendada de muestreo citológico cervical es objeto de debate en años recientes, en términos generales se acepta que dos muestras negativas tomadas en un lapso de tiempo de 6 a 12 meses se considera a la paciente sana. Por otro lado aquella paciente que resulte con alguna alteración específica será candidata a toma de muestras con intervalo de tiempo mas corto y someterse a estudios colposcopicos, histológicos si así se requiere.

DISAGNOSTICO COLPOSCOPICO: Aunque fué descubierta por Hinselmann, en 1925 y se utiliza con amplitud en Europa y Sudamerica para el diagnostico de lesiones cervicales, su popularidad en estados Unidos ha sido mas lenta probablemente a que la técnica citológica se ha perfeccionado.

Staff y Mattingly, informaron de la valoración colposcópica de 1410 pacientes con anomalías cervicales que solo 5.6% requirieron biopsia cuneliforme.

Hay muchos estudios que comparan la precisión diagnostica de la colposcopia y la citología sin embargo no debe pensarse en esas 2 tecnicas como competitivas, sino complementarias, el utilizar ambos métodos mejora la precisión diagnostica pues se suman las ventajas de ambos. La citología es una excelente técnica de muestreo, rápida, barata, y requiere poco entrenamiento para la obtención de las muestras. La colposcopia requiere de gran entrenamiento y experiencia, mayor tiempo para su realización y por lo tanto de mayor costo, sin embargo en toda paciente con anomalía cervical, la colposcopia es el medio excelente para localizar la zona sospechosa, valorar el tamaño, extensión y profundidad de la lesión y con ello tomar biopsias dirigidas para establecer el diagnostico citológico.

La correlación de los datos citológicos, colposcópico e histológicos - permite un tratamiento mas racional que el confiar en cualquiera de los métodos en forma individual.

En virtud de que el procedimiento no es onvasivo, la exploración no requiere hospitalización de la paciente. En posición ginecológica, se introduce un espéculo bivalvo, en la vagina para visualizar el cérvix, el cual se -- limpia cuidadosamente con hisopo de algodón seco retirando el exceso de moco o secreción presentes, algunos prefieren utilizar hisopos con solución salina está última no es recomendable, si se necesita tomar una muestra para estudio citológico. En esta etapa se toma con el método tradicional teniendo en cuenta de no ser demasiado vigorosa la toma para evitar sangrados y originar problemas de interpretación colposcópica. Posteriormente se da atención especial a los vasos sanguíneos utilizando el filtro verde, los vasos se tornan de color negro y permite contrastar con el tejido de fondo blanco .

PRUEBA DEL ACIDO ACETICO: Después de la inspección cuidadosa ya mencionada, el cérvix, se impregna, con un hisopo humedecido de ácido acético de 1 al 3%, en esta última concentración, el efecto del ácido es lo bastante rápida e intensa y evita que la paciente no sienta irritación local desagradable. El efecto del ácido consiste en coagular las proteínas citoplasmáticas y nucleares del epitelio pavimentoso glandular y blanquearlas. Debido a la baja concentración del producto dicha coagulación solo es perceptible a simple vista cuando la cantidad de proteínas contenidas en las células es importante. El efecto es rápido, progresivo, reversible y reproducible.

En condiciones anormales el epitelio pavimentoso anormalmente sobrecargado de proteínas blanquea la región progresivamente, es la imagen acetoblanca que aparece al cabo de 10 a 30 segundos y desaparece a los 40 seg aproximadamente.

Las células superficiales son las únicas modificadas por tal efecto, la intensidad acetoblanca y su persistencia serán mayores cuanto mas rica es la lesión en proteínas, el ácido acético no actúa sobre el moco cervical.

**PRUEBA DE YODO:** Schiller empleaba soluciones a base de yodo sobre el cérvix la cual originaba una coloración pardo caoba en base a que el glucógeno - contenido en el citoplasma de las células normales capta o es teñido por dicha solución.

La coloración es superficial, basta con raspar ligeramente la mucosa para desprender las células superficiales y hacer desaparecer el efecto. La intensidad de la misma es proporcional a la cantidad de glucógeno contenido en las células y es transitoria ya que desaparece al cabo de 10 a 15 minutos. El yodo no actúa sobre la mucosa glandular que está desprovista de glucógeno ni sobre las lesiones del epitelio columnar en donde se observa una zona que no se tiñe en caso de existir lesión es la zona yodo negativa.

La mayoría de los colposcopistas, consideran la prueba de poca utilidad, pues rara vez revelará zonas de anomalía epitelial que el colposcopio no haya detectado. De acuerdo con los hallazgos observados, los resultados se describe con la terminología aceptada por la American Society for Colposcopy and cervical Patology adoptados también por la FIGO.

**DATOS COLPOSCOPICOS NORMALES :** Epitelio escamoso original liso, sonrosado, y zona de transformación visible y bien delimitado.

Epitelio cilíndrico, de una sola capa de células productoras de moco que se extiende al endocérvix desde el epitelio escamoso original con epitelio metapláxico. Zona de transformación que suele incluir islotes de epitelio cilíndrico rodeado por epitelio escamoso metapláxico, aberturas glandulares, y quistes de Naboth.

**DATOS COLPOSCOPICOS ANORMALES:** Zona atípica de transformación; en la que hay datos sugestivos de neoplasia cervical Epitelio teñido de blanco, lesiones en puntillito imágenes en mosaico, hiperqueratosis, vasos sanguíneos anormales Sospecha de cáncer invasor franco, cancer invasor manifiesto no evidente durante la exploración clínica. Datos colposcopicos insatisfactorios: Casos en los que no puede visualizarse la unión escamocolumnar.

**OTROS HALLAZGOS COLPOSCOPICOS:** Cervicovaginitis con patron colposcopic difuso de hiperemia, erosión verdadera como perdida de continuidad del epitelio secundario habitualmente a traumatismo. Epitelio atrófico secundario a pérdidas de estímulo estrogenico. Condiloma o papiloma, lesiones exofíticas dentro o fuera de la zona de transformación .

## TRATAMIENTO .

Aunque no hay un tratamiento específico, el ginecologo tiene varias opciones para erradicar las lesiones relacionadas con VPH genital. Ya que el uso indiscriminado de los regimene de tratamiento disponibles produciría frustración. Las estrategias de tratamiento deberán basarse en un conocimiento profundo de los métodos de tratamiento y la historia natural de la enfermedad lo cual anteriormente ya se ha considerado.

### METODOS DE TRATAMIENTO.

En el transcurso de la historia ha habido remedios incontables, algunos mágicos algunos convencionales y otros no tanto considerados curativos de las verrugas. Casi todos los remedios se basan en la transmisión de las verrugas a otra persona, animal u objeto. Mark Twain, escribió -- acerca del uso de gatos muertos, agua de yesca, y frijoles abiertos frotados con sangre de verruga, para curar la enfermedad. a veces se vendían las verrugas de una persona que decía saber eliminarlas. Durante del siglo XIX se daba sangres de las verrugas a los animales. pues creían que así se les pasarían a estos. Se preparaban ungüentos a partir de una variedad de sustancias incluyendo jug e diente de león, aceite de ricinoi y jugo e cebolla para frotar y preparar las verugas. Existen en la actualidad diversos metodos de tratamiento con distintos tipos de efectividad los cuales se han propuesto a lo largo del tiempo; de los cuales tenemos la Podofilina, el 5 Fluorouracilo, Bleomicina, Colquicina, Cantaridina, colorante azul de metileno, Electrocauterio o electrodiatermia, crioterapia o criocauterio, vaporización laser, extirpación local, vulvectomía, levamisol, Dinitroclorobenzeno, Interferón, vacuna autógena, quimiocirugia sugestoión e hipnosis radioterapia, ácido bi o tricloroacetico.

El tratamiento ideal de las lesiones relacionadas con VPH, debe ser eficaz, accesible, de aplicación sencilla, buena tolerancia, libre de -- riesgos prolongados, seguro durante el embarazo, adecuado para uso vaginal, y barato. Tambien se debe tenr en mente que la infección genital por VPH, es uan enfermedad del epitelio de aspecto normal y anormal que suele evolucionar durante varias semanas hasta 8 meses. Por tanto el método quirurgico actual de tratamiento no puede ser óptimo, sin embargo, la des - trucción de productos de infecciones por VPH como condilomas o displasias

produce una remisión estable en casi 85% de los pacientes, a pesar de que virtualmente todas las lesiones relacionadas con VPH están rodeadas por zonas difusas de infección subclínica.

Hay dos indicaciones principales para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con VPH:

1).- Alivio de irritación, molestia o dolor. En esta categoría se encuentran los pacientes con condiloma acuminado sintomático.

2).- Evitar las neoplasias. La relación conocida de VPH con la neoplasia plana del aparato genital en su parte distal requiere que se erradiquen las lesiones precursoras. Aunque casi ninguna displasia genital se transforma en carcinoma invasor, hay acuerdo general de tratar pacientes con displasia significativa y carcinoma in situ. Sin embargo esta es menos definida la utilidad del tratamiento en lesiones menores (Condiloma plano, displasia leve). Dada la elevada tasa de regresión espontánea de VPH, menor relacionada con anomalías epiteliales parece adecuado mantenerse a la expectativa. En lesiones cervicales, debe sospecharse la inconveniencia, ansiedad, tiempo y costo que implican estudios citológicos repetidos colposcopia y biopsias múltiples, con la ablación relativamente inócua y eficaz de la zona de transición por crioterapia. Las pruebas sistémicas basadas en citología o muestras de Biopsias, para tipos de VPH pueden en un futuro cercano ayudar a seleccionar a los pacientes para tratamiento cuya lesión fueran causadas por virus potencialmente oncogénos.

#### ACIDO TRICLOROACETICO

La utilización de este ácido en solución al 50-85% en alcohol al 70% La aplicación tópica produce una irritación intensa que dura de tres a 5 minutos, en tanto que los condiloms se tornan blancos, como resultado de la cauterización química. Si el ácido se aplica cuidadosamente con un pequeño aplicador con punta de algodón, solamente en las lesiones, no hay necesidad de proteger la piel circundante ni lavar el agente después de varias horas. Puede usarse bicarbonato de sodio diluido para neutralizar el exceso de ácido. Las aplicaciones repetidas cada dos o cuatro días pueden (dada la seguridad de la droga), ser utilizadas por el paciente mismo en un momento dado. Pueden utilizarse el ácido tricloroacético en superficies mucosas incluyendo la vagina y es seguro incluso en el embarazo este ácido es tan eficaz como la podofilina, produce irritación cutánea de menor duración y tiene un menor registro de seguridad por lo que se prefiere.

## Q U I M I C A .

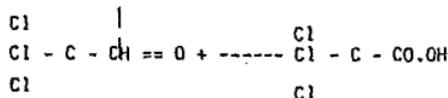
El ácido tricloroacético pertenece al grupo de los **ACIDOS HALOGENADOS**. Son compuestos que están caracterizados por contener uno o varios halógenos en la cadena hidrocarbonada del ácido.

**NOMENCLATURA:** Tanto para los ácidos Halogenados, como para los ácidos alcoholes y los aminoácidos, para indicar la colocación del Halógeno, del Hidróxido y del amígeno, se marcan con letras del alfabeto griego; el carbono que se inserta al carboxilo se le asigna por la letra alfa, y por orden alfabético se marcan los restantes carbonos. En esta forma basta indicar primeramente la letra griega, a continuación el nombre del halógeno o la palabra hidróxi, o amino, según que se trate de un ácido halogenado o de un ácido alcohol o de un aminoácido y finalmente se enuncia el nombre del ácido .

**PREPARACION:**Primero; por halogenación directa, que consiste en calentar el ácido en presencia del halógeno, usando como catalizador polvo de azufre; por este procedimiento se obtienen preferentemente derivados alfa halogenados. Segundo: Tratando los ácidos Olefinicos con los hidrácidos halogenados. En este procedimiento al Halógeno se fija al carbono más distante del carboxilo y que sostiene la doble ligadura.

**PROPIEDADES:**Estos compuestos poseen las propiedades de la función halógeno y de la función ácido, por ejemplo con el hidróxido de potasio o de plata nos dan hidroácidos y con el amoníaco nos dan aminoácidos.

**TERMINOS PARTICULARES:** Ac Monocloroacético; Cl-CH<sub>2</sub>-COOH. Es un sólido cristallizable que funde a 62°C Hierve a 186°C, su densidad es de 1.4 . Se obtiene haciendo reaccionar Cloro seco sobre el Ac acético; se utiliza en un gran número de síntesis orgánicas.**AC TRICLORACETICO:** Es un sólido que funde a 46°C, y destila entre 195 y 200°C tiene reacción fuertemente ácida sobre la piel tiene efectos vesicantes y se preparan oxidando el cloral con Ac Nítrico. Tiene gran aplicación en las síntesis orgánicas.



## CARACTERISTICAS DEL ACIDO TRICLOROACETICO.

El ácido tricloroacético ha mostrado un efecto hepatocarcinógeno en ratones, posterior a la administración del mismo en el agua de consumo, y se evaluado su eliminación en orina aire espirado, heces fecales, y concentración sanguínea, encontrando como carcinogenico los metabolitos del mismo en el humano no se ha encontrado que hay algún efecto similar tras la absorción del mismo a través de las mucosas. Se ha observado que la eliminación de ácido tricloroacético por la orina de pacientes que han sido expuestos al mismo se ha encontrado hasta las 96 hrs posteriores, siendo en promedio el máximo nivel hasta las 48 horas.

De los estudios realizados en animales de experimentación ( ratas ) a los que se les administró el ácido tricloroacético en el agua de consumo para la evaluación postmortem de los efectos y daños realizados en los diferentes órganos de la economía, tras la observación al microscopio se encontraron las máximas alteraciones a nivel hepático y pulmonar; a nivel hepático las alteraciones más importantes, se encuentran a nivel del sistema de conductos biliares, con proliferación del sistema de ductos, con extensión a las venas portales, fibrosis y edema, y ocasionales focos de inflamación. A nivel pulmonar se observaron mínimas alteraciones, tales como focos de mínima inflamación perivascular en el sistema de pequeñas venas pulmonares.

Se han propuesto diversos esquemas de manejo de las infecciones de el aparato genital femenino causadas por virus del papiloma humano, en las que se ha utilizado el ácido tricloroacético, en 1992 Blauvelt y Goldstein, realizaron un estudio en el cual se aplicó comparativamente Nitrogénico líquido Podofilina y ácido tricloroacético para el manejo de lesiones producidas por condiloma humano, encontrando como resultados en cuanto a la recurrencia con el nitrogénico de 92%, al encontrar DNA viral posterior al tratamiento, al grupo de podofilina se encuentra DNA en el 15% y en el grupo del ácido tricloroacético 7% únicamente, siendo más efectivo este para la erradicación del virus del papiloma en lesión acumulada.

En otros estudios realizados, por Vinay y Malviya, para el manejo de los papilomas con ácido tricloroacético en pacientes sin displasia se encuentra una efectividad de 85%.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .

1.- ¿ Cual es la ventaja que brinda, el ácido tricloroacetico, como método de tratamiento en la resolución de lesiones precursoras de CACU de bajo grado ?.

2.- ¿ Existen determinantes para la selección de pacientes con respuesta favorable ?.

## JUSTIFICACION .

La infección por virus del papiloma humano del tracto genital bajo ha incrementado su incidencia y ahora es la infección viral transmitida sexualmente mas común. La infección por VPH, representa la primera etapa de una neoplasia intraepitelial cervica continua, y debe considerarse como la lesión cervical mas temprana capaz de progresar hasta cáncer invasor.

La colposcopia permite identificar patologia significativa adicional en las formas de lesiones precursoras de cancer cervicouterino.

Por otro lado la neoplasia intraepitelial vulvar, tambien se ha observado con frecuencia creciente durante los últimos 10 años, no hay un tratamiento único y definitivo, por lo que es necesaria la selección de un método determinado, EFICAZ, POCO COSTOSO Y CON BUENA TOLERANCIA.

## O B J E T I V O S :

GENERAL: Demostrar la eficacia del acido tricloroacetico por via tópica, en el manejo de lesiones premalignas de bajo grado .

- PARTICULARES:** A).- Evaluar los planes de dosificación: Régimen periodico y continuo.
- B).- Determinar, el número de casos de remisión completa y recaídas.
- C).- Valorar la tolerancia, la toxicidad local o sistémica, de acuerdo a la susceptibilidad individual.
- D).- Enumerar los efectos secundarios.
- E).- Evaluar el costo beneficio, del ácido tricloroacético, como método convencional de consultorio.
- F).- Valorar la respuesta en lesiones de infección por virus del papiloma humano, únicas o asociadas a Neoplasia intraepitelial.

#### H I P O T E S I S .

EL ACIDO TRICLOROACETICO, AL 85%, POR VIA TOPICA ES UNA OPCION DE TRATAMIENTO EFECTIVO, PARA LA RESOLUCION DE LAS LESIONES PREMALIGNAS DE BAJO GRADO.

#### M A T E R I A L Y M E T O D O S .

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, durante el periodo del 1º de Junio de 1992, al 1 Junio 1993, en el HCN PEMEX.

Fuerón captadas 100 pacientes, Inicialmente en el area de Medicina preventiva, Medicina general, Ginecología general y fuerón referidas a la clínica de displasias, con el diagnostico Citológico Histopatológico IVPH, - NIC I y de IVPH+NIC I, lesiones consideradas de bajo grado por el sistema de Bethesda, Localizadas en cérvix, vagina, vulva, y región perineal.

Mediante una hoja de captación de datos, se recolectarán factores - epidemiológico, antecedentes ginecoobstetricos, resultados de papanicolaou de exploración colposcópica, y de estudios histopatológico, tratamiento - con ácido tricloroacético y el seguimiento continuo.

Se practicarán dos planes de dosificación:

- A).- Una aplicación.
- B).- Tres aplicaciones.

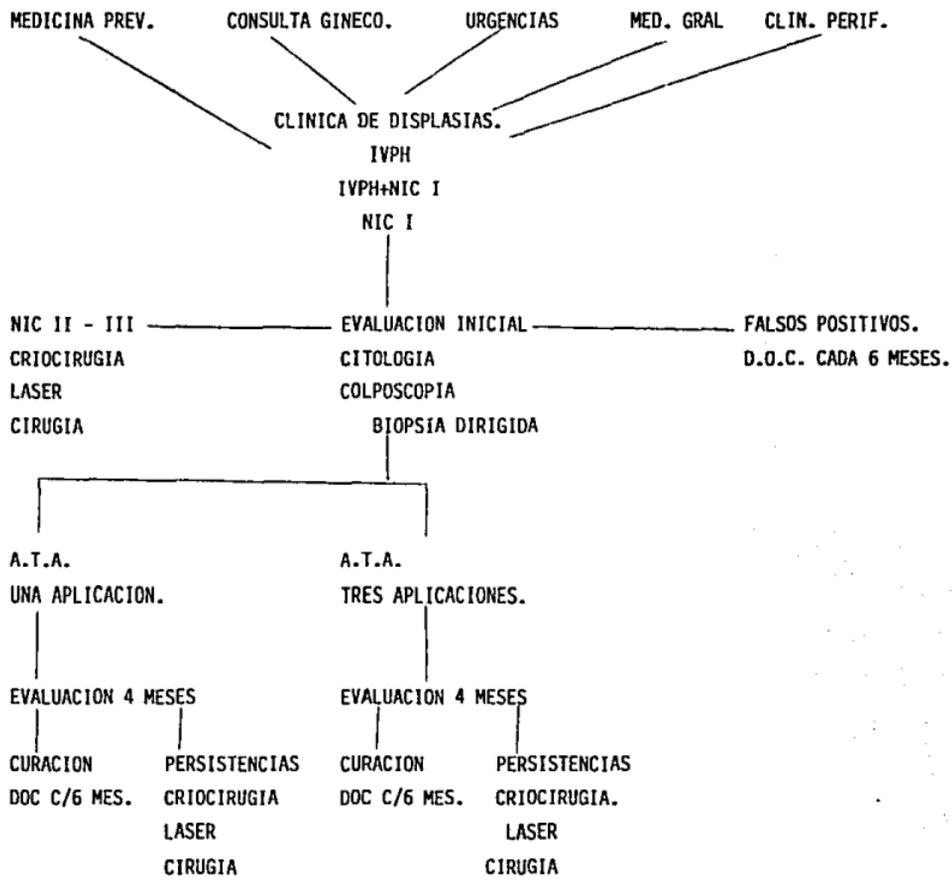
El ácido tricloroacético de aplicado con cuidado, empleando un hidopo de algodón ( De preferencia bajo control con el colposcopio), embrocando las lesiones directamente y con extensión hacia la región endocervical. Se con siderarán las lesiones mas pequeñas, por ser mas tolerables para este agente químico. Siendo el periodo de intervalo entre aplicación y aplicación, de 15 días. Posteriormente se realizarón, citologías, colposcopías y biopsias dir igidas de control a los 4 meses posteriores al tratamiento .

Se estudia a un grupo de 100 pacientes, las cuales referidas de los ser vicios anteriormente citados, a las que con resultados de IVPH, IVPH+NIC I, y NIC I, se dividirán en tres grupos, uno de 40 pacientes reportados unica - mente con IVPH, otro de 30 pacientes con IVPH + NIC I, y un tercer grupo de 30 pacientes con reporte de NIC I.

En la consulta inicial, se realizará evaluación colposcópica con toma de Biopsia dirigida, y posteriormente aplicación del ATA, y cita posterior para una 2a y 3a aplicación con un intervalo de 15 días entre cada una . A su vez cada grupo será dividido al 50% para realizar en cada subgrupo una y tres - aplicaciones respectivamente para posteriormente evaluar la efectividad del Acido según el número de dosis.

Las pacientes fuerón instruidas para tener relaciones sexuales con pre - servativos para limitar la diseminación de la infección y las parejas fuerón evaluadas con penoscopias siempre y cuando fuera posible.

El metodo estadístico utilizado es la prueba de CHI CUADRARADA.



Se captarán 100 pacientes, con lesiones de bajo grado, diagnosticadas por histopatología, posterior a biopsia dirigida con colposcopia. Divididos en tres grupos, 40 casos con IVPH, 30 con IVPH, asociados a NIC I, y 30 solamente con NIC I.

I.- PACIENTES CAPTADAS CON LESIONES DE BAJO GRADO.

IVPH	IVPH + NIC I	NIC I	TOTAL
40	30	30	100

No de casos.

La tabla II contiene la distribución por edades de pacientes de acuerdo al tipo de lesión. La mayoría tuvieron entre 15 y 20 años de edad, constituyendo un 63% de pacientes con lesiones de bajo grado, el 26% restantes, comprendiendo entre el grupo de 21 a 25 años.

II.- GRUPOS ETARIOS DE ACUERDO AL TIPO DE LESION.

EDAD	No Pacientes con lesión.		
	IVPH	IVPH + NIC I	NIC I
15 - 20	21	24	18
21 - 25	12	4	10
26 - 30	6	2	2
31 - 35	-	-	-
36 - 40	1	-	-
TOTAL	40	30	30 = 100

Los resultados del tratamiento con ácido tricloroacético de los tres grupos diferentes, fuerón los siguientes: 80 y 100 %, de efectividad para una y tres aplicaciones respectivamente, en lesiones con IVPH. En los grupos con lesiones epiteliales de bajo grado, recurrencias del 100%, con una aplicación y una efectividad del 6 y 13% con tres aplicaciones. ( Cuadro III, IV y V ).

### III.- RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN IVPH.

TRATAMIENTO	EFECTIVIDAD		RECURRENCIA.	
	No	%	No	%
UNA APLICACION	16	80	4	20
TRES APLICACIONES	20	100	-----	-----

### IV.- RESULTADOS DEL TRATAMIENTO IVPH + NIC 1.

TRATAMIENTO	EFECTIVIDAD		RECURRENCIA.	
	No	%	No	%
UNA APLICACION	-----	-----	15	100
TRES APLICACIONES	4	6.6	14	99.3

V.- RESULTADOS DEL TRATAMIENTO NIC I

TRATAMIENTO	EFECTIVIDAD		RECURRENCIA	
	No	%	No	%
UNA APLICACION	-----		15	100
TRES APLICACIONES	2	13.3	13	86.7

VI.- Las imágenes colposcópicas más frecuentes, posterior al tratamiento, fueron: Colpitis en un 70%, Metaplasia escamosa en 60%, lesiones intraepiteliales recurrentes Mosaico 57%.

VI.- IMAGENES COLPOSCOPICAS POSTERIORES AL TRATAMIENTO .

IMAGEN	No CASOS
COLPITIS	70
METAPLASIA ESCAMOSA	60
MOSAICO	57
ULCERAS ( LESION CAUSTICA )	25
ECTOPIA	20
LESION ACETOBLANCA RECURRENTE	4

VII.- Los diagnosticos citologicos mas frecuentes, posteriores al tratamiento, en lesiones de IVPH, la metaplasia escamosa ( Proceso de reparacion ), en 60%, y la cervicitis aguda erosiva en 37.5%.

VII.- HALLAZGOS CITOLOGICOS POSTRATAMIENTO.

	No	%
METAPLASIA ESCAMOSA	24	60
CERVICITIS AGUDA EROSIVA	15	37.5
CERVICITIS CRONICA INESPECIFICA	1	2.5
TOTAL	40	100%

VIII.- Las recurrencias histológicas en las lesiones de bajo grado fuerón en su mayoría en la neoplasia intraepitelial cervical en 93 a 96% de los casos.

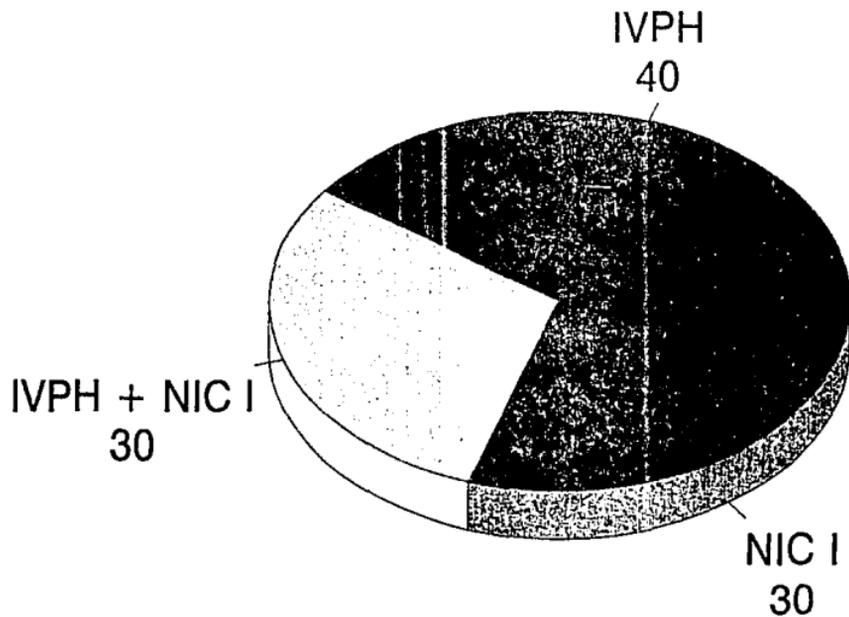
VIII.- HALLAZGOS HISTOLOGICOS POSTRATAMIENTO.

HISTOLOGIA	TOTAL	R E C U R R E N C I A	
		1 APLIC.	3 APLIC.
COILOCITOS	4/40 ( 10% )	4/20 (20%)	-----
DISPLASIA Y COILOCITOS.	29/30 (96.6%)	15/15 (100%)	14/15 (93.3%)
DISPLASIA	28/30 (93.3%)	15/15 (100%)	13/15 (86.7%)

**IX. - EFECTOS SECUNDARIOS.**

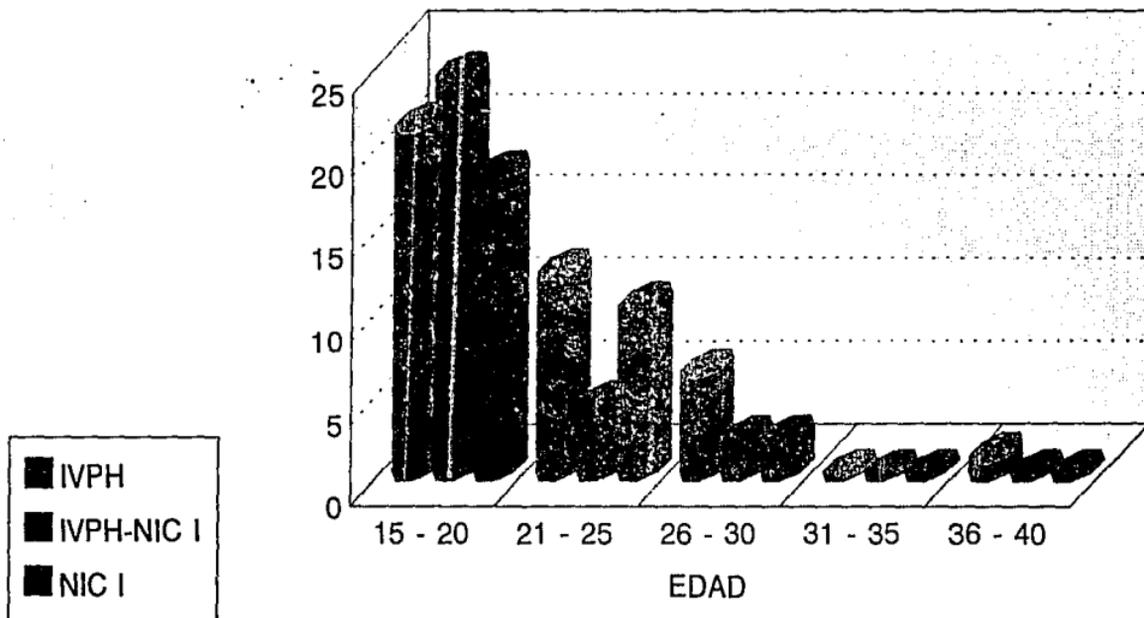
	<b>No DE CASOS</b>
EXUDACION ACUOSA	100
VAGINITIS EROSIVA	90
QUEMADURAS	40

# PACIENTES CON LESIONES DE BAJO GRADO

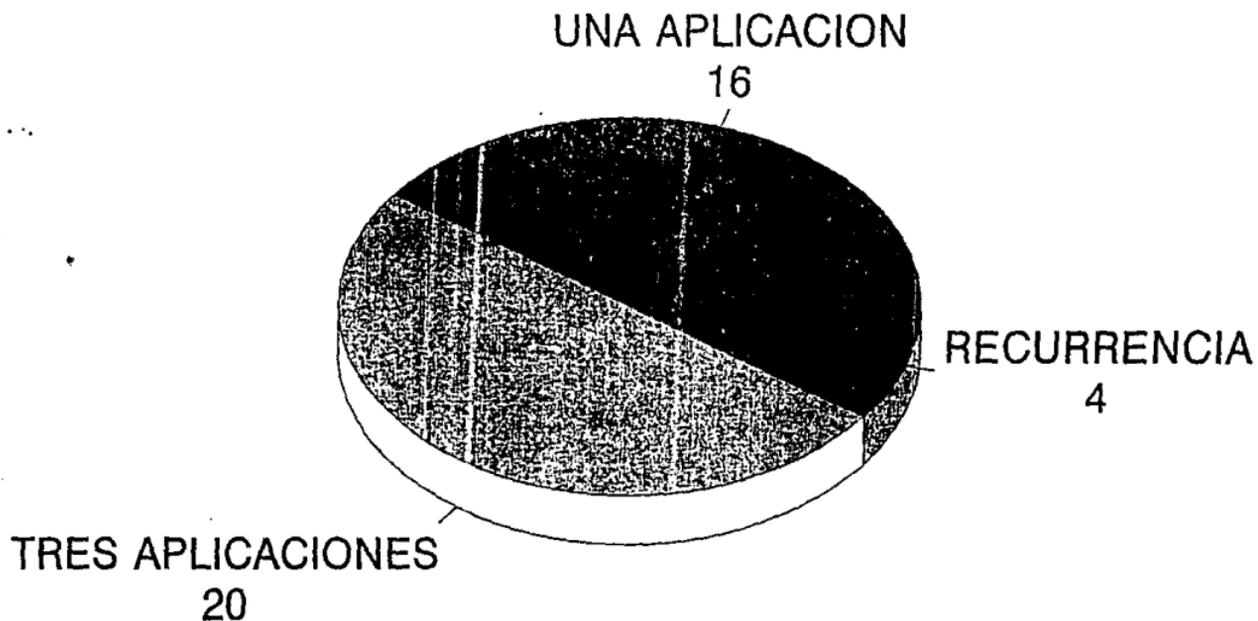


# GRADO DE LESION POR GRUPOS ETARIOS

No PACIENTES

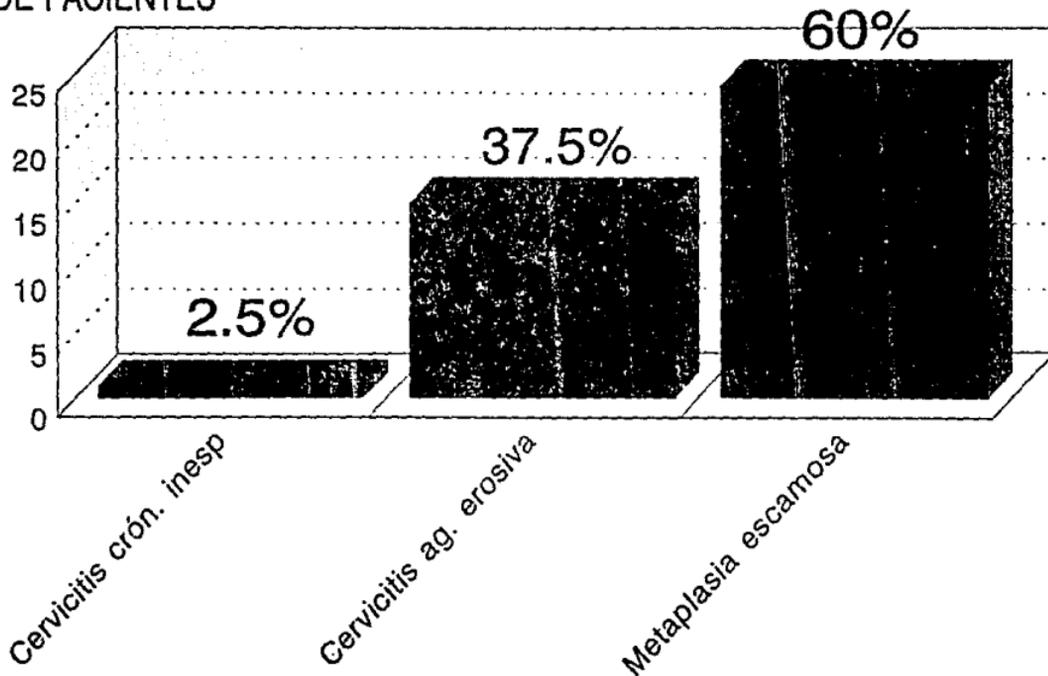


# RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN IVPH



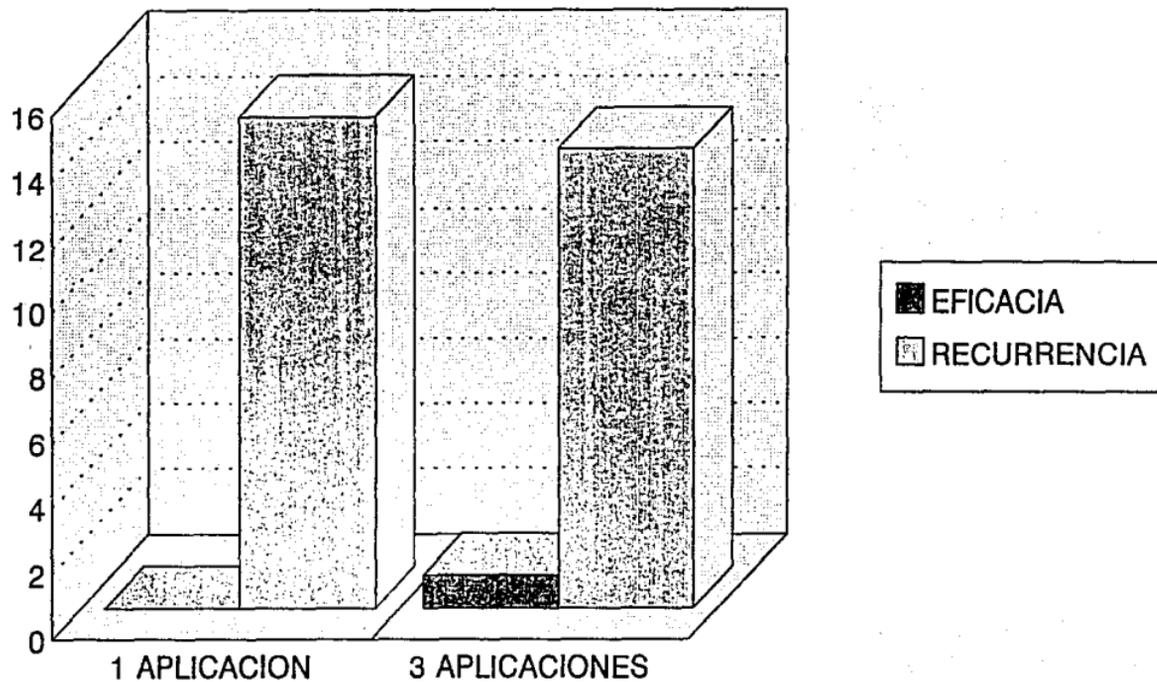
# CITOLOGIA E HISTOPATOLOGIA POSTTRATAMIENTO EN IVPH

No DE PACIENTES



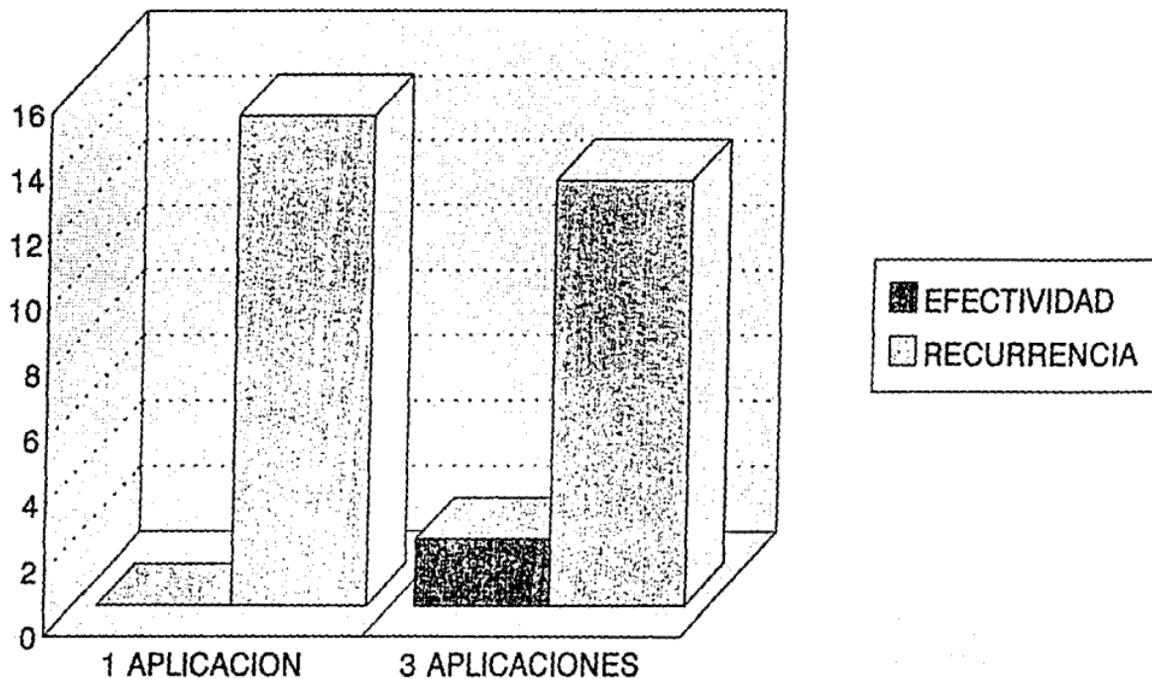
# RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN IVPH + NIC I

---



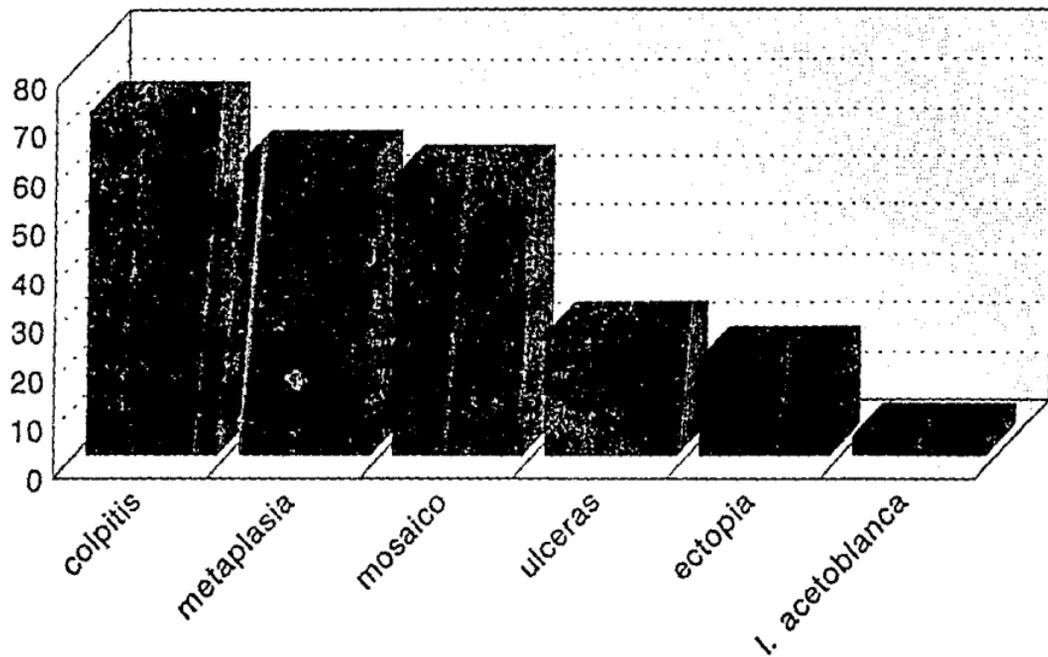
# RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN N.I.C.1

---

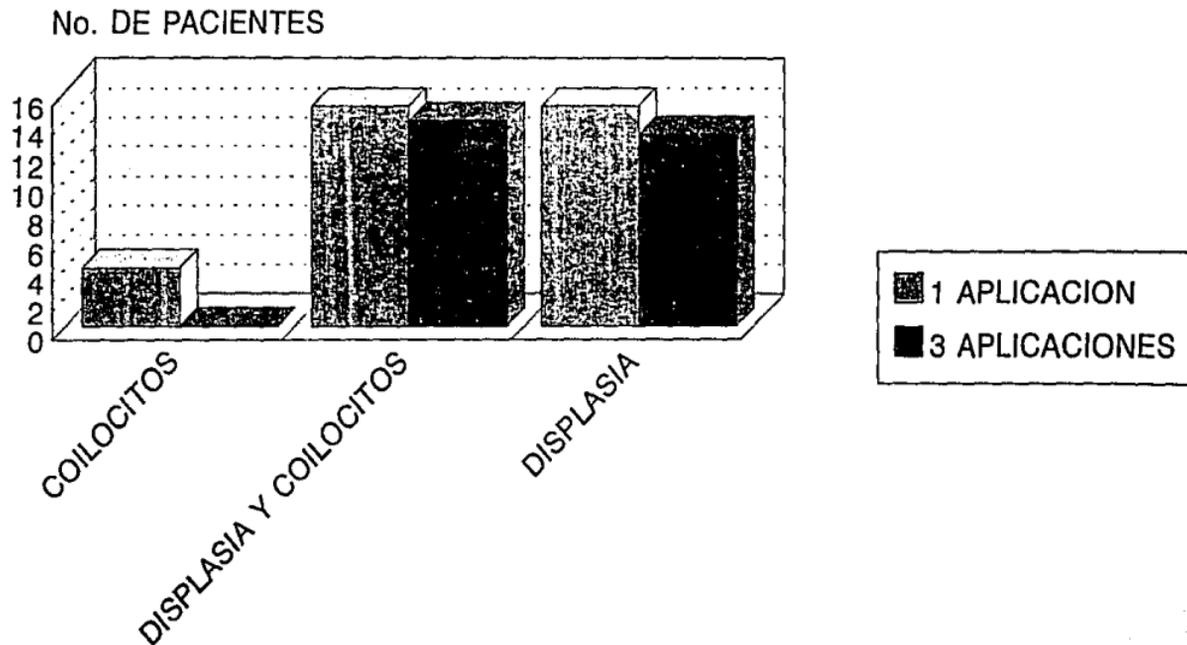


# IMAGENES COLPOSCOPICAS POSTERIOR AL TRATAMIENTO

No DE PACIENTES

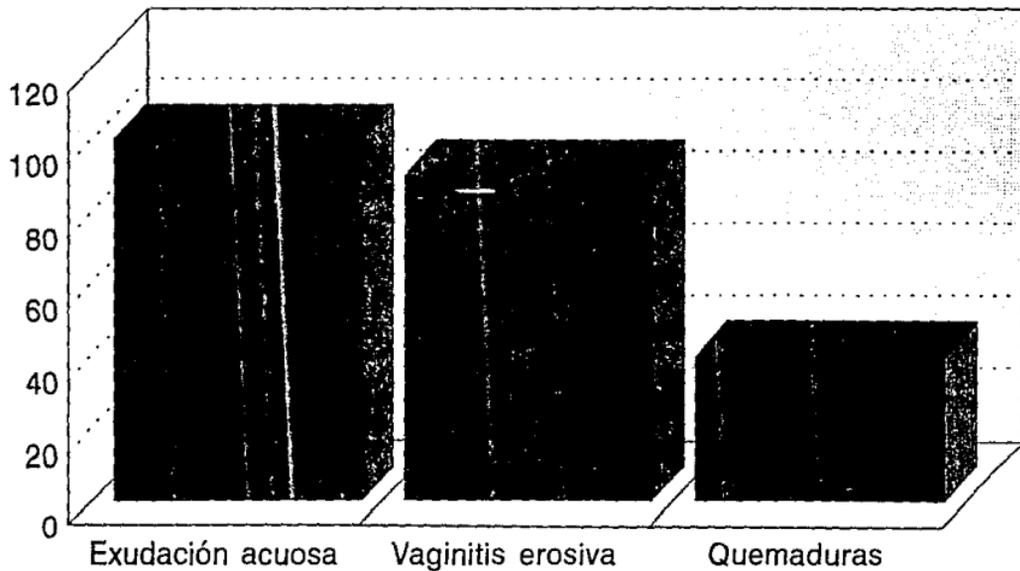


# HALLAZGOS HISTOLOGICOS POSTRATAMIENTO



# EFECTOS SECUNDARIOS

No. DE PACIENTES



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Existe una relación estadísticamente significativa, entre las lesiones de IVPH del tracto genital bajo y la ocurrencia de la neoplasia intraepitelial cervical, por lo que en nuestro estudio, se captarán 100 pacientes con lesiones de bajo grado. La edad de presentación de lesiones precursoras de CACU, ( NIC ) ha disminuido, presentándose en un 22% de los casos, en pacientes entre 15 y 21 años. También el promedio de edad para la aparición del carcinoma in situ, ha disminuido, desde aproximadamente 40 a 28 años de edad, durante la última década. Nuestro estudio, revela estadísticas aún mas significativas, 63% con lesiones de bajo grado entre los 15 y 20 años, y dentro de estas, el 42% constituidas por neoplasia intraepitelial cervical grado I. Aunque esto también puede reflejar, que el estudio de pacientes de alto riesgo se efectúa en una etapa mas temprana de la vida.

En el primer grupo de pacientes con IVPH, la efectividad terapéutica del ATA, se reflejó en un 80% en las tratadas con una aplicación y con tres aplicaciones en un 100%. Únicamente 4 recurrencias, con una sola aplicación; con evidencia citológico o colposcópica de IVPH, a los 4 meses de seguimiento. Obteniendo una diferencia significativa de  $P < 0.053$ .

En el segundo grupo de lesiones asociadas de IVPH + NIC I, la efectividad del tratamiento practicamente nula, con recurrencia del 93.3% al 100 el analisis estadístico no mostró diferencia significativa  $P > 0.50$ .

Así mismo el tercer grupo de pacientes tratadas con NIC I, solo una efectividad del 13.3%, con tres aplicaciones, y recurrencias en el 100% con una sola aplicacion, no hubo diferencia significativa en ambos grupos con una  $P > 0.24$ .

Las imagenes colposcópicas mas frecuentemente encontradas posterior al tratamiento: Colpitis ( proceso inflamatorio ), 70%, metaplasia escamosa como epitelio de reparación en 60% y lesiones persistentes caracterizadas por imagenes en mosaico en 57% de los casos. De igual forma la metaplasia escamosa, constituye un diagnostico histopatológico mas frecuente ( 60%), posterior al tratamiento de las lesiones de IVPH.

Las alteraciones celulares: Displasia y collocitos, persistieron en el 93.3 a 96.6% del total de los casos tratados. El ATA, agente --caustico y astringente de aplicación local, presentó los siguientes agentes secundarios: Exudación acuosa, y vaginitis erosiva en 100 y 90% de los casos, así como lesiones caústicas en el 40%.

#### C O N C L U S I O N E S .

- La infección por virus del papiloma humano IVPH ( del tracto genital bajo ), ha incrementado su incidencia y ahora puede ser la infección viral sexualmente transmitida mas común.
- La infección subclinica por VPH, representa la primera etapa de un NIC cointínuo, y debe considerarse como la lesión cervical mas temprana capaz de progresar hacia el cáncer invasor.
- La edad de presentación de las lesiones del del cáncer cervicouterino, ha disminuido, sin embargo, esto puede reflejar, que el estudio de las pacientes de alto riesgo se afecta en una etapa mas temprana de la vida.
- En el presente estudio, la efectividad del ATA, fué evaluada, demostrando una respuesta favorable, en las lesiones de IVPH, sin displasia asociada.
- El ácido tricloroacético, es un método convencional de consultorio, de aplicación local, eficaz en un 80 a 100%, para las lesiones del IVPH, con toxicidad local de acuerdo a la suceptibilidad individual.
- El tratamiento debe individualizarse, según localización anatómica, y volúmen de las lesiones: Lesiones pequeñas, aisladas, en exocervix, --bién delimitadas, circunscritas, no involucradas en la zona de transformación, ni con penetración glandular, ( Hacia el canal endocervical ).
- El régimen periodico, tres aplicaciones, una cada 15 días obtuvo mejores resultados.
- La ventaja de esta forma de tratamiento, es que puede ser establecido - en pacientes en forma ambulatoria, sin necesidad de anestesia u hospitalización.

- Sus efectos secundarios : Exudación acuosa, vaginitis erosiva, y lesiones causticas, pueden reducir sus proporciones, protegiendo paredes vaginales, vulva y uretra con crema de pastas inértes, vaselina, flamazina y óxido de zinc, antes y durante el tratamiento.

EL ACIDO TRICLOROACETICO, UNA OPCION MAS DE TRATAMIENTO PARA LAS LESIONES DE IVPH SIN EVIDENCIA DE DISPLASIA.

## BIBLIOGRAFIA .

- 1.- Williams Pritchard y Macdonald.  
Tratado de Obstetricia.  
Ed Salvat 3a ed. 1989.
- 2.- Novak, Jones H.  
Tratado de Ginecología  
Ed Interamericana 11a ed 1991.
- 3.- Ham Arthur  
Tratado de Histología  
Ed Interamericana 7a ed. 1975.
- 4.- Cartier Rene  
Colposcopia Práctica.  
Ed Seriba 1986
- 5.- Robbins  
Patología Estructural y Funcional.  
Ed Interamericana 1975 1a ed.
- 6.- Richart R.M.  
Cervical Intraepitelial Neoplasia.  
In Sommers S,C, Pathology Annual 1973 N.Y. p.30
- 7.- Hans B. Krebs MD Clinicas Obst. y Ginecologicas Vol 1 1989  
Hitos en la investigación de papilomavirus humano.
- 8.- Reid Richard, Broker T, y cols  
Papilomavirus humanos.  
Temas Actuales Ginecologia y Obstetricia Vol 2 1987
- 9.- Wilkinson Edward J.  
Frotis de papanicolaou y detección de Neoplasia cervicouterina.  
Clínicas Obstetricas y Ginecológicas Vol 4 1990
- 10.-National Cancer Instotute Workshop  
The 1988 Bethesda System for Reporting  
Cervical-Vaginal Cytological Diagnoses.  
JAMA August 18, 1989 Vol 262, N. 7 1989.

- 11.- Gacomini MD, Simi Umberto MD  
Nomenclature for the Cytodiagnosis of Cervical Intraepithelial lesions  
JAMA Vol 35 N. 4 August 1991.
- 12.- HECTOR MURILLO  
Tratado Elemental de Química Orgánica.  
Ed Porrúa 1972
- 13.- Vinay K., Malviya MD, Guy Boyke MD  
Trichloroacetic Acid in the treatment of Human Papillomavirus infection  
on The cervix Without Associated Dysplasia.  
Obst, and Gynecol. Vol 70 No 1 July 1987.
- 14.- Larson JL. Bull RJ.  
Metabolism and Lipoperoxidative activity of trichloroacetic and dichloroacetic acid in rats and mice.  
Toxicol appl, Pharmacol; 1992 Aug, 115 (2) pp 268-77
- 15.- Blauvelt A. Goldstein BA, Leonardi C, Penneys NS  
Detection with the Polymerase chain reaction of human papillomavirus DNA in condylomata acuminata en vitro with liquid nitrogen, Trichloroacetic acid, and podophyllin.  
J. AM academy Dermatol., 1992 May 26 (5) pp710-14
- 16.- BATH HK, KANZ MF, CAMPBELL GA, ANSARI GA  
Ninety day toxicity study of chloroacetic acids in rats.  
Fundam. Appl Toxicol; 1991 Aug 17 (2) pp 240-53