



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**  
**DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**LESIONES INTRAEPITELIALES Y SU DISTRIBUCION POR GRUPOS DE  
EDAD EN EL HOSPITAL HIES-HIMES EN UN PERIODO DE DOCE MESES**

## **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD  
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DR. VICTOR HUGO BELTRÁN SAUCEDA**

**DIRECTOR DE TESIS: DR. DIONISIO PEREZ CANAL**

**HERMOSILLO, SONORA. SEPTIEMBRE DEL 2008**



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 esta 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.

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA  
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**LESIONES INTRAEPITELIALES Y SU DISTRIBUCION POR GRUPOS DE  
EDAD EN EL HOSPITAL HIES-HIMES EN UN PERIODO DE DOCE MESES**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD  
DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**QUE PRESENTA:**

**DR. VICTOR HUGO BELTRAN SAUCEDA**

**DR. FILIBERTO PÉREZ DUARTE  
DIRECTOR GENERAL  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**DR. RICARDO FRANCO HERNÁNDEZ  
JEFE DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. FELIPE ARTURO MÉNDEZ VELARDE  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. DIONISIO PEREZ CANAL  
DIRECTOR DE TESIS. JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA**

**DR. EDMUNDO CANO SALAZAR  
ASESOR DE TESIS. JEFE DEL SERVICIO DE COLPOSCOPIA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Inicialmente, agradezco a Dios por ser mi guía espiritual en la vida misma, principalmente a lo largo del camino de la especialidad en la cual, el ha sido testigo de mi desarrollo en diversos aspectos, primordialmente en el área profesional.

Posteriormente agradezco a mis padres, los cuales me han brindado todo su amor, comprensión y apoyo, y por medio de sus enseñanzas me han transmitido todos los principios y valores para mejorar cada día como ser humano. Sin omitir el satisfacer todas las necesidades y herramientas básicas para crecer profesionalmente.

A mis maestros que han participado activamente en el proceso de enseñanza- aprendizaje, y han hecho posible llegar hasta donde estoy por medio de sus experiencias y sabiduría. Gracias por sus conocimientos que han elevado y cincelado mi perfil profesional.

A mis asesores que me orientaron para la realización de este trabajo aclarando con infinita paciencia todas mis dudas y contribuyendo con su opinión para un feliz termino de esta mi tesis.

A mis compañeros por los momentos gratos que compartimos durante este tiempo, en los cuales hubo contratiempos que juntos supimos soslayar óptimamente, por lo cual en esta ultima etapa debemos sentirnos orgullosos de haber logrado un objetivo mas en nuestras vidas.

Por ultimo agradezco al hospital que me ofreció la oportunidad de formar parte de el, participando en sus diversos programas de especialidad, proporcionándome las facilidades físicas y educativas a lo largo de estos cuatro años.

## INDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>.....1</b>
<b>II.</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>.....5</b>
<b>III.</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	<b>.....6</b>
<b>IV.</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>.....33</b>
<b>V.</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>.....34</b>
<b>VI.</b>	<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>.....35</b>
<b>VII.</b>	<b>DESCRIPCION DEL ESTUDIO</b>	<b>.....37</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANALISIS ESTADISTICO</b>	<b>.....38</b>
<b>IX.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>.....39</b>
<b>X.</b>	<b>DISCUSION</b>	<b>.....42</b>
<b>XI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>.....44</b>
<b>XII.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>.....46</b>
<b>XIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>.....52</b>

## I.- INTRODUCCIÓN

Las clínicas de colposcopia en la actualidad se encuentran distribuidas en la república mexicana en lugares estratégicos, con el objetivo principal de detección oportuna de lesiones intraepiteliales y al mismo tiempo dar tratamiento para las mismas, ya que estas son consideradas precursoras del cáncer cervicouterino.

Debemos de considerar que el cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar en frecuencia de tumores malignos en mujeres de todo el mundo, siendo el más frecuente en África, Asia, Centro y Sudamérica; después del cáncer de mama. <sup>1</sup>

En el hospital HIES-HIMES se cuenta con una clínica de colposcopia la cual está siendo atendida por un colposcopista certificado de hace tres años a la fecha aproximadamente y con estadísticas exclusivas de tipo administrativo.

El cuello uterino es una región del útero muy accesible para ser vigilada con todo cuidado desde el punto de vista médico. La peculiaridad de los epitelios que cubren el canal cervical (Epitelio columnar o glandular) cubren el exocervix (epitelio escamoso, epidermoide o poli estratificado) y sobre todo el punto donde se unen estos epitelios llamado unión escamo columnar hacen del cérvix un órgano débil para la agresión por virus y bacterias. Por otra parte, estos epitelios de revestimiento están provistos de abundantes receptores para las hormonas del ovario y durante etapa prenatal (por las hormonas de la placenta) y durante la etapa reproductora (desde la menarca hasta la menopausia, por las hormonas del ovario) a las que responden activamente. Durante la infancia el puerperio, la postmenopausia y en las mujeres jóvenes a las que se les han extirpado los ovarios, los epitelios del cérvix quedan sin el estímulo hormonal que de alguna manera u otra los protege. La vagina y el cérvix son un conducto virtual que permite la salida de moco cervical, la menstruación, forma uno de los trechos del canal

blando del parto y en condiciones biológicas normales, en la mujer adulta, además del epitelio epidermoide que los protege, también, la vagina y el cérvix están defendidos por la presencia de glicógeno presente en las células epiteliales y por el ácido láctico que libera el bacilo de Doderlein. La vagina y el cérvix tienen una flora bacteriana compatible con la salud. La introducción hacia la vagina de algo, objetos, tampones menstruales, coito provocan una reacción inflamatoria de intensidad variable, que pueden convertir en patógenos a las bacterias presentes o la penetración de algo, puede llevar microorganismos patógenos que determinan una infección, entre los microorganismos que pueden llegar a la vagina y el cérvix y ser los agentes introductores de un cáncer, se encuentran principalmente los virus. 2

El sitio donde se unen el epitelio que cubre el canal cervical (cilíndrico) con el epitelio que cubre el exocérvix (poliestratificado, epidermoide, escamoso) se conoce como zona de transformación. El epitelio endocervical tiene por debajo de él una zona de células basales poligonales ubicadas entre el estroma cervical y el epitelio columnar que se llama células basales o células de reserva que pueden desarrollarse como epitelio columnar o epitelio escamoso según su capacidad secretora.

Las células de reserva se consideran como las encargadas del proceso de metaplasia (reparación) que ocurre en el cérvix para eliminar el tejido endocervical que sale para cubrir el exocérvix. En las recién nacidas, la mucosa endocervical sale del canal y cubre parte del exocérvix por el efecto hormonal placentario; luego en las niñas al no tener el estímulo hormonal, la mucosa endocervical sale del canal y cubre parte del exocérvix por el efecto hormonal placentario; luego en las niñas al no tener el estímulo hormonal, la mucosa endocervical "se mete" al canal. Después por los embarazos nuevamente hay ectopia endocervical que pueden intensificarse si hubo desgarro del orificio cervical externo. Los procesos inflamatorios endocervicales aumentan la

secreción y la cicatrización se hace a expensas de mucosa endocervical. Por razones biológicas la mucosa endocervical debe estar dentro del canal cervical; cuando hay ectopia o ectropión la unión escamocolumnar se encuentra lejos del orificio cervical; cuando la mucosa endocervical se encuentra fuera se inicia un proceso reparador; ese tejido endocervical debe ser reemplazado por tejido exocervical. Ese proceso reparador es metaplasia escamosa.

El punto de unión escamo-columnar con relación al orificio anatómico externo del cérvix se desplaza hacia fuera como ocurre en la infancia, durante el embarazo y la lactancia y durante la postmenopausia la unión escamo-columnar se desplaza hacia adentro del canal cervical. Es muy frecuente que en la mujer adulta, la unión escamo-columnar este hacia fuera del canal cervical, (ectopia, ectropión). Desde la pubertad y a lo largo de la vida de la mujer, cuando el epitelio endocervical se exterioriza, rápidamente el epitelio escamoso trata de cubrir la zona columnar exteriorizada mediante un epitelio de recubrimiento que se llama metaplasia escamosa. En esa zona puede desarrollarse un epitelio anormal displásico o neoplásico. Desde la unión escamo-columnar lejana al orificio cervical se ira cubriendo con nuevo epitelio escamoso hasta ubicar una nueva unión escamo columnar a la altura del orificio anatómico cervical externo. Toda esa zona de nuevo epitelio entre la antigua y la nueva unión escamo columnar es la zona de metaplasia que se llama también zona normal de transformación.

Las alteraciones del epitelio metaplásico anormal han sido motivo de numerosas clasificaciones y terminologías. Una primera nomenclatura es la que se refiere a la displasia leve, moderada o severa que se refiere a lesiones precancerosas y que culmina con el carcinoma "in situ". Una segunda nomenclatura para referirse a los mismos cambios se expresa como neoplasia intraepitelial. NIC I: Displasia leve; NIC II: Displasia moderada y NIC III: Displasia severa-carcinoma in situ. Una tercera

nomenclatura es la que se conoce como sistema Bethesda: lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en donde se combinan las alteraciones celulares por el virus del papiloma humano (coilocitos) y la displasia leve (NIC I) y las displasias moderadas (NIC II) y las displasias severas y el carcinoma in situ (NIC III) el sistema Bethesda lo enuncia como HGSIL. <sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** Las clínicas de colposcopia en la actualidad se encuentran distribuidas en la república mexicana en lugares estratégicos, con el objetivo principal de detección oportuna de lesiones intraepiteliales y al mismo tiempo dar tratamiento para las mismas, ya que estas son consideradas precursoras del cáncer cervicouterino. En el hospital HIES-HIMES se cuenta con una clínica de colposcopia la cual está siendo atendida por un colposcopista certificado de hace tres años a la fecha aproximadamente y con estadísticas exclusivas de tipo administrativo.

**Objetivo:** Conocer la distribución de las lesiones intraepiteliales de acuerdo a grupos de edad, en las pacientes que acuden a la clínica de colposcopia del Hospital HIES-HIMES en un periodo de 12 meses, así como la correlación colposcópica-histopatológica.

**Material y métodos:** Se estudió un grupo de pacientes que acudieron a la clínica de colposcopia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, entre el periodo comprendido del 01 de Enero al 31 de Diciembre del 2007. Éstas fueron referidas de los Centros de Salud de la parte norte del Estado, que habían presentado citología cervical anormal. Se les practicó colposcopia y toma de biopsias con reporte histopatológico de lesión intraepitelial cervical de bajo grado y de alto grado. Se encontró un total de 194 pacientes, de las cuales 180 pacientes cumplían con los criterios de inclusión. La cédula de recolección de datos contenía nombre, edad, número de folio, diagnóstico colposcópico y diagnóstico histopatológico, así como factores de riesgo asociados. Para la distribución de las pacientes y análisis estadístico, se clasificaron de acuerdo a 5 grupos etarios:  $\leq 20$  años, 21-30 años, 31-40 años, 41-50 años,  $> 50$  años. Los datos se analizaron en estadística descriptiva con chi cuadrada y t-student.

**Resultados:** Los rangos de edad fueron de 17-85 años, con edad media de 36.5 y una desviación estándar de 11.2 para las lesiones de bajo grado. La distribución general de las pacientes por grupos de edad fue la siguiente:  $\leq 20$  años hubo 10 pacientes; en el grupo de 21-30 años hubo 49 pacientes; en el grupo de 31-40 años hubo 62 pacientes; en el grupo de 41-50 años hubo 34 pacientes; en  $> 50$  años 25 pacientes. Las lesiones más frecuentes fueron las de bajo grado que sumaron 120 (66.66%); las de alto grado fueron 60 (33.33%). Respecto a la correlación colposcopia-biopsia, de 180 casos hubo correlación en 148 pacientes (82.22%). No la hubo en 32 pacientes (17.78%).

**Conclusiones:** En este estudio se demostró que las lesiones de bajo grado siguen siendo las más frecuentes, ya que fueron las de mayor predominio. Así mismo se comprueba que los rangos de edad en los cuales fluctúan los diferentes tipos de lesión coinciden con los reportados en la literatura nacional, destacando la aparición de lesiones de alto grado desde temprana edad. En nuestro hospital, la colposcopia arrojó una sensibilidad del 71% y una especificidad del 88%, comparable con lo reportado en otras revisiones. Sin embargo, es necesario hacer más estudios que incluyan la correlación citología-colposcopia-biopsia, así como determinar si la colposcopia fue o no satisfactoria. Esto nos permitirá evaluar la calidad de la interpretación y así incrementar la certeza diagnóstica.

## **II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existe documentación estadística en nuestro hospital, ni la elaborada por la clínica de displasias que nos confirme la distribución por edades de la neoplasia intraepitelial, solo hay estadística tipo administrativo.

Se desconoce la distribución de las lesiones intraepiteliales por grupos de edad que son diagnosticadas en la clínica de colposcopia de nuestro medio.

No hay documentación que nos demuestre la correlación diagnóstica colposcópica con los reportes histopatológicos en el hospital HIES-HIMES.

### **III.- MARCO TEÓRICO**

#### **NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL**

##### **CONCEPTO Y TERMINOLOGÍA**

A comienzos del siglo XX se describió la presencia de áreas de carcinoma superficial en los bordes del carcinoma cervical invasor, áreas que fueron consideradas como lesiones premalignas.

Hasta el año de 1961 se emplearon muy diversos términos para designar las lesiones premalignas del cuello uterino: epitelio atípico simple, epitelio con elevada atipia o rubricas I, II, III y IV, epitelio hiperactivo, epitelio sospechoso, epitelio intranquilo, epitelio anormal, hiperplasia de células basales, hiperactividad de células basales, anaplasia, hiperplasia de células espinosas.

En 1961, en el I Congreso Internacional de Citología, un comité de expertos sobre histología del cuello uterino, reunido en Viena, propuso englobar con el término displasia a gran parte del número de lesiones premalignas. El término displasia, introducido por Reagan en 1953, fue defendido en Viena como “todo epitelio escamoso situado sobre la superficie o en las glándulas, que muestra alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el carcinoma in situ”. El término displasia comprende un espectro de epitelios que muestran diferentes grados de atipias, por ello se propuso distinguir tres grupos: leves, moderados y graves, según la intensidad de la atipia.

En 1910, Rubrin introdujo la denominación carcinoma in situ, aunque hasta Borders, en 1932, no se generalizó este término. En 1961, en el I Congreso Internacional de Citología el comité anteriormente mencionado definió el carcinoma in situ como “aquellos casos en los que no hay invasión y que muestran un epitelio en la

superficie en el que no existen signos de diferenciación. El epitelio señalado puede extenderse a las glándulas subyacentes. Las células de las capas más superficiales pueden mostrar un ligero aplanamiento.

En 1967, Richart defendió por primera vez el concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) como un espectro de epitelios escamosos anormales, que comprende desde epitelios con alteraciones en la estructuración y maduración, pero que estén bien diferenciados, es decir, que se corresponden con el concepto clásico de displasia leve, hasta epitelios con ausencia total de diferenciación, situados en la superficie, o relleno de glándulas, pero sin invasión, es decir, se corresponden con el concepto clásico de carcinoma in situ.

La introducción del término neoplasia intraepitelial se basa fundamentalmente en el concepto de que entre las displasias y el carcinoma in situ existe suficiente semejanza como para concluir que ambas constituyen dos estadios evolutivos de una misma entidad, a la que se ha denominado neoplasia intraepitelial.

Las diferencias entre las displasias y el carcinoma in situ son fundamentales cuantitativas, más que cualitativas. Por otra parte, se ha demostrado que un número importante de displasias, si no se tratan adecuadamente y se dejan a su evolución espontánea, se transforman en carcinoma in situ, el porcentaje de displasias que sufren esta transformación no se conoce con seguridad. Las anomalías que caracterizan a la CIN son:

1. Las alteraciones afectan solo el epitelio de superficie, aunque pueden extenderse al que rellena las glándulas.
2. Pérdida de la estratificación y de la polaridad celular.
3. Ausencia de diferenciación y de maduración.

4. Las células escamosas tienen diferente tamaño y forma y esta aumentada la relación núcleo-citoplasma.
5. Alteraciones en el núcleo (hipercromatismo e irregular distribución de la cromatina nuclear).
6. Aumento del número de mitosis e incluso mitosis anormales.

Según la intensidad de estas anomalías, se distinguen tres grados:

1. CIN, grado I (displasia leve). Las anomalías afectan aproximadamente solo el tercio inferior del grosor total del epitelio.
2. CIN, grado II (displasia moderada). Las anomalías afectan entre un tercio y dos tercios de todo el espesor del epitelio.
3. CIN, grado III (displasia grave y carcinoma in situ). Las alteraciones se extienden prácticamente a todo el espesor del epitelio. <sup>4</sup>

En la práctica, la introducción del concepto de NIC ha supuesto el tratamiento de todas aquellas que se diagnostican. Sin embargo, hay un grupo de ellas que probablemente no evolucionarán a carcinoma invasivo. Por ello, en los últimos años se ha intentado distinguir entre las NIC que muy probablemente no se transformarán en carcinoma invasor y las que, por el contrario, sí lo harán.

En los últimos años se ha señalado que el contenido del ADN en los núcleos de las células puede ayudarnos, como se expone más adelante, a conocer la posible evolución de la NIC. La presencia de patrones diploides y poliploides avalaría a favor de cambios reversibles ligados probablemente a estímulos inflamatorios no neoplásicos, mientras que la existencia de lesiones aneuploides significaría verdaderas neoplasias, que probablemente persistirían y que, en ocasiones, pueden progresar a

carcinoma invasor. Por todo ello el concepto unitario que entraña el término de neoplasia intraepitelial ha sido cuestionado en los últimos años.

El conocimiento de la importancia que el papiloma virus humano (HPV) desempeña en la etiología del cáncer escamoso del cuello uterino, ha abierto un nuevo campo de estudio.

En 1985, el Instituto Nacional de Cáncer (USA) introdujo una nueva clasificación (clasificación de Bethesda). En la que se descarta el sistema de graduación de papanicolaou, así como la referencia al término, se introduce el concepto de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y el de lesión escamosa de alto grado. <sup>5</sup>

1. Lesión escamosa intraepitelial (SIL) de bajo grado. Comprende epitelios que muestran cambios en su estructura y en las células, analizadas la displasia leve y la CIN I. Están producidos o asociados con determinados tipos de HPV (los 6 y 11, aunque en algunos casos también el 16), que dan lugar a infecciones autolimitadas. El virus no se integra en los cromosomas de las células, las cuales suelen presentarse como poliploides. Son lesiones que excepcionalmente progresan a carcinoma invasor.
2. Lesión escamosa intraepitelial (SIL) de alto grado. Comprende epitelios con cambios bruscos a los descritos en la displasia moderada o grave, o a las características de CIN II o CIN III. Están producidos por los tipos 16 y el 18 de HPV fundamentalmente, y sus células habitualmente son aneuploides. Contrariamente al grupo anterior, tienen una potencial capacidad de transformación en cánceres invasores, por lo que se sustituyen auténticas lesiones premalignas. <sup>6</sup>

## **PREVALENCIA E INCIDENCIA**

La frecuencia de la NIC publicada en la literatura varia ampliamente, lo que se comprende bien si se tiene en cuenta, en primer lugar; que no siempre se diferencia entre prevalencia, que significa el numero de casos existentes de una determinada lesión en una población en un momento dado, e incidencia, que comprende el numero de casos nuevos que aparecen al año de dicha lesión, en una población bien definida de magnitud y distribución de edad conocida. Por otra parte, las cifras halladas dependerán del método empleado para la detección. En muchas estadísticas, el diagnostico se basa solo en la citología, sin que se realice una comprobación histología, y es bien conocido, como el elevado numero de falsos negativos de este método diagnostico aplicado a la neoplasia cervical intraepitelial. Por otra parte, la población elegida puede condicionar los resultados, y finalmente los cambios en la terminología y en las clasificaciones pueden también influir sobre algunos resultados. En las estadísticas antiguas se señala una prevalencia para el carcinoma in situ entre el 3,91 y el 4,31 por mil y una incidencia entre el 0.35 y el 0.91 por mil. Las tasas de prevalencia de las displasias varían igualmente en las distintas estadísticas entre el 0,29 y 3,8 por mil. La incidencia de las displasias varía entre el 0,78 y el 1,47 por mil.

Es interesante destacar que en algunas publicaciones se comunica que, en los últimos años, ha habido un fuerte aumento de prevalencia de la NIC. Se ha discutido si este aumento puede ser el resultado de los diferentes cambios de terminología y clasificación que se han producido en los últimos años, o si en ello a influido el distanciamiento en la practica, recomendada por algunas sociedades, de los controles periódicos de la mujer mediante citología cervicovaginal. También puede ser, en parte, debido al aumento de la incidencia de la infección por HVP en el tracto genital bajo y al incremento de otros factores de riesgo.

## **FACTORES DE RIESGO:**

Los estudios epidemiológicos han demostrado que los factores de riesgo, que interaccionan con el HPV como cofactores en la etiología de las lesiones premalignas y del cáncer del cuello uterino son los siguientes, entre otros consideraremos:

1. Tabaco. La mujer que fuma tiene un aumento significativo de riesgo de padecer una lesión premaligna y un cáncer cervical invasor. Se ha comprobado en el moco cervical de las mujeres fumadoras tiene una elevada concentración de nicotina e hidrocarburos, que pueden ejercer una acción mutagénica, así como descensos de las células de Langerhausen en el tracto genital. <sup>7</sup>
2. Contraceptivos hormonales orales. La toma de anticonceptivos por un periodo superior a 5 años incrementa el riesgo de padecer lesiones premalignas y de cáncer cervical invasor.
3. Infecciones de cuello uterino. Diversas cervicitis, como las producidas por *Chlamydia trachomatis*, gonococo, virus de herpes simple o tricomonas vaginales, pueden incrementar el riesgo de padecer una infección por HPV y, probablemente, aumentar así el riesgo de una neoplasia cervical.
4. Inmunosupresión. Las infecciones producidas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la inmunosupresión terapéutica inducida en casos de transplantes renales y, en general, la inmunosupresión avanzada incrementa el riesgo de neoplasia cervical.
5. Paridad. Se supone que las hormonas, particularmente los estrógenos en la gestación, pueden incrementar la replicación del HPV.
6. Conducta sexual (inicio de relaciones sexuales, promiscuidad sexual). Este factor, que en otro tiempo fue considerado como un importante factor de riesgo,

en la actualidad se cree que influye a través de los factores anteriormente expuestos.

## **EVOLUCIÓN DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL**

Un aspecto importante, en la práctica, es el conocimiento del potencial evolutivo de las lesiones premalignas, es decir, su capacidad de transformación en un carcinoma invasor. La valoración exacta de este potencial es difícil. En primer lugar, por la dificultad del diagnóstico de estas lesiones, posibilidad que después discutiremos, pero, además, por el hecho de que la biopsia, necesaria para realizar la detección, podría modificar la evolución espontánea de las mismas. Por otra parte, una serie de factores, como la población estudiada, el tiempo de control etc.... pueden influir de manera importante en los resultados. Además, los cambios de terminología han complicado más la interpretación de los datos existentes en la literatura. Finalmente, no resulta ético adoptar una conducta expectante ante una lesión que creemos tiene un elevado riesgo de convertirse en un cáncer invasor.

Con estas limitaciones, las estadísticas antiguas daban unas cifras de progresión de las displasias (sin especificar grado) a carcinoma in situ muy variable, entre el 30 y el 50%, y la transformación del carcinoma in situ a cáncer invasor oscilaba entre el 43 y el 70%. La posible regresión de las displasias (sin especificar grado) fue igualmente variable, entre el 6 y el 54%. Se consideraba que la regresión del carcinoma in situ era muy rara.

Más recientemente, Ostor, en 1993, publicó un análisis que recoge alrededor de 100 estudios prospectivos que reunían un total de 4.504 mujeres afectadas de una neoplasia cervical intraepitelial, y encontró que solo el 1% de los casos de CIN I progresaron a carcinoma invasor, mientras que en las CIN II y del 32% para el CIN III.

Pero ya hemos expuesto que la infección por HPV probablemente intervienen de forma importante en esta progresión de las lesiones premalignas a cánceres invasores. Se necesita que la infección por HPV sea persistente para que la NIC progrese a estudios superiores o a cáncer invasor. Si la infección por HPV desaparece, la NIC regresa, incluso probablemente la NIC III, como hemos expuesto anteriormente. En una serie de estudios prospectivos que recoge y analiza Synjanen, se detalla la influencia del HPV sobre la capacidad evolutiva de la neoplasia cervical intraepitelial. Según estos estudios, cuando la NIC se asocia con infección cervical HPV, la tasa de progresión a cáncer invasor es elevada (79% aproximadamente), en cambio, el porcentaje de regresión es bajo (alrededor de 12%); en el NIC I asociado a HPV, la tasa de progresión oscila, en las distintas estadísticas, entre el 4,2 y el 22%, y la regresión de 3,5 al 85%.

Es interesante destacar que la infección por HPV tipo 16 condiciona una posibilidad de progresión cinco veces superior a la producción por los tipos 6 y 11.

Por otra parte, se ha calculado que la prevalencia de la infección por los tipos de alto riesgo alcanza el 8-12% de las mujeres de edad comprendida entre los 18 y 24 años y disminuye después para llegar al 2-5% cuando la mujer alcanza los 35 años.

### **TIEMPO DE LATENCIA**

El tiempo que transcurre desde que se inicia una NIC III hasta su transformación en un carcinoma microinvasivo se ha calculado en 13 años, aunque para otros es más corto: 5-10 años y 6 años. Sin embargo, se ha calculado que probablemente el 5% de las NIC III se transforma en carcinoma invasivo en menos de 3 años.

Se ha calculado que la infección por HPV precede a la aparición del cáncer cervical alrededor de 10-15 años. <sup>8</sup>

### **EDAD**

En los últimos años se ha señalado un incremento de la incidencia de la CIN en las mujeres menores de 20 años. La edad de máxima incidencia de la CIN oscila entre los 25 y 35 años. Sobre 593 CIN, las edades medias fueron: 29, 1 para el grado III; la edad media para el carcinoma microinvasivo fue 45. 9

En numerosas estadísticas se señala que las CIN I aparecen, por término medio, en edades inferiores que el carcinoma in situ (CIN III), y esta, a su vez, en edades más precoces que el carcinoma invasivo. Fidler y cols., encuentran una edad media para la aparición de la CIN I de 21 años, para la CIN III (carcinoma in situ) de 28 años, para el microinvasivo de 41 años y para el carcinoma invasivo de 51 años.9

## **ANATOMÍA PATALÓGICA**

La CIN no tiene caracteres microscópicos específicos que permitan reconocerla mediante inspección simple.

### **Estudio microscópico**

La alteración fundamental de la CIN es la ausencia de diferenciación de sus elementos constituyentes. Según la proporción de las células indiferenciadas, se ha establecido una clasificación en:

- CIN I (displasia leve). SIL de bajo grado
- CIN II (displasia moderada). SIL de alto grado
- CIN III (displasia grave y carcinoma in situ). SIL de alto grado

### **Neoplasia cervical intraepitelial, grado I. Displasia leve SIL de bajo grado**

Comprende lo que clásicamente se denomina displasia leve. En ella, las alteraciones del epitelio, es decir, la ausencia de diferenciación, afecta aproximadamente al tercio inferior del epitelio.

Podemos esquematizar las anormalidades del epitelio en los siguientes puntos:

1. Ausencia de estratificación.
2. Pérdida de polaridad.
3. Las células escamosas tienen diferente tamaño y forma esta aumentada la relación núcleo-citoplasma.
4. Alteraciones en el núcleo, hiperchromatismo e irregular distribución de la cromatina nuclear.
5. Aumento del número de mitosis e incluso mitosis anormales.

En las capas superficiales e intermedia puede observarse la atipia coilocítica, que se caracteriza por la presencia de un halo claro, que rodea un núcleo picnótico o ligeramente anormal, atravesado por algún puente de citoplasma. En el interior del núcleo, el estudio ultraestructural demuestra la presencia de partículas víricas en forma cristalina. Puede existir edema intercelular e infiltrado inflamatorio. Habitualmente, estas células se hallan en la capa superficial del epitelio, pero pueden también observarse en la intermedia y, aunque a menudo están aisladas, en ocasiones forman grupos más o menos numerosos.

La queratinización celular aislada se ha señalado como otra de las características importantes de las displasias. Aparecen células dispersas en el epitelio con citoplasma intensamente eosinófilo y, con frecuencia, signos nucleares degenerativos.

### **Neoplasia cervical intraepitelial, grado II. Displasia moderada o SIL de alto grado**

En ella, las alteraciones del epitelio son semejantes a las descritas anteriormente, pero las lesiones se extienden entre un tercio y 2 tercios de todo al espesor del epitelio.

Neoplasia cervical intraepitelial, grado III. Displasia grave SIL de alto grado. En el estudio de la histología de la CIN III, debemos analizar:

1. Arquitectura del epitelio.
2. Anomalías celulares.

3. Extensión y sus límites con el estroma.
4. Clasificación histológica.

**Alteraciones en la arquitectura del epitelio.** Son tan evidentes que, en ocasiones, a pequeño aumento puede sospechar la lesión. El epitelio anormal aparece más intensamente teñido que el resto del epitelio normal, debido a la gran densidad de sus células, por la pérdida de la relación citoplasma-núcleo, con predominio del segundo. En ocasiones, el límite entre éste y el epitelio escamoso normal o displásico es tan neto que pueden trazarse entre ellos una línea.

Una de las características histológicas más importantes de la CIN III es la pérdida o ausencia de la estratificación normal y la falta de polaridad celular. Todo el espesor del epitelio está constituido por células orientadas en distintos sentidos y dispuestas en numerosas hileras en las que no es posible distinguir los distintos estratos celulares que componen el epitelio escamoso normal. En ocasiones, puede reconocerse una hilera de células basales, mas o menos distorsionada, o algunas hileras de la capa superficial, que recuerdan el epitelio escamoso normal.

**Anomalías celulares.** Otra de las características importantes es la ausencia total o prácticamente total de diferenciación y maduración.

Los citoplasmas celulares son escasos y basófilos en todo el espesor del epitelio. No se detectan los límites celulares. Existe una evidente pérdida de la relación citoplasma-núcleo, que se hace más evidente al ascender a la superficie. No se aprecian signos de maduración y diferenciación del citoplasma o estos son incompletos: no se observan puentes intercelulares ni glicógeno. Todo el espesor del epitelio recuerda la morfología de las capas profundas. Solo en ocasiones se aprecia una discreta maduración en las hileras celulares más superficiales.

El volumen y la forma de los núcleos son variables. En algunos casos, los núcleos son pequeños, muy numerosos con relación al epitelio normal, de morfología y volumen relativamente uniforme, dando una gran densidad al tejido. Otras veces se aprecian núcleos muy voluminosos entre otros pequeños, con distinta morfología de unos a otros y con una acentuada anisonucleosis. De ordinario, los núcleos están intensamente teñidos, aun cuando pueden existir diferencias en las apetencias tintoriales y a menudo se observan gruesos grumos de cromatina y núcleos múltiples o multilobulados.

Las mitosis constituyen otras de las características importantes de la CIN III; su número, disposición y topografía están alterados. El número esta, con frecuencia, elevado. Sin embargo, en ocasiones, las mitosis son escasas o faltan totalmente.

La topografía de las mitosis están también alterada; existen mitosis en todo el espesor del epitelio y resulta de particular interés su existencia en las capas superiores.

**Extensión.** Al definir la CIN, afirmamos que es necesario que se halle limitada al epitelio de superficie, es decir, que no penetre en el estroma subyacente. La penetración en los espacios glandulares no pueden considerarse invasión, ya que se trata de espacios preformados. La existencia de estos espacios glandulares totalmente rellenos de epitelio canceroso, sin restos de epitelio glandular columnar, pueden plantear, en ocasiones, dificultades en el diagnóstico diferencial con el carcinoma inicialmente invasivo. La afectación o extensión glandular en la CIN III es frecuente.

**Clasificación histológica.** Se distinguen tres tipos fundamentales de CIN III: a) CIN III de células pequeñas, compuestas por células pequeñas indiferenciadas semejantes a las de la capa basal a veces de forma ovoidea, en la que no se observa ningún grado de maduración ni queratinización; estos tumores se localizan preferentemente en el conducto cervical y son los precursores de los carcinomas

invasivos de células pequeñas; b) CIN III queratinizantes de células grandes o carcinoma in situ de células escamosas, con puentes intercelulares y macro nucleolos bien aparentes o hiperqueratosis acentuada, suelen localizarse por fuera del orificio cervical externo sobre manchas blancas, y son los precursores de los carcinomas invasivos bien diferenciados, y c) CIN III no queratinizantes de células grandes o modernamente indiferenciados, compuestos por células indiferenciadas semejantes a los de la capa parabasal del epitelio escamoso normal, con queratinización celular aislada. Se localizan en general sobre las zonas de transformación y constituyen la forma mas frecuente de CIN III. Son los precursores de los carcinomas invasivos medianamente diferenciados.

## **DIAGNÓSTICO**

La NIC o SIL es asintomático. El diagnostico se apoya en la practica de la citología cervicovaginal, en la colposcopia y en la biopsia. En la actualidad, se ha introducido la detección de la infección por HPV y la tipificación del virus tanto para el diagnostico como para enjuiciar el riesgo de la lesión de progresar a un cáncer invasor.

### **Citología cervicovaginal**

Empieza a ser empleada de forma masiva y periódica (anualmente) en una serie de países, tras la población de Papanicolaou y Traut en 1943. El uso de este método de diagnostico, aplicado convenientemente en programas previamente establecidos, ha permitido reducir, de forma significativa, la incidencia y la mortalidad del cáncer del cuello uterino en una serie de países. Se ha calculado que en poblaciones sometidas a detección citológica, la incidencia del cáncer cervical desciende un 70-90%.

Posteriormente, las estadísticas han demostrado de forma indiscutible que el porcentaje de falsos negativos de la citología cervicovaginal es mayor que el que se estableció en los primeros años de la introducción de dicho método diagnostico. Las estadísticas coinciden en destacar que el porcentaje de falsos negativos de la citología

disminuye al aumentar las atipias del epitelio, así para la NIC I o SIL de bajo grado es superior al 50% mientras que para las NIC II-III o SIL de alto grado los resultados oscilan, en los diferentes estudios, entre el 6 y el 45%. En un meta análisis que comprende 28 estudios se concluye que los falsos negativos del SIL de alto grado debe oscilar razonablemente entre el 15% y el 30%. Según un meta análisis realizado por la Agency for Health Care Policy Research, la sensibilidad de la citología fue de 0,51.

Dos son las principales causas de los falsos negativos de la citología: a) toma inadecuada del material (representa el 70% de todos los casos aproximadamente); para disminuir el número de fallos por esta causa se debe frotar con energía toda la circunferencia del orificio cervical externo con espátula de madera y el canal cervical con cepillo, y b) interpretaciones incorrectas (representan aproximadamente el 30%) del frotis, favorecidas por el escaso número de células atípicas en el presente. Se han propuesto técnicas automatizadas combinadas con el análisis computarizado, que detectan por si mismas éstas células atípicas, para conseguir disminuir el número de falsos negativos.

El empleo de la técnica citológica liquid-based podría disminuir significativamente el porcentaje de falsos negativos en relación al clásico método de Papanicolaou.<sup>10</sup>

En éste método, una vez hecha la toma cervicovaginal, en lugar de hacer el extendido sobre el porta, se introduce en una vial que contiene 20 ml de solución de alcohol taponado y así transportada al laboratorio, donde se realiza la extensión del material, previa dispersión y filtración. El extendido está exento de sangre y moco.

La especificidad de la citología aplicada al diagnóstico de las lesiones premalignas es alta, es decir, el numero de falsos positivos es bajo. Para la SIL de alto grado y el cáncer invasor, la tasa de falsos positivos se calcula que oscila entre el 2 y el

5%. Según un meta análisis realizado por la Agency for Health Care Policy and Research, la especificidad de la citología cervicovaginal es del 0,98%. Sin embargo, el uso del termino ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) y ASGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado), introducido en 1988 con la clasificación de Bethesda, ha hecho disminuir la especificidad de la citología. Así se ha calculado que, ante un diagnóstico de ASCUS, en el 70% de los casos no se detectan lesión en el cuello uterino en el examen colposcópico; entre el 20 y el 40% de los casos se asocia con una NIC; entre el 5 y el 15%, corresponde a una SIL de alto grado, y en el 0,1% a un cáncer invasor. Por ello, se considera como dato de calidad de un laboratorio que el porcentaje de diagnósticos de ASCUS no supere el 5% del total de sus informes citológicos, con un valor óptimo del 3%.<sup>11</sup>

Por otra parte, el concepto de SIL de bajo grado introducido en la clasificación de Bethesda incluye los efectos que la infección por HPV ejerce en las células, en ausencia de NIC, junto con las anomalías celulares que caracterizan a los NIC I (displasia leve) y puede, por lo tanto, también plantear problemas de especificidad.

A pesar de lo expuesto hasta aquí sobre los posibles errores de la citología cervicovaginal en el diagnóstico de la NIC o SIL, este método sigue siendo el más seguro y rentable para su detección.

## **COLPOSCOPIA**

La colposcopia, introducción por Hinselmann en 1925, permite visualizar con aumento la zona de transformación del cuello uterino, área donde habitualmente se localiza la CIN. Es un método sencillo e inocuo, que solo requiere uno minutos para su completa ejecución.

La eficacia de esta técnica en el diagnóstico de la CIN o la SIL es elevada. Posee una alta sensibilidad, el porcentaje de falsos negativos es inferior al 10% (9,7% para la

CIN I, 5,1% para la CIN II y 10,3% para la CIN III. La especificidad, en cambio, es baja: en algunas estadísticas, el porcentaje de falsos positivos alcanza el 90%. Cuando se aplican adecuadamente los signos colposcópicos de agravación de pronóstico establecidos en la clasificación internacional, el porcentaje de falsos negativos disminuye notoriamente, pero ello conlleva un descenso de la sensibilidad.

La colposcopia representa el segundo escalón en el diagnóstico de la CIN o SIL; el primero lo constituye la citología cervicovaginal. Una vez detectado con esta última la presencia de células atípicas sospechosas de una neoplasia cervical intraepitelial, corresponde a la colposcopia localizar la zona de la que proceden las células anormales.

Algunos clínicos, principalmente europeos, defienden la práctica de las colposcopias sistemáticas junto con citología cervicovaginal; de esta forma pueden detectarse los falsos negativos de esta última técnica, aunque ello puede suponer una sobrecarga de trabajo que no siempre es posible realizar.

La introducción de la colposcopia digital permite almacenar las imágenes junto con los datos más relevantes de la historia clínica, lo que facilita el control de las lesiones.

## **BIOPSIA**

La biopsia es el método de mayor exactitud diagnóstica que ha de confirmar el informe citológico y colposcópico. El material necesario para realizar el estudio histológico puede obtenerse mediante una pequeña biopsia dirigida con el colposcopio, por exéresis de la zona de transformación con asa diatérmica, legrado endocervical o conización.

La pequeña biopsia, en sacabocados, dirigida con el colposcopio es una técnica sencilla que goza de gran aceptación. Sin embargo, en los últimos años, una serie de estudios han demostrado que su exactitud es inferior a lo que se creía, ya que cuando se

realiza la exéresis de la zona de transformación con asa diatérmica, con relativa frecuencia se detecta una lesión más avanzada e incluso un carcinoma invasivo que había pasado inadvertido. <sup>12</sup>

En un estudio prospectivo, realizado por González Bosquet en 1998 sobre 135 CIN, en el 60% de los pacientes hubo concordancia entre el estudio histológico obtenido por biopsia dirigida con el colposcopio y la pieza quirúrgica recogida con asa diatérmica o conización. En el 35% de las pacientes, el grado de atipia fue superior en la pieza quirúrgica que en la biopsia. Se descubrieron tres carcinomas microinvasivos que no habían sido detectados mediante colposcopia ni con la biopsia pequeña en sacabocados dirigida.

La exéresis de la zona de transformación con el asa diatérmica, introducida por Prendiville y cols. en 1989, se presenta como una alternativa a la pequeña biopsia dirigida con colposcopio por las razones anteriormente expuestas. Tiene además la ventaja que puede ser, en algunos casos, un recurso terapéutico. Sin embargo su práctica sistemática ante toda lesión sospechosa de CIN o SIL conduciría a una cantidad excesiva e innecesaria de extirpación de tejido que podría conllevar una cierta morbilidad.

El legrado endocervical es de práctica obligada ante la presencia de células glandulares atípicas en el frotis. También debe practicarse cuando, ante una citología sospechosa de CIN\SIL, la colposcopia es normal o insatisfactoria (no se visualiza o solo se hace parcialmente la zona de transformación).

El incremento de la incidencia del adenocarcinoma del cuello uterino, que en muchos países se duplico entre las mujeres jóvenes, obligaba a presentar una atención especial al canal endocervical. Algunos clínicos recomiendan el uso sistemático del legrado endocervical antes de realizar el tratamiento de todo SIL\CIN. La biopsia del cuello uterino, mediante la tinción de hematoxilina y eosina, se considera el patrón de

referencia (estándar) para establecer el diagnóstico de neoplasia intraepitelial del cuello uterino; sin embargo se ha demostrado una baja concordancia diagnóstica. Klaes demostró que la tinción con p16 aumenta la concordancia diagnóstica para la neoplasia intraepitelial del cuello uterino del 40 al 97%, por lo tanto, su confiabilidad, sensibilidad y especificidad para detectar la neoplasia en cualquiera de sus variedades es de 100%.<sup>13</sup>

### **COLPOMICROHISTEROSCOPIA**

La idea de construir un microscopio que permitiera el estudio de los tejidos vivos es nueva. En 1956, Antonie ideó un colpomicrohisteroscopio que no alcanzó gran difusión.

En la actualidad, la colpomicrohisteroscopia se ha recomendado para el estudio del canal endocervical; hasta el momento no ha tenido gran difusión.

### **CERVICOGRAFÍA**

La cervicografía, introducida por Staffl en 1981, es un método basado en la toma fotográfica de imágenes cervicales, que permanecen como documentación permanente, para que sean estudiadas por expertos, quienes recomendarán la conducta que se debe seguir. Se ha recomendado su empleo, junto con la citología cervicovaginal, para sustituir la colposcopia sistemática.<sup>14</sup>

### **Consideraciones a tomar en cuenta en la LSIL**

La LSIL concurre con tipos de HPV de alto riesgo hasta en 86% de los casos. A diferencia de la HSIL, que refleja una infección por un solo tipo de HPV, la LSIL concurre con múltiples tipos de HPV en más de 50% de los casos.

Casi todas las lesiones de bajo grado reflejan la expresión de una infección por HPV en lugar de un trastorno premaligno verdadero.

Es mas probable que el diagnostico citológico de LSIL sea positivo falso en mujeres de mayor edad que en pacientes jóvenes.

Un total de 70 a 80% de las LSIL permanece sin cambios o se resuelve de manera espontánea durante el tiempo. <sup>15</sup>

Menos del 1% de las LSIL avanzan a cáncer cervical invasor. Además, la mayoría de las mujeres positivas a HPV no desarrolla lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

La persistencia de la infección por HPV y la infección por un tipo de HPV de alto riesgo son indicadores de predicción del desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas.

La infección cervical por HPV es pasajera en la mayor parte de las mujeres jóvenes.

Los signos colposcópicos de lesiones de bajo grado son variables y el diagnostico colposcópico exacto de LSIL es menos preciso y reproducible que la enfermedad de alto grado.

En mujeres de mayor edad y en embarazadas puede estar amortiguada la reacción acetoblanca de la neoplasia intraepitelial cervical. <sup>16, 17, 18</sup>

### **Consideraciones a tomar en cuenta en la HSIL**

En las mujeres que se estudian de manera apropiada CIN 2 o CIN 3 o el cáncer invasor comprobado histológicamente, son muy infrecuentes después de los 60 años de edad.

No se sabe con certeza si las lesiones de CIN 3 evolucionan a partir de las lesiones de CIN 1 preexistentes o surgen como lesiones CIN 3 nuevas.

La mayor parte de las CIN de alto grado y el cáncer pueden ocurrir en mujeres con anormalidades citológicas menores o con lesiones visibles en la porción inferior del aparato genital.

La prueba de HPV es más sensible que la del frotis de Papanicolaou convencional para detectar lesiones de alto grado y cáncer, pero es menos específica.

Es probable que la HSIL surja como un foco pequeño dentro de una lesión de grado mas bajo que se extiende gradualmente y al final sustituye al tejido original infectado por papiloma virus humano.

No se observa avance de CIN en ausencia de positividad a HPV con tipos de HPV de alto riesgo.

Los tipos de HPV de alto riesgo y el tabaquismo actual podrían ser sinérgicos para el desarrollo de carcinogenesis cervical. El consumo de más de 20 cigarrillos al día incrementa el riesgo de CIN 2 y CIN 3 en mujeres que presentan anormalidades citológicas menores.

Hasta 14% de mujeres citológicamente normales tienen tipos oncogénicos de HPV y comparadas con mujeres negativas a HPV, las pacientes positivas a DNA de HPV tienen una probabilidad 3.8 veces mayor de presentar LSIL y 12.7 veces mayor de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

Las mujeres jóvenes que son positivas a HPV y eliminan este virus dentro de un periodo relativamente breve, tienen un riesgo bajo de desarrollar enfermedad importante. Las que permanecen positivas a HPV por unos dos años tienen un riesgo importante de presentar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

El índice de desaparición de HPV a 5 años es de 92%.

En mujeres de mayor edad positivas a HPV es más probable que persista HPV por más de seis meses.

La coilocitosis, una característica celular de la LSIL, no suele observarse en HSIL, lo cual indica la ausencia de una infección por HPV productiva.

Es posible encontrar lesiones de alto grado en cualquier parte de la zona de transformación, pero casi todas se observan cerca de la unión escamo cilíndrica. <sup>19, 20, 21, 22, 23,24</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la CIN\SIL puede realizarse con algunos de los métodos discretos a continuación.

### **Tratamiento con láser**

Kaplan, en 1979, recomendó, por primera vez, el uso del láser en el tratamiento de la patología del cuello uterino.

El láser puede emplearse en dos modalidades terapéuticas: a) como vaporización, es decir, destruyendo el tejido (la energía radiante que aporta el láser calienta el agua del tejido, que se evapora, finalmente se destruye el tejido), y b) en conización, seccionado el tejido en el que se asienta la lesión.

La vaporización debe realizarse bajo control colposcópico. En la mayoría de los casos basta con administrar un sedante media hora antes de la intervención; en algún caso debe administrar anestesia local y, excepcionalmente, anestesia general.

La vaporización debe comprender toda la zona de transformación y un área de 2-3 mm de tejido sano a su alrededor. Tiene que destruir completamente las glándulas y sus fondos, por lo que la profundidad de la destrucción no debe ser inferior a 7 mm, y se recomienda que alcance entre 8 y 10 mm en la zona central. <sup>25</sup>

Las complicaciones de la vaporización son poco frecuentes; la más común, la hemorragia, es rara.

Los resultados obtenidos con la vaporización mediante láser de CO<sub>2</sub> varían según los autores.

Los porcentajes de lesión residual y/o recidiva oscilan entre el 0 y el 40% en las diferentes estadísticas. El porcentaje de fallos varían entre los distintos grados de CIN: en la CIN I la media de la lesión residual\recidiva fue del 6.2%, en la CIN II de 7,9% y en el CIN III del 11,2%.

En el estudio prospectivo realizado por González Bosquet sobre el tratamiento de 135 CIN con láser; el porcentaje de fallos (persistencia \ recidiva) fue del 15%.

La principal objeción para este tratamiento de vaporización es la presencia de carcinomas invasivos precoces o microinvasivos ignorados, que no fueron diagnosticados con citología, colposcopia, ni mediante biopsia dirigida, y que fueron tratados con este método, con resultados negativos. Diversos autores han calculado que la posibilidad de un hallazgo inesperado de micro invasión o invasión varía del 0 al 1%.

### **Asa diatérmica**

Fue introducida por Prendiville, quien la denominó large loop escisión of the transformation zone (LLETZ), conocida como asa diatérmica. Un alambre fino actúa como electrodo diatérmico; dispone de electrodos de distinto tamaño y forma, y el aparato permite variables niveles de corte y coagulación.

Debe realizarse bajo control colposcópico. Habitualmente, basta la anestesia local; excepcionalmente será necesaria la anestesia general y, en algún caso, puede ser suficiente la administración de un sedante media hora antes de la intervención.

La finalidad de la LLETZ es extirpar toda la zona de transformación rodeada de un pequeño manguito de tejido normal, tanto en la superficie epitelial como en el estroma, de unos 5 mm, aunque si se sospecha que hay invasión precoz es aconsejable incluir 7-8 mm de tejido aparentemente normal.

La extirpación de la zona de transformación es habitualmente sencilla, aunque, en algunos casos, el tamaño y la situación de este puede complicarla o hacerla dificultosa.

Cuando la zona de transformación esta situada en la endocérvix, es necesario extirpar un cono para estudio histológico. La altura del como puede establecerse con el colpomicrohisteroscopia. En general, se considera que debe tener una altura de 20 a 25mm.

Terminada la exéresis, debe realizarse una hemostasia cuidadosa con el electrodo de bola ayudado, si es necesario, con una solución hemostática (sulfato férrico o similar). La administración profiláctica de antibióticos no asegura la reducción de la incidencia de infección secundaria (12). El asa diatérmica es un método eficaz en el tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial. El porcentaje de fallos es, en la mayoría de las estadísticas, inferior al 10%. González Bosquet hallo un porcentaje de presistencia\recidiva del 13,7% para el total de las pacientes; 11,7% para las CIN I, para las CIN II y 17,2% para las CIN III.

La principal ventaja del asa diatérmica sobre los métodos destructivos es la posibilidad de diagnosticar lesiones invasivas precoces, inadvertidas en la citología, colposcopia y la biopsia dirigida por colposcopia. Esta posibilidad, como se comento anteriormente, varía entre el 0 y el 1%.

Sin embargo, cuando se practica la LLETZ ante toda la citología anormal directamente, sin biopsia dirigida previa, lo que se ha denominado ‘ver y tratar’, el porcentaje de piezas histológicas negativas es elevado, del 27 al 41%.

La complicación mas frecuente es la hemorragia que en la mayoría de las estadísticas no supera el 8%. La infección, aunque en algunas estadísticas alcanza el 8,1%, es muy rara, así como la estenosis cervical. Tampoco se ha comprobado que este

método tenga una repercusión desfavorable sobre fertilidad, aunque se precisan estudios prospectivos, con suficiente número de casos, por conocer con exactitud esta posibilidad.<sup>26</sup>

### **Crioterapia**

También se ha empleado la crioterapia o destrucción terapéutica con temperaturas muy bajas (menos de  $-50^{\circ}\text{C}$ ) para el tratamiento de la CIN. Es un método de técnica sencilla, que puede realizarse ambulatoriamente y sin necesidad de anestesia.

En contrapartida, no permite controlar mediante visión colposcópica toda la zona que se destruye.

Además, la destrucción en profundidad alcanza hasta 5-6 mm, lo que no garantiza la destrucción total de los fondos glandulares. Los porcentajes de persistencia \ recidiva en el tratamiento de la CIN con crioterapia comunicados en la bibliografía varían extraordinariamente, entre el 0 y el 60%. Por todo ello, el láser primero y, posteriormente, la LLETZ, la han desplazado casi totalmente del tratamiento habitual.<sup>27</sup>

### **Conización**

La conización fría con bisturí, introducida por Martzloff en 1932, ha sido considerada, durante mucho tiempo, como el método de mayor exactitud y eficacia diagnóstica y terapéutica, particularmente para la CIN III.

El cono extirpado tiene habitualmente un diámetro de 1,5 a 2 cm base e incluye la zona de transformación más unos 5 mm de tejido normal y una altura y extensión en el conducto endocervical de alrededor de 3 cm., aunque estas dimensiones pueden variar según las características del caso.

Lohe, en 1985, en una amplia revisión de la bibliografía, sobre 534 displasias tratadas con conización fría halló un 5,8% de lesiones residuales; pero si los bordes de

las piezas estaban libres, alcanzaban el 9%. Este mismo autor, sobre 3.570 casos de carcinoma in situ recogidos en la bibliografía y tratados con conización fría, halló un 7,9% de lesiones residuales, mientras que cuando los bordes las piezas estaban libres el porcentaje de lesión residual se reducía al 2% y cuando estaban afectados aumentaba al 18%. González-Merlo (1991) encontró un porcentaje de lesiones residuales tras la conización fría con bisturí del 6,32%.

La complicación más frecuente de la conización fría es la hemorragia, que aparece entre el 4 y el 10% de las pacientes. Menos frecuentemente (5%) puede presentarse infección postoperatoria, y la estenosis del cuello uterino es una complicación rara, aunque posible.

Algunos autores han descrito la perturbación de la fertilidad como una complicación de la conización.

El uso del láser o el asa diatérmica para practicar la conización ha reducido la frecuencia de las complicaciones; por todo ello, en los últimos años, ha disminuido de forma significativa el uso de esta técnica a favor del asa diatérmica. 28

## **PAUTAS DE TRATAMIENTO**

El tratamiento de la CIN\SIL ha de apoyarse en los siguientes principios: a) diagnóstico exacto de la lesión, descartando con seguridad razonable la invasión precoz de microinvación; b) extirpación o destrucción de toda la lesión, preferimos la extirpación y el estudio histológico de la pieza, lo que permite confirmar el diagnóstico y descartar la existencia de una lesión más avanzada que haya pasado inadvertida, y c) perturbar lo menos posible la fertilidad de la mujer.

### **CIN I\SIL bajo grado**

En principio se ha puesto en duda la necesidad de su tratamiento, apoyándose en el concepto de que un elevado porcentaje elevado de ellas regresan en un periodo de tiempo de 1 a 3 años. Por ello, se ha mantenido que precisan control, y, solo si la lesión se mantiene, se realizara el tratamiento de las mismas. Nosotros preferimos tratarlas siempre porque una lesión diagnosticada de CIN I\SIL bajo grado en pequeña biopsia, cuando se trata con excéresis de la zona de transformación, el estudio histológico de la pieza con cierta frecuencia tiene un grado superior de lesión. Además la paciente puede perderse en el curso de control.

Como hemos expuesto anteriormente, existe, en la actualidad, la tendencia de tratar solo las lesiones en las que se detecta una infección por HPV, especialmente si se asocia con virus de alto riesgo.

El tratamiento de elección será la extirpación de la zona de transformación que contiene la lesión, realizada con asa diatérmica.

### **CIN II\SIL alto grado**

El tratamiento de elección es la conización, que extirpa toda la zona de transformación con un margen de 5-7 mm de tejido sano (la base de cono tendrá 1,5-2 cm) y una porción de conducto endocervical entre 1 y 3 cm, según los casos. El empleo del asa diatérmica o el láser disminuyen las complicaciones de la conización.

Existe indicación de practicar conización en los siguientes casos:

1. Citología con células cilíndricas atípicas y legrado endocervical no concluyente.
2. Legrado endocervical con diagnóstico de CIN.
3. Citología con diagnóstico de SIL alto grado\CIN II-III y colposcopia normal o insatisfactoria, es decir, cuando la atipia colposcópica se extiende al canal endocervical o la zona de transformación no es visible.

4. Citología con diagnóstico de CIN I\SIL bajo grado persistente en varias exploraciones sucesivas con colposcopia normal y legrado endocervical también negativo.
5. Diagnóstico histológico, en la biopsia dirigida de CIN II-III\SIL alto grado, con áreas de micro invasión.

## **IV.- OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la distribución de las lesiones intraepiteliales de acuerdo a grupos de edad, en las pacientes que acuden a la clínica de colposcopia del Hospital HIES-HIMES en un periodo de 12 meses.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la distribución general de las lesiones intraepiteliales de bajo grado por grupos de edad.
2. Identificar la distribución general de la lesión intraepitelial de alto grado por grupos de edad.
3. Conocer si el diagnóstico previo por colposcopia se correlacionó con el examen histopatológico.
4. Identificar la existencia de factores de riesgo para el desarrollo de lesiones intraepiteliales.

## **V.- JUSTIFICACIÓN**

El cáncer cervicouterino está ocupando el primer lugar en incidencia de los tumores malignos en México, y el tercero en mortalidad relacionada con las neoplasias malignas y su disminución dependerá del diagnóstico preclínico (temprano).

El diagnóstico preclínico va a depender de las pruebas de tamizaje y de la colposcopia cuando ésta sea necesaria y obviamente la confirmación histopatológica.

Con lo anterior, es importante conocer además en qué edades se encuentra una mayor incidencia de las lesiones intraepiteliales de alto y de bajo grado y de que forma influyen los diferentes factores de riesgo en la génesis de lesiones preinvasoras.

Hasta la fecha, no existe la estadística de la distribución por edades de las lesiones intraepiteliales encontradas en la clínica de colposcopia del hospital HIES-HIMES.

## **VI.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

Es un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y transversal.

### **GRUPO DE ESTUDIO**

Se estudió un grupo de pacientes que acudieron a la clínica de colposcopia del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, entre el periodo comprendido del 01 de Enero al 31 de Diciembre del 2007. Éstas fueron referidas de los Centros de Salud de la parte norte del Estado, que habían presentado citología cervical anormal. Se les practicó colposcopia y toma de biopsias con reporte histopatológico de lesión intraepitelial cervical de bajo grado y de alto grado. La mayoría de las pacientes eran de baja escolaridad y nivel socioeconómico medio a bajo.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se encontró un total de 194 pacientes, de las cuales 180 pacientes cumplían con los criterios de inclusión. Se excluyeron 14 pacientes; 11 por muestra insuficiente, 1 sin lesión y 2 por tejido de granulación.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes que acudieron a la clínica de Displasias del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora entre el periodo comprendido del 01 de Enero 2007 al 31 de Diciembre del 2007 con citología cervical anormal.
2. Se les practicó a todas Biopsia cervical guiada por colposcopia.
3. Diagnóstico histopatológico de lesión cervical intraepitelial de alto o bajo grado.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Reporte histopatológico con muestra insuficiente o sin lesión.
2. Diagnóstico histopatológico diferente a lesión cervical intraepitelial de bajo grado o alto grado.

## VII.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se identificaron los casos diagnosticados histopatológicamente como lesión cervical intraepitelial de bajo y alto grado en los archivos quirúrgicos del servicio de patología del HIES-HIMES. Las variables obtenidas se colocaron en una cédula de recolección de datos. La cédula de recolección de datos contenía nombre, edad, número de folio, diagnóstico colposcópico y diagnóstico histopatológico, así como factores de riesgo asociados: número de parejas sexuales, inicio de vida sexual, tabaquismo, uso de anticonceptivos y enfermedades de transmisión sexual.

Las biopsias fueron tomadas en el servicio de clínica de colposcopia por el médico encargado del servicio y por los residentes de Ginecoobstetricia asignados. Se utilizaron 2 pinzas para biopsia cervical, la de Schubert y Burke, según el caso. Las muestras fueron enviadas al servicio de patología con solicitud que incluía diagnóstico colposcópico. Las muestras se analizaron por médicos patólogos capacitados y con experiencia en patología cervical.

Para la distribución de las pacientes y análisis estadístico, se clasificaron de acuerdo a 5 grupos etarios:  $\leq 20$  años, 21-30 años, 31-40 años, 41-50 años,  $> 50$  años.

Respecto a la asociación de los factores de riesgo, se tomó en cuenta los antes descritos, y se incluía si: tabaquismo y enfermedades de transmisión sexual positivos, 2 o más parejas sexuales, inicio de vida sexual antes de los 19 años de edad y uso de hormonales orales por 5 años o más.

Ya con esta información se realizó el conteo y concentrado para análisis de todas las variables antes descritas, con el fin de obtener el análisis estadístico, conformación de tablas y gráficas finales.

## **VIII.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se analizaron en estadística descriptiva con chi cuadrada y t-student. La t-student para variables continuas; chi cuadrada para datos categóricos.

Se relacionaron las variables: grupos de edad, tipo de lesión, diagnóstico colposcópico y reporte histopatológico así como los factores de riesgo.

Los datos se analizaron usando software estadístico JMP v 7.0 (SAS Institute)

## IX.- RESULTADOS

Se revisaron un total de 194 casos de pacientes que acudieron a la clínica de colposcopia, durante un periodo de 12 meses, que contaban exclusivamente con diagnóstico colposcópico de lesión intraepitelial escamosa de bajo y alto grado. Del total de 194 casos, solo 180 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.

Los rangos de edad fueron de 17-85 años, con edad media de 36.5 y una desviación estándar de 11.2 para las lesiones de bajo grado. Una edad media de 38.3 y desviación estándar de 13.7 para las lesiones de alto grado. Se distribuyeron en 5 grupos de edad para análisis estadístico.

La distribución general de las pacientes por grupos de edad fue la siguiente:  $\leq 20$  años hubo 10 pacientes; en el grupo de 21-30 años hubo 49 pacientes; en el grupo de 31-40 años hubo 62 pacientes; en el grupo de 41-50 años hubo 34 pacientes; en  $>50$  años 25 pacientes. Cuadro 1. Figura 1.

**Cuadro 1.** Distribución por grupos de edad de todas las pacientes

Grupos de edad	No. casos	Porcentaje
$\leq 20$ años	10	5.5
21-30 años	49	27.2
31-40 años	62	34.5
41-50 años	34	18.9
$>50$ años	25	13.9
Total	180	100

Las lesiones más frecuentes fueron las de bajo grado que sumaron 120 (66.66%); las de alto grado fueron 60 (33.33%). Figura 2.

La distribución de las lesiones por grupos de edad en las de bajo grado fue: 8 pacientes menores de 20 años (4.44%), 21-30 años 30 pacientes (16.67%), 31-40 años 44 pacientes (24.44%), 41-50 años 24 pacientes (13.33%), >50 años 14 pacientes (7.79%). Figura 3.

La distribución de las lesiones de alto grado, por grupo de edad fue: 2 pacientes menores de 20 años (1.11%), 21-30 años 19 pacientes (10.56%), 31-40 años 18 pacientes (10%), 41-50 años 10 pacientes (5.55%), >50 años 11 pacientes (6.11%). Figura 4.

Respecto a la correlación colposcopia-biopsia, de 180 casos hubo correlación en 148 pacientes (82.22%). No la hubo en 32 pacientes (17.78%). Cuadro 2. Figura 5.

**Cuadro 2.** Correlación colposcopia-biopsia

Correlación	No. casos	Porcentaje
Sí	148	82.2
No	32	17.8
Total	180	100

Existe un buen grado de concordancia entre los resultados del diagnóstico colposcópico y el histopatológico [(Kappa=0.609756) (P<0.0001)], con una sensibilidad de la prueba del 71.2% y una especificidad del 88.6%, así como un valor predictivo positivo de 78.3% y un valor predictivo negativo del 84.2%.

En cuanto a la asociación de factores de riesgo y lesiones intraepiteliales, se encontró lo siguiente: de las 180 pacientes estudiadas, 113 contaban con uno o varios factores de riesgo (figura 6):

Para el número de parejas sexuales, se encontró que en las pacientes con lesión de alto grado, 22 de ellas tenían antecedentes de dos o más parejas sexuales (36.66%) y 36 para las de bajo grado (20%) [IC 95% 0.56 a 2.04, OR 1.069].

En cuanto al tabaquismo, 9 pacientes con lesión de alto grado contaban con el antecedente (15%) y de las de bajo grado solo 6 pacientes (5%) [IC 95% 0.95 a 8.30, OR 2.81].

El uso de anticonceptivos orales no mostró tendencia significativa, al igual que el factor previamente comentado. Un total de 9 pacientes (15%) contaban con el antecedente, y de las pacientes con lesión de bajo grado, solo en 6 (5%) se encontró como factor de riesgo [IC 95% 0.95 a 8.30, OR 2.81].

El inicio de vida sexual activa antes de los 19 años de edad se mostraba positivo en 36 pacientes con lesión de alto grado (60%) y en 45 pacientes con lesión de bajo grado (37.5%) [IC 95% 0.84 a 3.02, OR 1.6].

Ninguna paciente contaba con el antecedente de enfermedades de transmisión sexual.

## X.- DISCUSIÓN

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial y la primera en países en vías de desarrollo. En México ha sido la neoplasia más común y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres mayores de 35 años. Existen lesiones precancerosas que se detectan oportunamente por citología cervical. El estudio de las pacientes debe confirmarse con colposcopia y toma de biopsia para aumentar la certeza diagnóstica. Uno de los avances en el manejo de la neoplasia cervical ha sido la identificación de lesiones precursoras.

Para ambas lesiones, en este estudio los grupos de edad de mayor riesgo son las de 20-40 años, principalmente de 35-37 años; como lo demuestra la literatura. En la correlación colposcopia-biopsia, de 180 casos, hubo correlación en 148 pacientes (82.2%) y no la hubo en 32 pacientes (17.3%). Sin embargo en literatura nacional se menciona falta de correlación hasta en un 30% aproximadamente. <sup>29</sup>

A pesar que el grupo de edad preponderante en este estudio fue de 31-40 años, se detectó que hay una población importante menor de 20 años con lesiones intraepiteliales de alto grado (en este estudio fue de dos pacientes), pero que por el tamaño de la muestra el porcentaje en este estudio no tuvo significancia estadística. Además, es de considerar que en este grupo etario hay una autolimitación para acudir a los lugares donde se realiza el tamizaje por su estatus social e idiosincrasia de las pacientes. Habría necesidad de ampliar la muestra para reconocer el alcance que puede tener esta patología en grupos jóvenes de mujeres si no se detecta a tiempo.

Otro punto a considerar es que las pacientes tienen inicio de vida sexual a menor edad, lo cual aumenta la incidencia de las lesiones en estos grupos etarios, así como el aumento en el número de parejas sexuales y otros factores de riesgo que actúan como

cofactores para la infección por virus del papiloma humano. En el estudio realizado se observó un gran porcentaje de mujeres con inicio de vida sexual antes de los 20 años de edad, pero debido al tamaño de la muestra y a la falta de un grupo de comparación, los resultados estadísticos de los factores de riesgo no fueron significativos. No se pudo corroborar si alguno de ellos influía específicamente para algún tipo de lesión, pero sí en conjunto para la génesis de lesión intraepitelial.

A pesar de las campañas publicitarias que promueven la utilización del condón, aun no se tiene la cultura del uso adecuado del mismo, por lo que es necesario reforzar medidas que impulsen a la utilización de éste, para disminuir la incidencia de las enfermedades de transmisión sexual y por ende las diferentes lesiones cervicales.

## **XI.- CONCLUSIONES**

En este estudio se demostró que las lesiones de bajo grado siguen siendo las más frecuentes, ya que fueron las de mayor predominio. Así mismo se comprueba que los rangos de edad en los cuales fluctúan los diferentes tipos de lesión coinciden con los reportados en la literatura nacional, destacando la aparición de lesiones de alto grado desde temprana edad, esto debido al estilo de vida actual de las mujeres y la interacción con los diferentes factores de riesgo que actúan como disparadores en el desarrollo de lesiones preinvasoras.

Sin embargo, es necesario hacer más estudios que incluyan la correlación citología-colposcopia-biopsia, así como determinar si la colposcopia fue o no satisfactoria. Esto nos permitirá evaluar la calidad de la interpretación y así incrementar la certeza diagnóstica.

Pese a ser un tamaño muestral pequeño, los resultados concuerdan con otros estudios realizados en el extranjero. No se observó significancia estadística en la asociación de factores de riesgo y lesiones preinvasoras, pero cabe señalar que está bien demostrado su participación para la génesis de este tipo de patología.

Los estudios de correlación diagnóstica son útiles y complementarios, ya que permiten el control de calidad y mayor certeza diagnóstica. Cabe señalar que en nuestro medio existe una escasa cultura principalmente de los grupos etarios de menor edad para la realización de este tipo de estudios, aumentando así la incidencia de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino.

Hasta este momento, no se cuenta con estadísticas ni estudios en nuestro medio que nos hablen sobre la epidemiología de la patología cervical. Por lo tanto, es importante y necesario realizar estudios multicéntricos que incrementen el análisis en

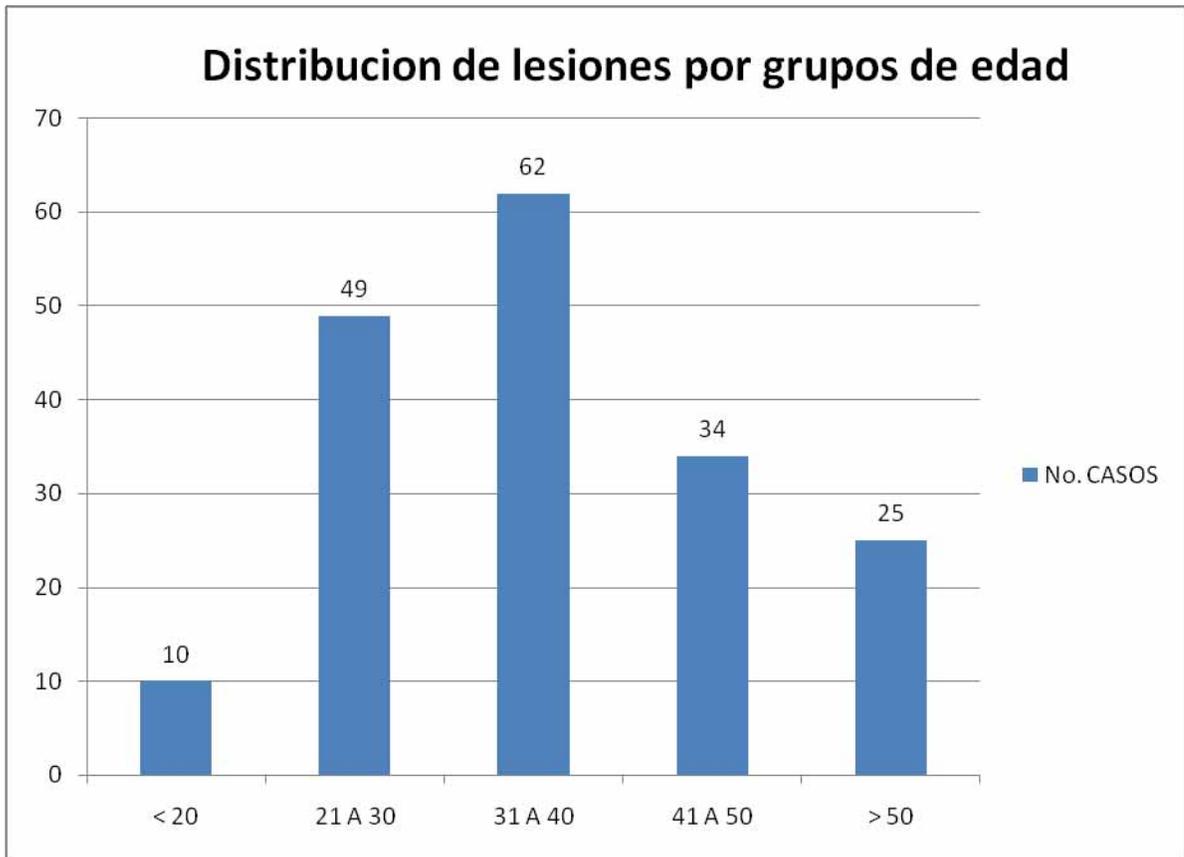
tiempo, espacio y persona para darle mayor fortaleza a las conclusiones, principalmente estadísticas.

Es importante mencionar que el diagnóstico colposcópico previo es en base a un método con una sensibilidad de 87-99%, pero una especificidad reportada en las diferentes literaturas muy variable, del 23 al 87%.<sup>30</sup>

En nuestro hospital, la colposcopia arrojó una sensibilidad del 71% y una especificidad del 88%, comparable con lo reportado en otras revisiones.

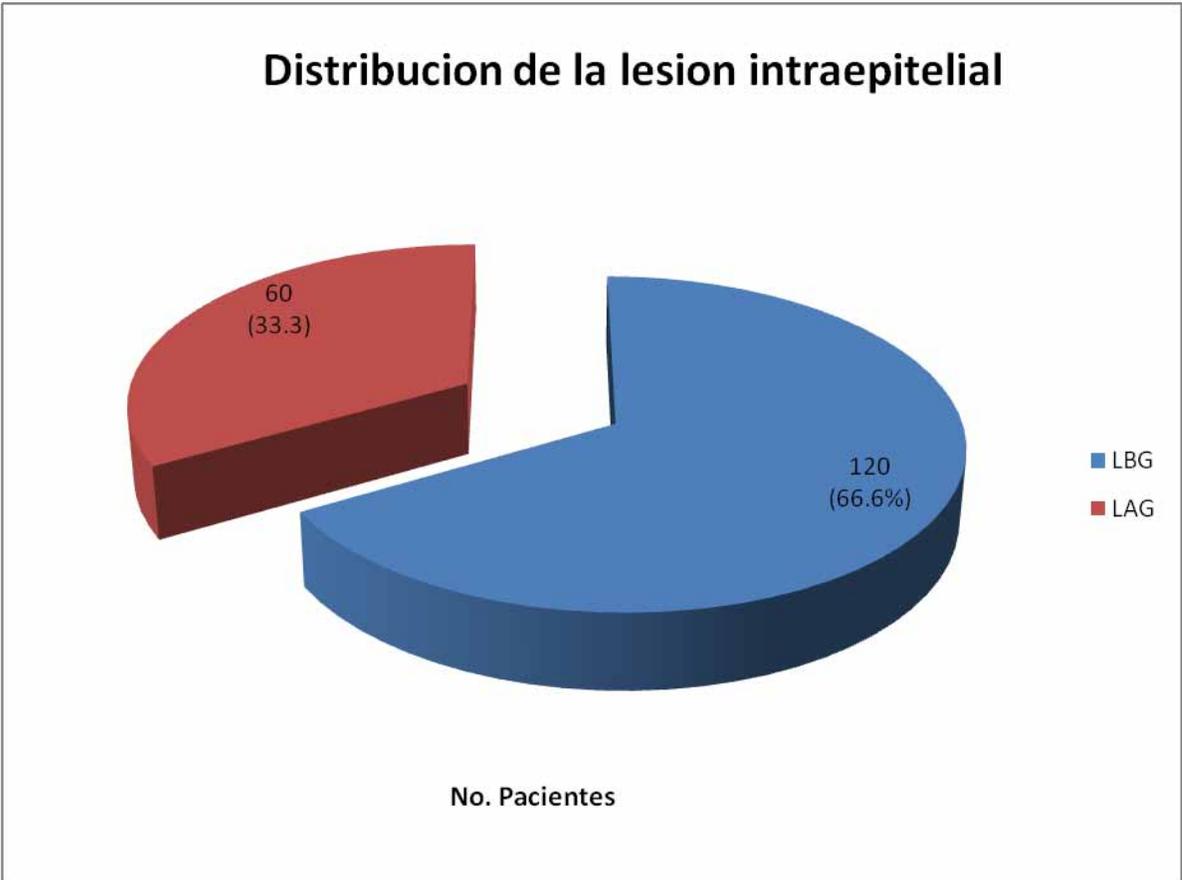
Aunque se ha demostrado que la colposcopia es un método muy útil para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales, sigue siendo la biopsia el estándar de oro para el diagnóstico.

## XII.- ANEXOS



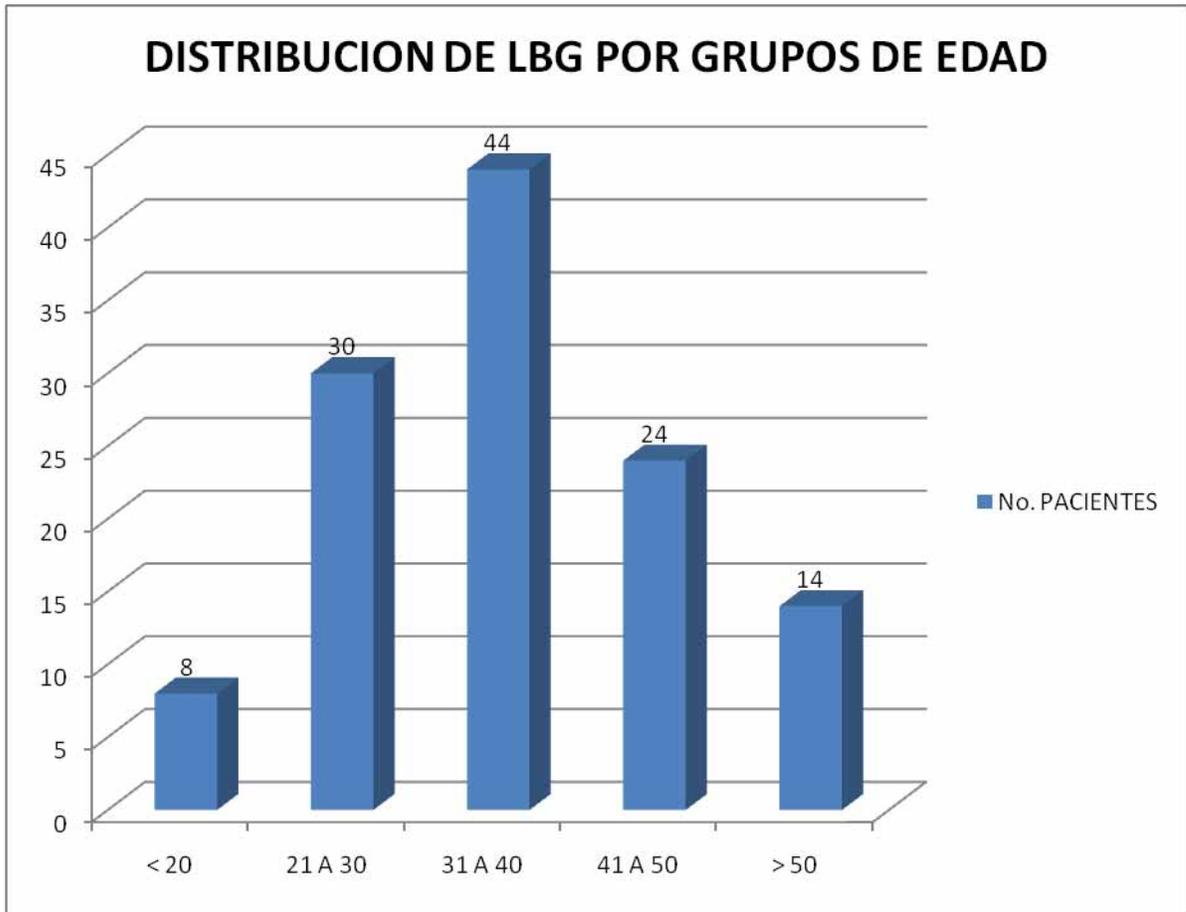
**Figura 1.**

**Fuente: Archivo y Patología del Hospital HIES**



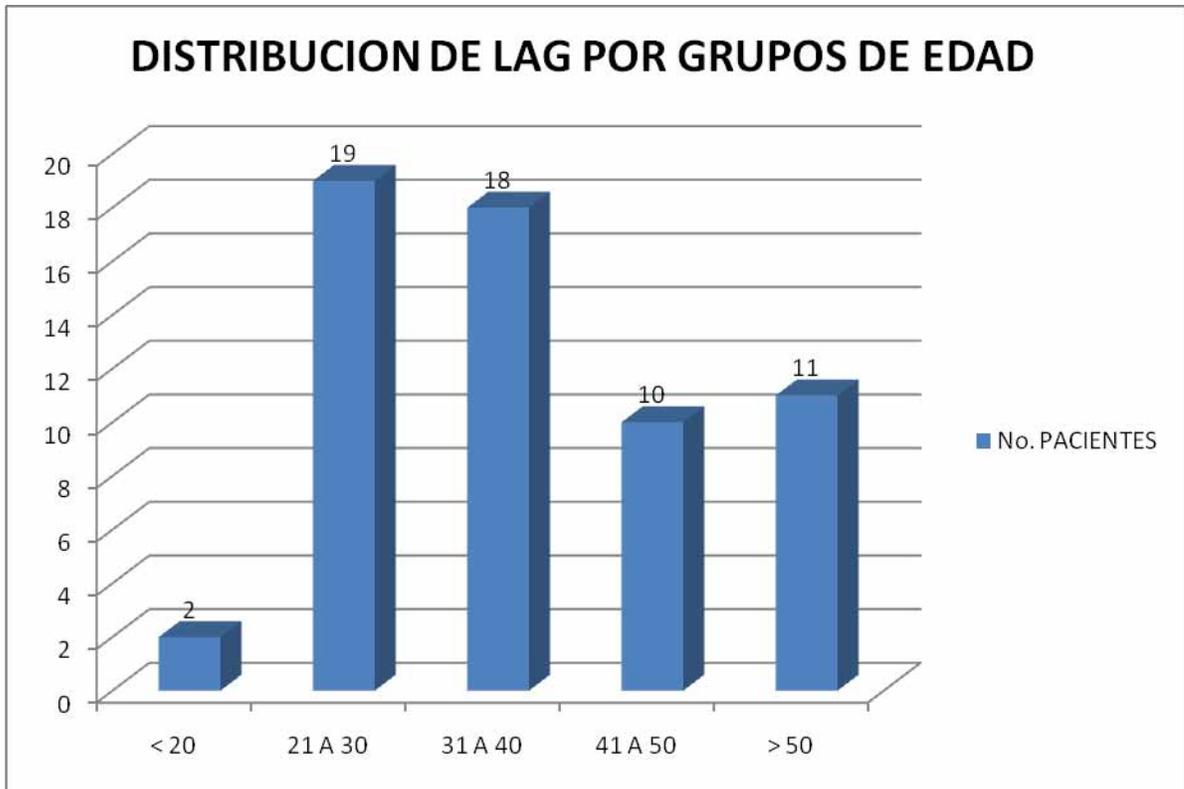
**Figura 2.**

**Fuente: Archivo y Patologia del Hospital HIES**



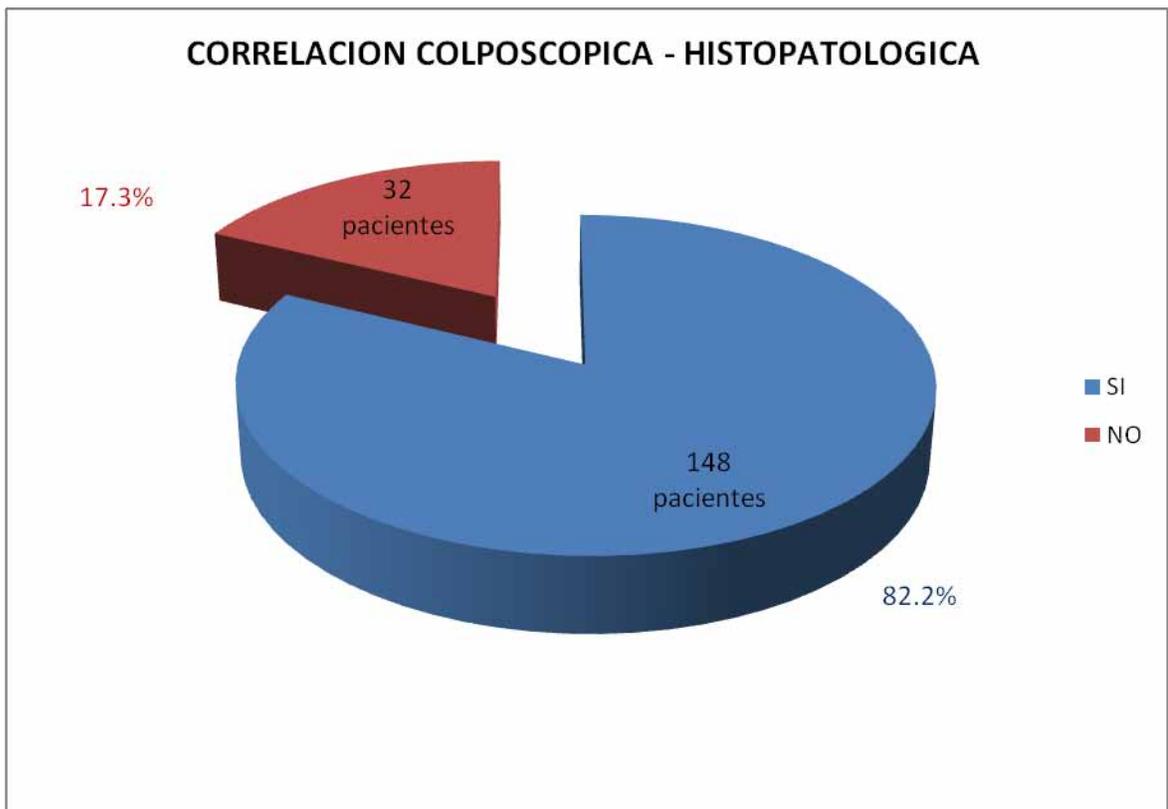
**Figura 3.**

**Fuente: Archivo y Patología del Hospital HIES**



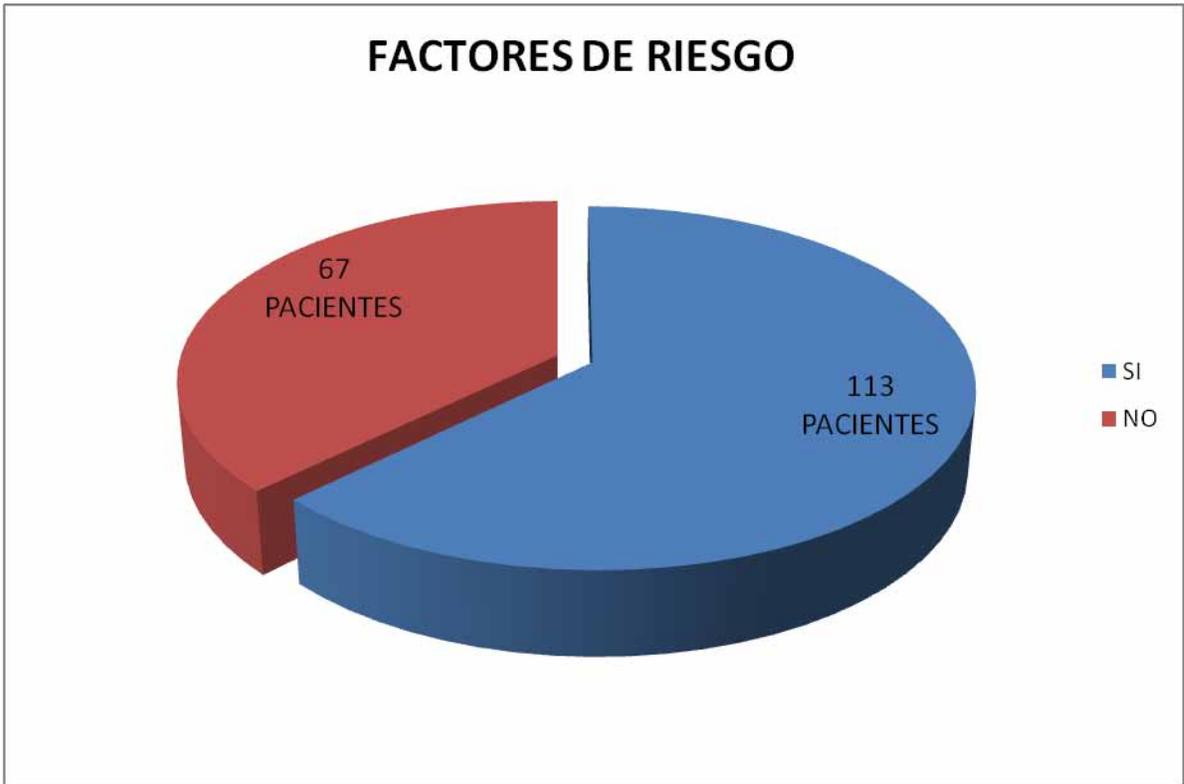
**Figura 4.**

**Fuente: Archivo y Patología del Hospital HIES**



**Figura 5.**

**Fuente: Archivo y Patología del Hospital HIES**



**Figura 6.**

**Fuente: Archivo y Patología del Hospital HIES**

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Canavan TP, Doshi NR: Cervical Cancer. Am Fam Physician. 2000 15;62(10):2232-235.
2. Fernández CC: Cáncer genital femenino. PAC GO-1. 1998 8:20-21.
3. Julian TM. Manual de colposcopia clínica. Madrid: Partenón Publishing Group, 2000:56-72.
4. Baliga BS: Terminología y aspecto del cuello uterino en la colposcopia. Prin y pract de la colp. 2007 5:54-74.
5. Stafl A, Wilbanks GD. An internacional terminology of colposcopy: report of the Nomenclature Committee of the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 1991;77:313-4.
6. Michelle J. Khan, Philip E. Castle: The elevated ten year risk of cervical precancer and cancer in women with Human Papillomavirus type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. J Natl Cancer Inst 2005;97:1072-9.
7. Roteli-Martins CM, Panneta K, Alves VA, et al: Cigarette smoking and high-risk HPV DNA as predisposing factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in young brazilian women. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77:678.
8. Bosh FX. The viral etiology of cervical cancer; epidemiological evidence. Rev oncol, 4, 1, 2002.
9. Fidler HK, Boyes DA, Nichols TM, Worth AJ. Cervical cytology in the control of cancer of the cervix. Mod Med Can, 25, 9, 1970.
10. Bishop JW, Marshall CJ, Bents JS. New technologies in gynecologic cytology. J Reprod Med, 45, 701, 2000.

11. Campion M. Preinvasive disease. En: Berek JS, Hacker NF. Practical Gynecologic Oncology 3.a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins, 271, 2000.
12. González Bosquet J. Estudio prospectivo del tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad Autónoma, 166, 1998.
13. José de J. Curiel Valdez: "biopsia del cuello uterino"es confiable y reproducible el diagnóstico histológico? Utilidad de p16INK4A para lograrlo” Ginecología y Obstetricia de México, volumen 75, Octubre del 2007.
14. Shneider DL, Herrero R, Bratti C, et al: Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high risk population. Am J Obstet Gynecol 1999;180:290.
15. Anna Barbara Moscicki; Kimberly Powell: Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. The Lancet, Nov 6, 2004; 364.
16. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al: The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J Pediatr 1998;132:277.
17. Melnikow J, Nuovo J, William AR, et al: Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;92:727.
18. Zahm DM, Ninkl I, Greinke C, et al: Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent. Am J Obstet Gynecol 1998;179:1298.
19. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al: Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Path 1999;189:12.
20. Shiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al: HPV DNA testing in cervical cancer screening. Results from women in a high-risk province of Costa Rica. JAMA 2000;283:87.

21. Duggan MA, McGregor SE, Stuart GC, et al: The natural history of CIN I lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:338.
22. Lawson HW, Lee MC, Thames SF, et al: Cervical Cancer screening among low-income women: results of a national screening program, 1991-1995. *Obstet Gynecol* 1998;92:745.
23. Lonky NM, Sadeghi M, Tsadik GW, Petitti D: The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:560.
24. Konno R, Paez C, Sato S, et al: HPV, histologic grade and age. Risk factors for the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med* 1998;43:561.
25. Wright VC. The Geometry of cervical intraepithelial neoplasia and the combination procedure. En: Sharp F, Jordan JA. *Gynaecological laser surgery. Proceedings of the Fifteenth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists*. Perinatology Press. Nueva York: Ithaca 85, 1985.
26. Prendiville W, Cullimore J, Normal S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol*, 96, 1054, 1989.
27. Townsend DE, Marks EJ. Cryosurgery and the CO2 laser. *Cancer*, 48,632,1981.
28. González-Merlo J, González Bosquet J, Casanova Domenech LI. lesiones premalignas: neoplasia cervical intraepitelial, lesion escamosa intraepitelial. En: González-Merlo J, González Bosquet J y cols. *Ginecología Oncológica*, 2da ed Barcelona: Masson, 121, 2000.
29. Díaz E. L., Martínez N, Dragustinovis I. Correlación citológica-colposcópica e histológica de lesiones de bajo y alto grado en cérvix. *Rev Hosp. Gral Dr. M Gea González* 2006; 7(2):54-58

30. Drusso V G. Curso básico de colposcopia. Manual.