



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

**RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL
PERSISTENTE**

PROYECTO DE TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. EMMANUEL LÓPEZ CU

No DE REGISTRO R-2012-3405-27

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO

ASESOR DE TESIS

DRA MARÍA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ

MEXICO, D.F. 28 DE FEBRERO DE 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TITULO DEL TRABAJO.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL PERSISTENTE.

TESISTA :

DR. EMMANUEL LÓPEZ CU

MEDICO RESIDENTE DE CUARTO GRADO DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ" C.M.N. LA RAZA. IMSS

SERIS Y ANTONIO VALERIANO SN COL LA RAZA MÉXICO DF. CP 02990. TEL 57245900 EXT 23615

emmanuel_lc82@hotmail.com

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGIA

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3 "DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ" C.M.N. LA RAZA. IMSS

SERIS Y ANTONIO VALERIANO SN COL LA RAZA MÉXICO DF. CP 02990. TEL 57245900 EXT 23675

veronicagrome@yahoo.com.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO:

DRA. MARÍA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO.
3 "DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ" C.M.N. LA RAZA.
IMSS

SERIS Y ANTONIO VALERIANO SN COL LA RAZA MÉXICO DF. CP 02990. TEL
57245900 EXT 23768

maria.veloz@imss.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto representa una meta más alcanzada en mi vida, el inicio de un sueño que se hace realidad después de 4 años de esfuerzos, fracasos, éxitos y aprendizaje.

Agradezco a Dios, por su amor y su enorme bendición, permitiéndome vivir y por darme la fuerza de voluntad para enfrentar los retos y desafíos durante el desarrollo de la especialidad médica. Le agradezco por llenar mi camino de excelentes amigos y maestros, honorables todos ellos.

Agradezco a mi esposa e hija por apoyarme cada día con su amor y paciencia en este proyecto de vida. Agradezco a mi madre y mis abuelos por sus oraciones, por haberme dado las bases necesarias para vivir y lograr este sueño.

Les doy las gracias a mis maestros, quienes no sólo me otorgaron sus conocimientos sino también me heredaron su invaluable experiencia. Especial gratitud a la Dra. Verónica Quintana Romero y a la Dra. María Guadalupe Veloz Martínez por su confianza y por su dedicación en la elaboración de esta Tesis.

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
OBJETIVO GENERAL.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	18
ANÁLISIS DE DATOS.....	19
RECURSOS.....	20
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	30
CRONOGRAMA.....	31
ANEXO 1 DEFINICIONES.....	32
ANEXO 2 HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	34
ANEXO 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	36

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL PERSISTENTE.

RESUMEN

Antecedentes

La neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) es una variedad de cambios progresivos que se inician como una lesión escamosa intraepitelial y que pueden termina en un carcinoma invasor. Los tratamientos son variados incluyen fármacos o cirugía, sin embargo ninguno ha mostrado superioridad y las tasas de recurrencia, persistencia y/o progresión son altas.

Objetivo general:

Describir los resultados del tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal persistente.

Material y métodos:

Diseño: Estudio observacional, transversal y retrospectivo

El estudio se realizó en la Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital de Gineco-obstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de Ginecología, Clínica de Displasias, e incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Vaginal tratadas de julio de 2010 a junio de 2011 y que en el seguimiento a los 6, y 12 meses posterior al tratamiento mostraron persistencia de la lesión. Se evaluó el resultado del tratamiento de las pacientes con persistencia de la enfermedad. Se empleó estadística descriptiva Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.

Resultados

El grupo de estudio quedó integrado por 50 pacientes de entre 24 y 84 años de edad con una media de 54.92 con desviación estándar de 12.772

El 54% de las pacientes tenía antecedente de histerectomía por patología cervical. Se encontraron 31 pacientes con NIVA I, 14 con NIVA II y 5 con NIVA III. 11 pacientes fueron tratadas con vaporización, 22 con 5 FU, 2 con tratamiento mixto y 14 tuvieron manejo expectante. El 80% de las pacientes tuvo remisión total de la lesión, 18% persistencia y 2% progresión, al año del tratamiento no hubo casos de recurrencia. Los resultados fueron mejores en las pacientes con NIVA I, con mayor porcentaje de remisión de la lesión, menor porcentaje de persistencia y de progresión.

Conclusiones

20% de las pacientes con lesiones persistentes de vagina, no tienen curación con el segundo tratamiento otorgado.

MARCO TEÓRICO

El carcinoma vaginal primario es el más raro de los cánceres ginecológicos, constituyendo 1 a 3% de ellos. La neoplasia intraepitelial de vagina es (NIVA) es también rara, así como difícil de detectar, con una frecuencia de 0,2 a 0,3/100.000 mujeres.

La NIVA es una variedad de cambios progresivos que se inician como una lesión escamosa intraepitelial que termina en un carcinoma invasor. Estos cambios, confinados al epitelio escamoso por arriba de la membrana basal, se caracterizan por proliferación celular, maduración anormal, crecimiento nuclear y atipia. En etapas tardías puede observarse pleomorfismo, y núcleos de contorno irregular.

La NIVA se clasifica en tres categorías: 1, 2 y 3 o displasia leve, moderada, severa o carcinoma *in situ* (CIS)

1. NIVA 1= Displasia leve o cambios por virus del papiloma humano (VPH)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado de malignidad (LGSIL-LEIBG).

2. NIVA 2= Displasia moderada (lesión escamosa intraepitelial de alto grado de malignidad (LEIAG).

3. NIVA 3= Displasia severa o carcinoma *in situ*, lesión escamosa intraepitelial de alto grado de malignidad (LEIAG). (1)

Las incidencias publicadas de NIVA varían de 0.2 a 7 por 100 000. Contribuyen con 0.4% de las neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior (TGI). (1)

El carcinoma de células escamosas (SCC) representa sólo el 5% de los tumores malignos del tracto genital femenino, pero representa el 95% de los tumores vaginales. (2)

Mientras que en las últimas décadas, la incidencia de cáncer cervical ha disminuido debido a la aplicación de los programas de detección, se ha incrementado la incidencia de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal en grados 2 y 3 (NIVU 2/3 y NIVA 2 / 3) causada principalmente por el VPH 16.

Se ha establecido la presencia de VPH en más del 90% de los casos de NIVA 2/3 y el aumento de los casos de NIVA se atribuye a la elevada incidencia de infecciones por VPH y a mejores procedimientos diagnósticos.

La edad media de las mujeres afectadas se encuentra entre 40 y 50 años. La recurrencia es común, observándose en aproximadamente el 30% de las lesiones. (3)

Kyeong y cols. demostraron que el grado de NIVA es más severo en pacientes con una carga elevada de ADN del VPH, y también en pacientes con persistencia de la lesión. También comprobaron que la determinación de la carga de ADN del VPH, es más eficaz para el diagnóstico y predicción de NIVA persistente que la citología. (4)

Los agentes carcinógenos son los mismos que para el tracto genital inferior, pero el proceso se desarrolla más lento. Se consideran los siguientes factores de riesgo:

- a) Papanicolaou anormal previo, (5)
- b) Historia de NIC o cáncer cervical concomitante,
- c) Condilomatosis genital,
- d) Antecedente de radioterapia, (6)
- e) Antecedente de inmunosupresión, (7)
- f) Bajo nivel educativo,
- g) Bajo ingreso familiar,
- h) Tabaquismo,
- i) Irritación y traumatismo de Vagina,
- j) Histerectomía por NIC (8)
- k) Histerectomía en edad reproductiva y
- l) Exposición al dietilestilbestrol (DES).

Se ha mencionado igualmente como factor etiológico de la NIVA la infección por virus del papiloma humano (9). Las causas predisponentes se asocian con la actividad sexual,

infección por virus del herpes simple y virus de Epstein-Barr, uso de pesario, prolapso genital, enfermedades de transmisión sexual (ETS) y predisposición genética. (10)

Actualmente se ha observado un riesgo aumentado de 10-20% para la detección de VPH en mujeres con edad menor a 55 años y con un pH vaginal > 5. En este estudio realizado en Guanacaste, Costa Rica y que incluyó a 9,165 mujeres se encontró que la prevalencia de VPH fue más alto en el grupo etario de 25 – 34 años y se asoció positivamente con el pH vaginal. (2)

El diagnóstico debe de realizarse con historia clínica, exploración física, Papanicolaou y colposcopia con biopsia de todos los sitios sospechosos.

Las indicaciones de colposcopia vaginal es un Papanicolaou anormal cérvix, reporte citológico de NIV O NIC, NIC en mujeres con inmunosupresión, exposición in útero del DES, lesiones macroscópicas y palpables, sospecha de NIVA o cáncer de vagina, VPH locorregional.

Mediante colposcopia la NIVA se caracteriza por epitelio acetoblanco que pudiera tener un patrón vascular bien establecido caracterizado por mosaicismo y puntilleo vascular bien desarrollado en una zona de NIVA de alto grado suele ser altamente sugestivo de cáncer invasor sobre todo en cúpula vaginal, después de la aplicación de ácido acético la reacción que genera suele ser más sutil y menos fácil de detectar que en la NIC. La prueba de Schiller es un coadyuvante útil en la colposcopía vaginal.

La NIVA puede ser local o multifocal, las lesiones son bien definidas, pueden ser planas o elevadas de diversos tamaños y con hiperqueratosis clínicamente notorias.

Uno de los aspectos más controversiales de esta condición es la elección del tratamiento más adecuado. Este depende de varios factores, entre ellos: la uni o multifocalidad, la localización, el antecedente de radioterapia, tratamientos previos realizados para la misma condición, actividad sexual, experiencia del operador y preferencia de la paciente.

El tratamiento puede incluir la escisión local (11), radioterapia, vaporización láser, quimiocirugía (5-Fu seguido de láser), procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), aplicación de 5 fluoracilo, retinoides, ácido dicloroacético y tricloroacético, interferón, aspiración quirúrgica ultrasónica cavitacional, e incluso imiquimod. Cada uno tiene sus ventajas y desventajas, ninguno ha mostrado ser superior; sin embargo, la

vaginectomía parcial superior se considera como uno de los tratamientos con mayores tasas de curación. (12)

La calidad de la vida en relación con el tratamiento es cada vez más importante para los pacientes, especialmente a la población más joven con esta enfermedad. (13) La vaginectomía parcial superior es un tratamiento común para la NIVA 3, debido a las bajas tasas de recurrencia. (14) Del mismo modo, la escisión local amplia se utiliza para tratar NIVA (15). A pesar de que estos procedimientos quirúrgicos son muy eficaces en la resección de la displasia, los efectos adversos pueden incluir dolor, complicaciones postoperatorias y la deformidad física.

Las cremas tópicas como el 5-fluorouracilo (5-FU) y el imiquimod se pueden incorporar en el tratamiento de la NIVA, disminuyendo la necesidad de cirugía sin embargo, con estos tratamientos las tasas de recidiva son altas y los efectos adversos como prurito y ardor frecuentes (16)

El dióxido de carbono (CO₂) y la ablación con láser siguen siendo un popular tratamiento quirúrgico conservador de NIVA. Las tasas de recurrencia con este tipo de tratamiento se reportan en 25 a 50% (15,16,17) Este tratamiento ambulatorio normalmente preserva la función sexual, con mínimos efectos adversos. La aspiración ultrasónica es una técnica quirúrgica más reciente y se utiliza comúnmente para citorreducción tumoral intraoperatoria del cáncer de ovario. El uso de la aspiración quirúrgico-ultrasónico en NIVA permite la eliminación selectiva de tejido enfermo, preservando el tejido normal circundante y proporcionando tejido que puede ser enviado a patología. (18,19). Investigaciones recientes sugieren que la recurrencia de la displasia del tracto genital tratados con aspiración quirúrgica ultrasónica puede ser similar al láser, con tasas de recidiva que varían entre 22% y 35%. (20,21).

El manejo propuesto para los diferentes grados de NIVA, se resumen en los siguientes párrafos y como se podrá observar, no hay contundencia en cuanto a la elección del mismo, si acaso solo en la necesidad y periodicidad del seguimiento de la paciente, después de haber sido tratada.

Neoplasia intraepitelial vaginal grado 1

A la paciente con neoplasia intraepitelial vaginal grado 1 asociada o no con infección por virus del papiloma humano en biopsia dirigida se mantendrá en vigilancia citológica y colposcópica semestral por dos años. Si durante el seguimiento se presenta regresión de la lesión, se continuará en control citológico según lo establecido por la Norma Oficial Mexicana.

En caso de persistencia de la lesión, la paciente es candidata a tratamiento conservador por métodos químicos, ablativo con láser combinado con 5-fluorouracilo tópico, según la extensión y localización de la lesión.

Neoplasia intraepitelial vaginal grados 2 y 3

El tratamiento de este tipo de lesiones requiere previamente una correlación citológica, colposcópica e histopatológica.

Manejo quirúrgico conservador. Escisión local del tercio superior de Vagina. Ablación con láser de dióxido de carbono. Electrocirugía.

Manejo conservador por método químico. Uso del 5-fluorouracilo tópico.

Criterio de selección para manejo conservador: colposcopia con lesión visible en toda su extensión y confiable para seguimiento, recomendándose el uso complementario con 5-fluorouracilo tópico, con el manejo quirúrgico conservador.

Manejo no conservador con base en colpectomía superior, y en casos raros, colpectomía total.

Criterio de selección para manejo no conservador: En lesiones que se extienden en los “túneles laterales” y en la NIVA enterrada en la bóveda vaginal en pacientes posthisterectomizadas.

Si durante el seguimiento se presenta regresión de la lesión, se continuará en control citológico según lo establecido por la Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994).

En caso de persistencia de la lesión, debe realizarse nuevamente biopsia dirigida por colposcopia para revalorar la efectividad del tratamiento instituido y descartar invasión.

Por otra parte, se entiende por remisión a: citología negativa 4 meses después del tratamiento; por recurrencia a: una o más citologías anormales después de una negativa o normal; por persistencia a: presencia de NIVA en la primera citología postratamiento; y por progresión cuando la persistencia o recurrencia tienen un grado mayor al inicial.

Para el manejo de NIVA puede utilizarse cualquiera de los tratamientos descritos previamente, individualizando cada caso. La quimioterapia, 5-Fu, y láser, se recomiendan en lesiones multifocales.

Esquemas de seguimiento una vez lograda la remisión

Cada seis meses, por un periodo de dos años en lesiones de bajo grado y cuatro años en lesiones de alto grado. En caso de presentarse recurrencia, deberá manejarse un segundo esquema de 5-FU, entendiéndose por remisión: citología negativa 4 meses después del tratamiento; recurrencia, una o más citologías anormales después de una negativa o normal; persistencia, presencia de NIVA en la primera citología postratamiento; y progresión, cuando la persistencia o recurrencia tienen un grado mayor al inicial.

El tratamiento de la persistencia, recidiva y progresión deben también individualizarse, sugiriendo un segundo esquema, ya sea de 5-Fu, láser o nueva vaginectomía.

El aspecto más relevante de las lesiones premalignas del tracto genital inferior es su potencial de progresión a cáncer. En la siguiente tabla se pueden apreciar los resultados reportados por diferentes autores en cuanto a la recurrencia, progresión, regresión o respuesta posterior a la persistencia y progresión de la lesión.

AUTOR	RECURRENCIA	PROGRESIÓN	PERSISTENCIA	REGRESIÓN	RESPUESTA COMPLETA
AHO Y COLS (21)	-	9%	13%	78%	-
ROM Y COLS	-	8%	88%	13%	-
DODGE Y COLS (7)	33%	2%	-	-	-
ROM Y COLS (22)	-	-	-	-	Colpectomía 69% Laser 69% Electrofulguración 25% 5FU 25%
YAZIG Y COLS (23)	17%				86%

PRADO Y COLS (24)	SOBREVIDA	RECURRENCIA
CA PREINVASOR	100%	14%
CA INVASOR	100%	14%

En relación a los costos por la atención en relación a la NIVA, esta reportado que las pacientes afectadas en general requieren de algún procedimiento de los ya mencionados, llegando a requerir incluso hasta de dos procedimiento quirúrgicos en el 45% de los casos. Elevando los días de hospitalización incluso de 2.05 días hasta 4.9 días en caso de requerir uno o dos procedimientos quirúrgicos, respectivamente. La información disponible en relación a la discrepancia entre los códigos de notificación de la NIVA es del 2.2%, sin embrago este no representa un problema significativo en la notificación de lesiones de alto grado (3)

Justificación:

Más de 30% de las pacientes con NIVA tratadas, llegan a presentar persistencia, independientemente del grado de la lesión y del tratamiento recibido. Existe información limitada en la literatura médica de nuestro país para la Neoplasia Intraepitelial Vaginal y casi nula en relación al tratamiento y resultados en las pacientes con persistencia. Por lo que consideramos muy útil la realización de esta investigación.

Estudio será de los primeros enfocados en el seguimiento de las pacientes con NIVA persistente y nos permitirá determinar, cual de los tratamientos otorgados en esta unidad, ofrece los mejores resultados.

Planteamiento del problema:

El aspecto más relevante de las lesiones del tracto genital inferior es su potencial de progresión a cáncer. En la época actual a raíz de un inicio precoz de la vida sexual la historia natural de la enfermedad se ve alterada con una progresión a lesiones malignas a edades tempranas. De acuerdo a la bibliografía, la colpectomía total y parcial son los tratamientos que reportan una menor recurrencia, siendo estos tratamientos muy radicales a pesar de ser los óptimos, no son los más convenientes para la población joven manejada en esta institución. El resto de los tratamientos, presenta tasas elevadas de persistencia, a estas pacientes se les ofrece un segundo tratamiento del que no se tienen medidos los resultados.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los resultados del tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal persistente en las pacientes atendidas en la UMAE 3 del Centro Médico La Raza?

Objetivo general:

Describir los resultados del tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal persistente.

Objetivo específico:

1. Identificar que tratamientos fueron otorgados
2. Determinar el tratamiento más exitoso en los casos de Neoplasia Intraepitelial Vaginal persistente, de acuerdo a la categoría de la lesión.

Hipótesis:

Los resultados en las pacientes serán diferentes de acuerdo al tipo de tratamiento y a la categoría de la lesión que presenten.

Material y métodos:

Lugar: el estudio se realizó en la Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital de Gineco-obstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional La Raza (LA UMAE HGO No.3 de CMN LA RAZA) en el servicio de Ginecología, Clínica de Displasias, el cual pertenece al tercer nivel de atención del Sistema Nacional de Salud

Universo de trabajo: Pacientes atendidas en la UMAE HGO No.3 CMN La Raza "Dr. Víctor Manuel Espinosa De Los Reyes Sánchez".

Población: Pacientes atendidas en el servicio de Ginecología de la UMAE HGO 3

Muestra: Quedó integrada por todas las pacientes con diagnóstico de Neoplasia intraepitelial vaginal persistente, que fueron tratadas de julio de 2010 a junio del 2011 y que en el seguimiento a 6,12 o 18 meses mostraron persistencia y recibieron un segundo tratamiento.

Muestreo No probabilístico de casos consecutivos.

Diseño: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial vaginal persistente tratadas desde julio del 2010 a julio de 2011.

Pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial vaginal persistente tratadas desde julio del 2010 a julio de 2011.

Que hayan tenido seguimiento en esta unidad por 18 meses, posterior al tratamiento.

Cualquier edad

Expedientes con información completa

Criterios de exclusión:

Pacientes que no completaron el tratamiento

Pacientes que no acudieron a citas de seguimiento

Pacientes previamente tratadas en otra unidad.

Criterios de eliminación:

No existen para este protocolo

VARIABLES DE ESTUDIO:

Neoplasia intraepitelial vaginal

Definición conceptual: La NIVA es una variedad de cambios progresivos que se inician como una lesión escamosa intraepitelial que termina en un carcinoma invasor. Estos cambios, confinados al epitelio escamoso por arriba de la membrana basal, se caracterizan por proliferación celular, maduración anormal, crecimiento nuclear y atipia.

Definición operacional: Diagnóstico confirmado por reporte histopatológico.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: ordinal

Unidad de medición: NIVA I, NIVA II, NIVA III

Tipo de tratamiento

Definición conceptual: Es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo. El concepto es habitual en el ámbito de la medicina

Definición operacional:

Tratamiento consignado en el expediente que se aplico a la paciente.

Electrocirugía, es el uso de corriente eléctrica de radiofrecuencia con el fin de incrementar la temperatura celular, vaporizar o coagular o extirpar tejidos.

5 Fluoracilo Antineoplásico antimetabolito de uridina. Inhibe la división celular por bloqueo de síntesis de ADN y por formación de ARN de estructura defectuosa.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: 5 fluoracilo, electrocirugía y Mixto. (ANEXO 1)

Recurrencia

Definición conceptual: Manifestación o aparición repetida de algo, en este caso de lesión intraepitelial en vagina

Definición operacional: Se determina la presencia de recurrencia posterior a estudio histopatológico con 1er control cito-colposcópico negativo y posteriormente 1 positivo.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI O NO

Persistencia

Definición conceptual: Presencia de NIVA de la misma categoría pretratamiento en las citologías postratamiento

Definición operacional: Se determina la presencia de lesión posterior a estudio histopatológico positivo.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI O NO

Progresión:

Definición conceptual: Cuando la persistencia o recurrencia tienen un grado mayor al inicial.

Definición operacional: Se determina por la presencia de progresión de la lesión a un grado mayor al inicial postratamiento.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI o NO

Métodos

Se revisó la base de datos de consulta externa del servicio de Ginecología identificando a todas las pacientes con diagnóstico de NIVA persistente que cumplieron los criterios de selección, posteriormente se buscaron los expedientes clínicos impresos o electrónicos y se obtuvo la siguiente información: nombre, número de afiliación, antecedentes ginecoobstétricos, antecedentes patológicos, grado de la lesión inicial, tipo de tratamiento utilizado para la lesión inicial y tipo de tratamiento para la persistencia, resultados de las colposcopias, citologías y biopsias posteriores al tratamiento de la persistencia. Se empleó la estadística descriptiva para comparar la respuesta a los diferentes tratamientos y pruebas de correlación para evaluar la respuesta a cada tratamiento. Los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.

Análisis de Datos:

Se empleó la estadística descriptiva y los resultados se estratificaron de acuerdo a la categoría de la NIVA para su comparación, además de pruebas de asociación para evaluar cada tratamiento. En análisis se realizó empleando el programa SPSS VERSIÓN 20.

Recursos

Recursos humanos: 1 investigador responsable, 1 investigador asociado y 1 médico residente responsable.

Recursos físicos: material de oficina y cómputo

Lápices

Hojas blancas

Recursos financieros: este estudio no requirió de financiamiento, los gastos que se presentaron fueron cubiertos por el mismo investigador.

Consideraciones éticas:

El estudio no tiene implicaciones éticas de ningún tipo, los procedimientos fueron realizados a las pacientes, como parte de su protocolo de estudio y tratamiento, por parte de los investigadores no hubo ninguna intervención. La información fue extraída del expediente clínico y tratada con absoluta confidencialidad, no siendo necesario el consentimiento informado.

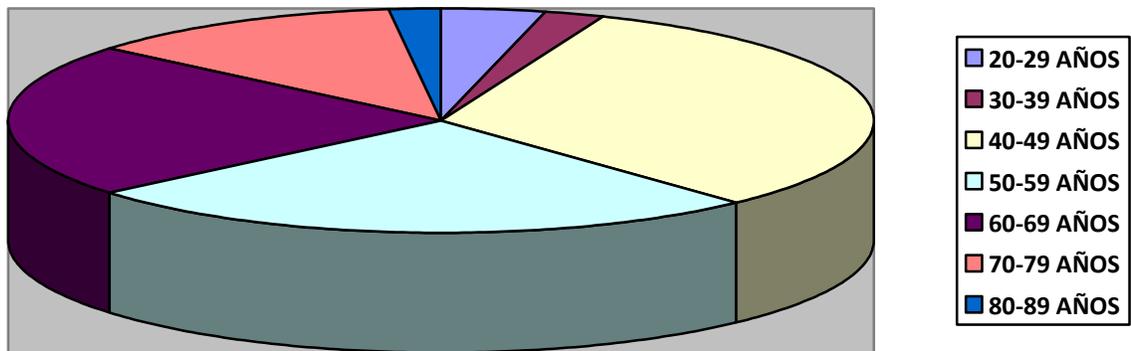
El estudio se realizó de acuerdo con las normas éticas expuestas en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación y en la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1993. Investigación con riesgo menor al mínimo para las pacientes.

RESULTADOS

En la base de datos de la consulta externa de julio de 2010 a junio de 2011 se obtuvieron un total de 54 pacientes, de las cuales 4 fueron excluidas por presentar expedientes clínicos incompletos, quedando una muestra de 50 pacientes.

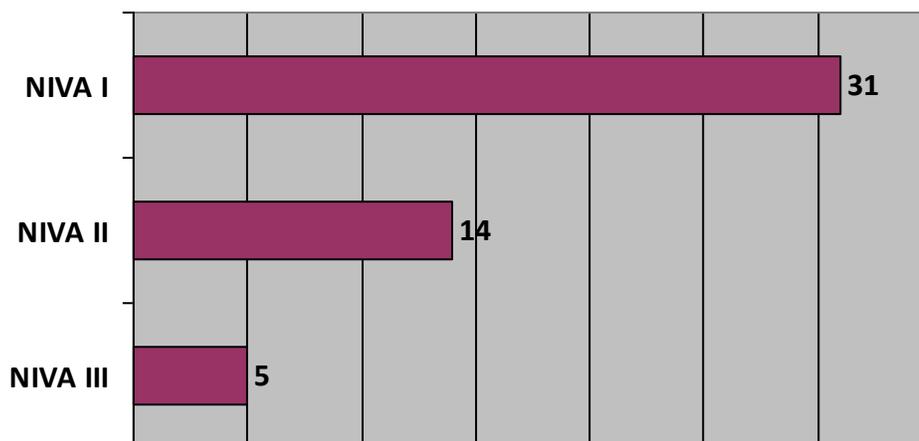
La edad osciló entre los 24 años como mínimo y de 84 años como máximo, reportando una media de 54.92 años con una desviación estándar de 12.772. El grupo etario más afectado fue el de 40-49 años como se muestra en la gráfica 1.

GRAFICA 1. RANGOS DE EDAD EN NIVA PERSISTENTE



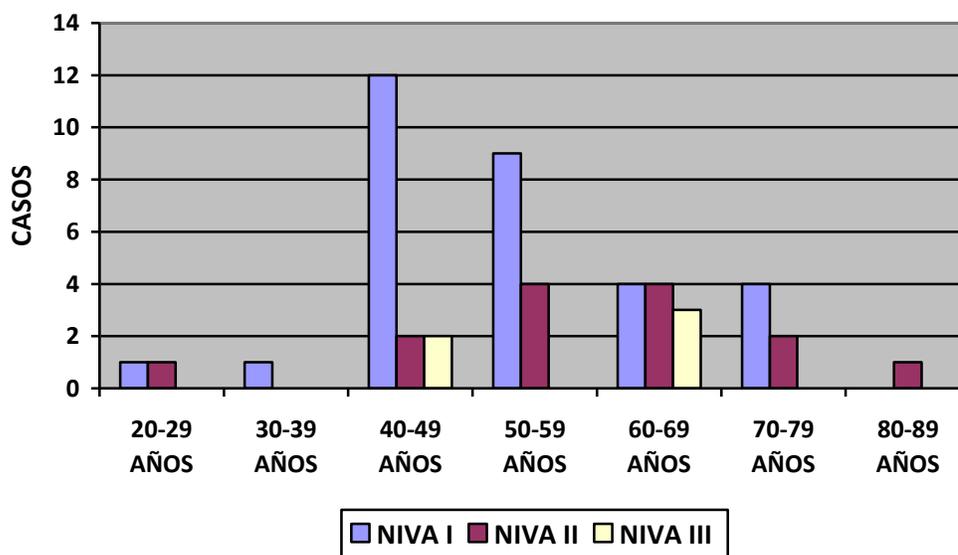
La lesión persistente más frecuentemente encontrada fue NIVA I. De las 50 pacientes con lesión persistente, 27 de ellas (54%) tenían antecedente de histerectomía por neoplasia intraepitelial cervical. Las lesiones persistentes encontradas en las 50 pacientes de nuestro estudio se muestran en la gráfica 2.

GRAFICA 2. LESIONES PERSISTENTES DE NIVA



En relación a la lesión persistente por categoría y rango de edad se observó que en NIVA I persistente el rango de edad más afectado fue el de 40-49 años con un 38.7% de los casos (12/31). En los casos de NIVA II persistente los grupos etarios más afectados fueron el de 50-59 años y el de 60-69 años con un 28.5% de los casos respectivamente (4/14). En NIVA III se encontró que el grupo de edad más afectado fue el de 60-69 años con el 60% de los casos (3/5). Como se muestra en la gráfica 3.

GRÁFICA 3. NIVA PERSISTENTE POR RANGO DE EDAD



El tratamiento más utilizado en nuestro estudio para la lesión persistente fue el 5-FU en el 44% de las pacientes. Las modalidades de tratamiento que recibieron las pacientes de acuerdo a la categoría de la lesión persistente se pueden apreciar en la Tabla I.

Tabla I. Tratamiento de la persistencia de acuerdo a la categoría de la lesión vaginal.

TRATAMIENTO ADMINISTRADO DE ACUERDO A CADA CATEGORIA DE LESIÓN PERSISTENTE						
LESION PERSISTENTE	TRATAMIENTO ADMINISTRADO					TOTAL
	EXPECTANTE	5 FU	VAPORIZACION	RADIOTERAPIA	MIXTO	
NIVA I	11	14	6	0	0	31
NIVA II	3	6	5	0	0	14
NIVAIII	0	2	0	1	2	5
TOTAL	14	22	11	1	2	50
	28%	44%	22%	2%	4%	100%

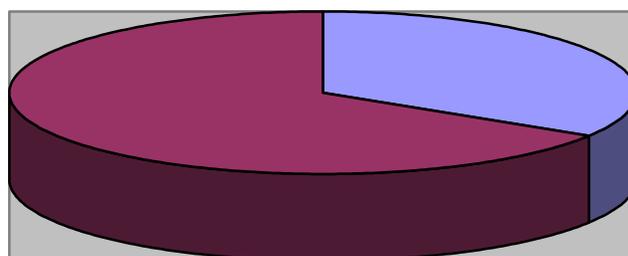
En relación al tratamiento por grupos de edad, los resultados se muestran en la tabla II. Donde podemos observar que en las pacientes menores de 40 años el tratamiento más frecuente para la lesión persistente fue la vaporización, en un 66.6% (2/3). En las pacientes en el rango comprendido entre los 40 a 69 años el tratamiento más frecuente fue el 5 FU en un 47.5% (19/40) de los casos, y en pacientes de 70 años o más los tratamientos más frecuentemente otorgados fueron el 5 FU y el tratamiento expectante en un 42.8% (3/7) respectivamente.

Tabla II. Tratamiento de la persistencia de acuerdo al rango de edad.

RANGO DE EDAD	TRATAMIENTO DE LA PERSISTENCIA					TOTAL
	EXPECTANTE	5 FU	VAPORIZACIÓN	BRAQUITERAPIA	MIXTO	
20-29 AÑOS	1	0	1	0	0	2
30-39 AÑOS	0	0	1	0	0	1
40-49 AÑOS	4	7	3	1	1	16
50-59 AÑOS	2	7	4	0	0	13
60-69 AÑOS	4	5	1	0	1	11
70-79 AÑOS	2	3	1	0	0	6
80-89 AÑOS	1	0	0	0	0	1
TOTAL	14	22	11	1	3	50

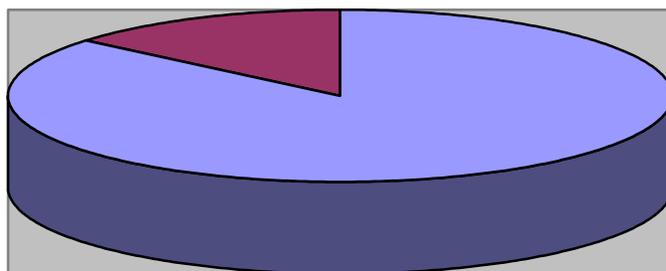
Una vez tratada la persistencia de las pacientes, con las diferentes modalidades terapéuticas, se realizó el seguimiento de la lesión a los 6 y 12 meses por medio de control citológico y colposcópico, con toma de biopsia que confirmó los diagnósticos histopatológicos. Los controles citológicos no reportaron alteraciones en las pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, en relación al seguimiento colposcópico, se observó que el 66% de las pacientes con lesión persistente presentaron alteraciones en la primera colposcopia posterior al tratamiento de la persistencia, y en la segunda colposcopia a los 12 meses posterior al tratamiento de la persistencia sólo el 7% de las mismas presentaron alteraciones en este estudio. Gráficas 4 y 5.

GRÁFICA 4. COLPOSCOPIA A LOS 6 MESES DE TRATAMIENTO



■ SIN ALTERACIONES ■ CON ALTERACIONES

GRÁFICA 5. COLPOSCOPIA A LOS 12 MESES DE TRATAMIENTO



■ SIN ALTERACIONES ■ CON ALTERACIONES

Los resultados de los estudios histopatológicos de control a los 6 meses posteriores al tratamiento de la persistencia por categoría de lesión persistente se muestran en la tabla III.

Tabla III. Resultado de la biopsia de control posterior al tratamiento de la persistencia.

LESIÓN PERSISTENTE TRATADA	BIOPSIA DE CONTROL					TOTAL
	NEGATIVO	NIVA I	NIVA II	NIVA III	CÁNCER	
NIVA I	26	4	1	0	0	31
NIVA II	11	3	0	0	0	14
NIVA III	3	0	0	1	1	5
TOTAL	40	7	1	1	1	50
	80%	14%	2%	2%	2%	100%

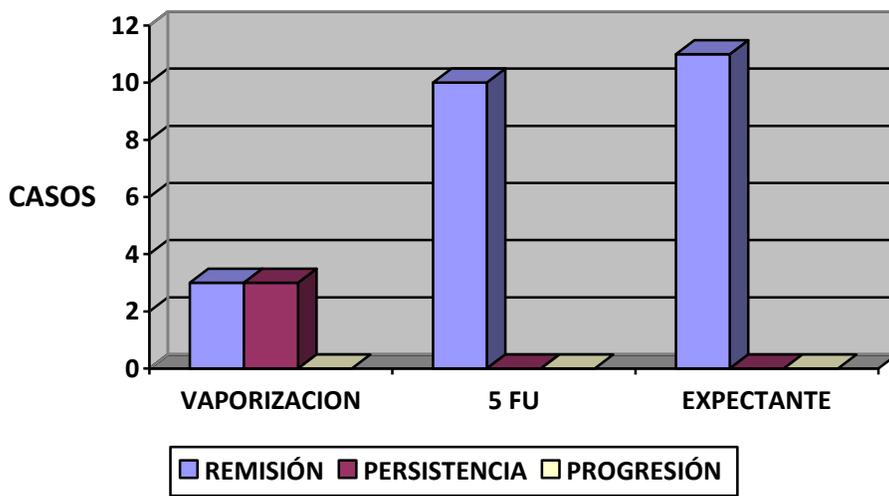
Del total de pacientes estudiadas, se encontró que después del tratamiento de la persistencia, independientemente de la categoría de la lesión y del tipo de tratamiento, a los 6 meses, hubo remisión total de la lesión en 80% de las pacientes, persistencia en el 18% y progresión en 2%, como se muestra en la tabla IV. El tratamiento con 5FU mostró mejores resultados, con mayor porcentaje de remisión total de la lesión y menores porcentajes de persistencia y progresión.

Tabla IV. Resultados del tratamiento de la lesión persistente a los 6 meses.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA LESIÓN PERSISTENTE A LOS 6 MESES		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
REMISIÓN TOTAL DE LA LESIÓN	40	80 %
PERSISTENCIA	9	18 %
PROGRESIÓN	1	2 %
TOTAL	50	100 %

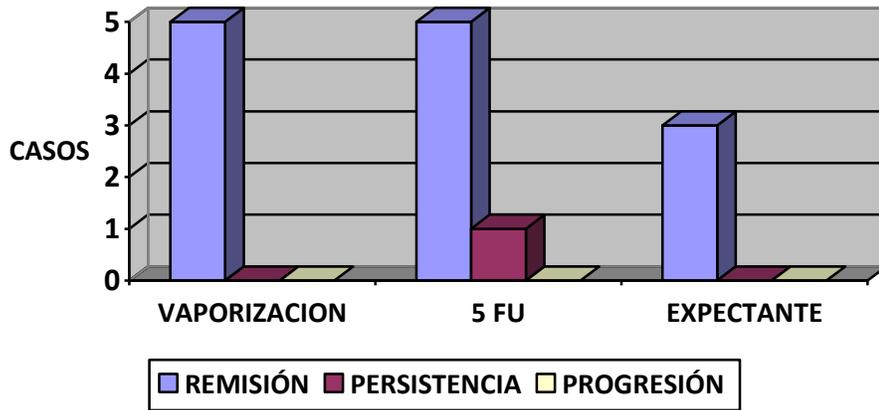
De acuerdo al tratamiento por categoría de lesión persistente, el grupo de pacientes que presentaban NIVA I fueron 31, de las cuales 6 se les vaporizo, 14 se les aplicó 5FU y 11 con tratamiento expectante. Del total de pacientes vaporizadas, 50% tuvieron remisión total de la lesión a los 6 meses después del tratamiento, y 50% persistieron con la lesión. De las pacientes tratadas con 5FU, 71.4% tuvieron remisión total de la lesión, 28.6 persistieron con la lesión y no se reporta ninguna progresión. De las pacientes tratadas con manejo expectante, el 100% tuvieron remisión total. En el segundo control, no se reportaron recurrencias. (Gráfica 6).

GRÁFICA 6. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE NIVA I PERSISTENTE



Las pacientes con lesión persistente NIVA II fueron en total 14, de las cuales 5 se vaporizaron, a 6 se les aplicó 5FU, y 3 recibieron manejo expectante. De las pacientes vaporizadas, el 100% tuvo remisión total de la lesión. De las pacientes que recibieron 5FU, 83.33% tuvieron remisión total de la lesión, 16.66% persistieron, no se observó progresión. Con respecto al manejo expectante en el 100% hubo remisión total de la lesión. En el segundo control, no se reportaron recurrencias. (Gráfica 7)

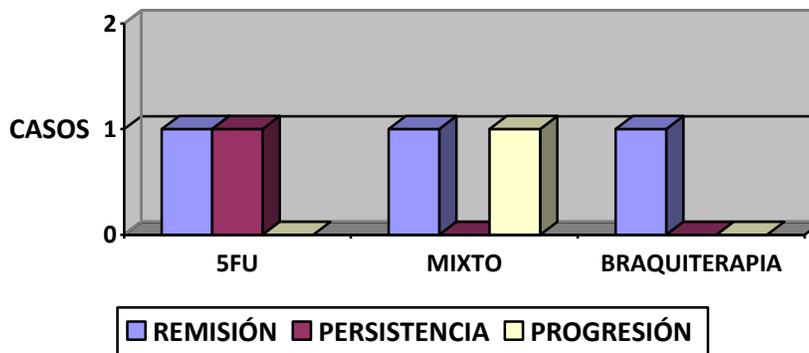
GRÁFICA 7. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE NIVA II PERSISTENTE



Las pacientes con persistencia de NIVA III fueron en total 5, de las cuales 2 recibieron 5FU, 2 recibieron tratamiento mixto y 1 recibió braquiterapia.

De las pacientes tratadas con 5FU, 50% tuvieron remisión total de la enfermedad, y 50% tuvo persistencia de la lesión. De las 2 pacientes tratadas con modalidad mixta, una tuvo remisión total de la lesión, y un caso progresó a cáncer de vagina. De las pacientes manejadas con braquiterapia, el 100% tuvo remisión total de la lesión. En el segundo control, corroboró la progresión de un caso a cáncer de vagina. (Gráfica 8)

GRÁFICA 8. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE NIVA III PERSISTENTE



DISCUSIÓN

Dentro de los factores de riesgo documentados en la bibliografía coincidieron con nuestro estudio el antecedente de NIC, antecedente de histerectomía por NIC. (1,2, 6). La edad promedio de las pacientes manejadas en la unidad osciló entre 24 y 84 años, teniendo una media de 54 años, siendo de vital importancia la factibilidad de ofrecer el mejor tratamiento conservador que permita una adecuada calidad de vida en pacientes sexualmente activas y sin patologías del piso pélvico.

De acuerdo a la literatura internacional, el tratamiento para cada lesión persistente debe de ser individualizada con el fin de evitar su progresión a cáncer. En nuestro estudio, la elección de cada tratamiento fue determinado por el criterio del médico de acuerdo a la uni o multifocalidad, la localización, tratamientos previos realizados para la misma condición, actividad sexual, experiencia del operador y preferencia de la paciente. (18, 19, 20)

Aho y cols. (25) describieron la historia natural de la enfermedad, encontrando una progresión a cáncer invasor en el 9% de sus casos y persistencia en 13%, con regresión espontánea en 78%. En nuestro estudio, las pacientes con NIVA I con manejo expectante, en lo referente a la remisión llegó hasta el 100%, y no se reportaron persistencia ni progresiones, lo cual supone que el proceso de biopsia diagnóstica también pudo ser excisional.

Rome y cols. (26) reportaron una remisión total de la lesión en el 25% en aquellas tratadas con vaporización y 46% en aquellas tratadas con 5-fluoruracilo, de acuerdo con nuestro estudio la vaporización presentó un porcentaje de remisión total de la lesión es de 72.7%, y las pacientes con 5 FU presentaron una tasa de remisión total también del 72.7%. Dodge y cols. (11) notaron recurrencias en 33% y progresión a cáncer en 2%, en pacientes tratadas con 5FU.

En nuestro estudio encontramos una proporción de cáncer vaginal del 2% dentro de lo establecido por la literatura internacional donde reportan del 1 al 3%(1), aunque se debe tener en cuenta que la muestra fue obtenida de un centro médico de concentración en relación a la patología de estudio. En nuestro estudio no se reportaron recurrencias con ninguno de los tratamientos sin embargo se reportó la progresión a cáncer en un caso de NIVA III, tratado con modalidad mixta. Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia. (10). Los estudios de Bachtiry y Van Der Graaf sugieren que la infección múltiple está asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (29). Nuestro estudio no contó con la prueba de ADN viral para cada una de las pacientes por lo limitado de los recursos biomédicos en la nuestra unidad, sin embargo presentaron como antecedente la presencia de NIC lo que nos refleja parte de la actividad del VPH (11).

CONCLUSIONES

La identificación de los factores de riesgo para NIVA así como el control citocolposcópico de manera rutinaria es de vital importancia para la detección temprana de lesiones persistentes en todas las pacientes, pero sobretodo en mujeres del grupo etario de 40-49 años, que fue el más afectado en nuestro estudio.

En nuestro estudio se pudo observar que las alteraciones en la colposcopia así como el antecedente de histerectomía por NIC se asociaron más a la persistencia de NIVA que la detección citológica e incluso el grado de lesión inicial.

Por lo anterior, las pacientes con antecedente de patología cervical maligna o premaligna, incluyendo a las pacientes con antecedente de histerectomía, deben tener una vigilancia más estrecha por medio de control citocolposcópico.

De igual forma, si bien la citología no debe de ser sustituida como método diagnóstico, debe complementarse siempre con una colposcopia realizada por un médico experimentado, mejorando de esta manera la detección temprana de la NIVA.

En relación al tratamiento el más utilizado en nuestro estudio fue el 5 FU, el cual mostró mejores resultados si tomamos en cuenta todas las categorías de lesión persistente. Sin embargo, en pacientes con NIVA I el tratamiento expectante mostró ser una opción adecuada en el seguimiento de estas pacientes, sobre todo en pacientes que recibieron una modalidad terapéutica diferente de forma inicial y en pacientes mayores de 70 años. En el caso de NIVA II, el tratamiento con la vaporización mostró ser una buena opción terapéutica. En el caso de NIVA III no hubo una marcada diferencia en cuanto al tratamiento, lo que pudo estar condicionado por lo limitado de los casos persistente en esta categoría.

Nuestro estudio presenta limitaciones, como por ejemplo una muestra de pacientes pequeña, tratamiento con laser y falta de estudios de biología molecular para detección de VPH, sin embargo es el primero en nuestra unidad en relación a NIVA persistente y su tratamiento, por lo que sienta la bases para estudios posteriores en relación a esta patología.

Cronograma

	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO
DELIMITACIÓN DEL TEMA								
<i>RECUPERACIÓN, REVISIÓN Y SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA</i>								
<i>ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO</i>								
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO								
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN								
ANÁLISIS DE RESULTADOS								
ESCRITURA DE TESIS E INFORMES								

ANEXO 1. DEFINICIONES.

5 –FLUORACILO: Análogo del uracilo destaca el **5-fluorouracilo** (5-FU) que incorpora un átomo de flúor en posición 5 en lugar de hidrógeno. Lesiona las células por dos mecanismos: inhibe la timidilato-sintetasa y se incorpora al ARN.

Fue desarrollado a partir de la base nitrogenada uracilo es un componente del ADN. Un átomo de flúor reemplaza a un átomo de hidrógeno en la posición 5, de ahí el nombre de 5 –FU. Es un antimetabolito, un precursor de la base timina necesario para la síntesis de ADN y ARN componente. Se convierte en 3 metabolitos activos importantes, inhibe la timidilato sintasa, enzima encargada de la metilación del uracilo en timina incorporando sus metabolitos en el ADN y ARN.

ELECTROCIRUGIA: La electrocirugía es la aplicación de electricidad por medio de radiofrecuencia sobre un tejido para obtener un efecto clínico deseado, principalmente, cortar el tejido. Esta electricidad genera calor en el mismo tejido, es decir, no es necesario aplicar calor desde una fuente externa para calentar el tejido sino que la electricidad hace que el tejido se caliente debido a su propia impedancia.

El circuito completo de una unidad de electrocirugía está compuesto por el generador, un electrodo activo, el paciente, y un electrodo de retorno del paciente. El tejido del paciente genera una impedancia y los electrones al vencerla generan calor.

Generador electroquirúrgico de radio frecuencia: Es la fuente de la corriente de electrones y el voltaje. Es un generador de alta potencia y alta frecuencia

Electrodo activo: Tiene un área de sección transversal muy pequeña. Está diseñado en forma de herramienta para que pueda ser manipulado por el cirujano.

Electrodo de retorno del paciente: Su función es remover corrientes desde el paciente de manera segura. El calor debe ser disipado por el tamaño y la conductividad del electrodo. Generalmente es una superficie metálica pero actualmente se está reemplazando por un electrodo adhesivo desechable.

En electrocirugía, se puede presentar dos efectos: destrucción del tejido debido a la ebullición o, producir coagulación con el fin de dar cese al sangrado, esto es causado por las corrientes transmitidas por el electrobisturí.

Estos dos efectos permiten obtener tres diferentes procesos sobre el tejido:

Corte: El calor intenso generado en el sitio quirúrgico por períodos cortos de tiempo y la producción de una concentración de corriente máxima termina vaporizando el tejido. Lo que sucede es que al calentarse mucho el tejido de manera no gradual, el agua de las células se evapora y se forma vapor de agua, lo que hace que las células se desintegren, produciendo una destrucción de tejido. En el corte quirúrgico se deben utilizar electrodos de contacto lo más cortante y delgados posible. La temperatura de contacto y el vapor sobrecalentado producido aseguran la esterilización del corte.

Fulguración: También llamada carbonización de los tejidos, se da a temperaturas mayores a 200°C. Es producida por un electrodo de bajo amperaje ubicado a distancia del tejido, en este proceso el tejido se carboniza superficialmente por un arco de alto voltaje debido a la corriente. Lo que sucede es que se disminuye el calor transmitido a los tejidos, con el fin de que hiervan en sus propios líquidos y formen un coágulo sobre un área amplia, reduciendo así el ciclo de trabajo. La corriente aplicada a través de la pared celular hace que los cationes y aniones intracelulares oscilen en el citoplasma y eleven la temperatura de la célula y las proteínas celulares se desnaturalizan y ocasionan la coagulación. Para dispersar la energía, se utilizan electrodos de gran superficie de contacto y con ligeros torques sobre los tejidos.

Desecación: Es producida por un electrodo de bajo amperaje en contacto directo con el tejido. Se logra más eficientemente con la corriente de corte, cuando se toca el tejido con el electrodo la corriente se reduce y se genera menos calor por lo que no ocurre el corte, las células se secan y se forma un coágulo en lugar de vaporizarse y explotar. Las ventajas de coagular con la corriente de corte es que se utiliza mucho menos voltaje. Los aparatos que incluyen salida micro bipolar pueden realizar desecaciones sin chispas, lo que es ideal para ciertas aplicaciones.

ANEXO 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

**DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LAS
DIFERENTES CATEGORIAS DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL CON
VAPORIZACIÓN, 5 FLUORACILO, MIXTO Y BRAQUITERAPIA CON BASE A
LA PERSISTENCIA.**

Nombre: _____

NSS: _____

Fecha: _____

Diagnóstico inicial:

Tratamiento inicial

realizado: _____

Edad: _____

Grado de la lesión

persistente: _____

Tratamiento de la persistencia _____

Histerectomía por NIC _____

Papanicolaou 1er control _____

Papanicolaou 2do control _____

Colposcopia 1er control _____

Colposcopia 2do control _____

Biopsia 1er control _____

Biopsia 2do control _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente estudio no requiere carta de consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo y toda la información será obtenida del expediente clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Aguado Pérez R A, Ortiz de la Peña y Carranza A, Muñoz Cortez SB, Vargas Carriche C, Vargas Hernández VM. Neoplasia intraepitelial vaginal. diagnóstico y tratamiento. *Gamo* 2006 Jul-Ago; 5(4): 124-125.
2. Clarke et al. A large, population-based study of age-related associations between vaginal pH and human papillomavirus infection. *BMC Infectious Diseases* 2012; 12(33):1-9
3. Ueda Y et al Two Distinct Pathways to Development of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Journal of Skin Cancer* 2011; 11 (11): 1-7
4. Hampl et al.: Economic burden of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: retrospective cost study at a German dysplasia centre. *BMC Infectious Diseases* 2011; 11 (73):1-9
5. Kyeong The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009; 20
6. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):458-67.
7. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jan; 176(1 Pt 1):93-9.
8. Benedet JL, Sanders BH. Carcinoma in situ of the vagina. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 1;148(5):695-700.
9. Gallup DG, Morley GW. Carcinoma in situ of the vagina. A study and review. *Obstet Gynecol.* 1975 Sep;46(3):334-40.
10. Sugase M, Matsukura T. Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer.* 1997 Jul 29; 72 (3) :412-5.

11. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001 Nov;83(2):363-9.
12. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1994 Nov; 84(5):741-5.
13. Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Oct;272(4):261-4.
14. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5A):38-43.
15. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):577-80.
16. Thuis YN, Campion M, Fox H, Hacker NF. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2000 May; 10(3) :223-227.
17. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Sep-Oct;15(5):898-902.
18. Campagnutta E, Parin A, De Piero G, Giorda G, Gallo A, Scarabelli C. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) with the carbon dioxide laser. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1999;26(2):127-30.
19. Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Fiorica JV, Cavanagh D. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Nov;165(5 Pt 1):1342-4.

20. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 106(1) :64-8.
21. Wu AY, Sherman ME, Rosenshein NB, Erozan YS. Pathologic evaluation of gynecologic specimens obtained with the cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA). *Gynecol Oncol.* 1992 Jan;44(1):28-32
22. Rader JS, Leake JF, Dillon MB, Rosenshein NB. Ultrasonic surgical aspiration in the treatment of vulvar disease *Obstet Gynecol.* 1991 Apr; 77(4):573-6.
23. Miller BE. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration. *Gynecol Oncol.* 2002 Apr; 85(1):114-8.
24. Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Bevers D, Im DD, Rosenshein NB. Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2000 Aug;78(2):235-41
25. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 1991 Jul 1; 68(1):195-7.
26. Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2000 Sep; 10(5):382-390.
27. Yazigi I. R, Rodríguez A. T., Contreras M. L. Laser en el tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial de Vagina. *Rev Chil Gynecol* 2006 71(6) :87-14
28. Prado S, Garrido J, Yazigi R. Neoplasias de vagina; Diez años de experiencia en el Instituto Nacional del Cáncer. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2001; 66(6):526-31.
29. Bachtiry B, Obermair A, Dreier B. 2002: Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer.* Nov 20.102(3):237-43