



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

CARRERA MEDICO CIRUJANO

TESIS PARA OBTENER TITULO DE MEDICO CIRUJANO

TEMA:

**“EVALUACION DE LAS CARACTERISTICAS CLÍNICO- PATOLÓGICAS
DE LA ENFERMEDAD PREINVASIVA DEL CUELLO UTERINO”**

PRESENTADO POR:

JOSE RAUL SANCHEZ OROZCO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. NOE CONTRERAS GONZALEZ

MEXICO, DF 1 JULIO 2013



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

CARRERA MEDICO CIRUJANO

TESIS PARA OBTENER TITULO DE MEDICO CIRUJANO

TEMA:

**“EVALUACION DE LAS CARACTERISTICAS CLÍNICO- PATOLÓGICAS
DE LA ENFERMEDAD PREINVASIVA DEL CUELLO UTERINO”**

PRESENTADO POR:

JOSE RAUL SANCHEZ OROZCO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. NOE CONTRERAS GONZALEZ

ASESOR DE TESIS:

CIRUJANO ONCÓLOGO EFRAIN ABSALON MEDINA VILLASEÑOR

MEXICO, DF 1 JULIO 2013

ASESORES EXTERNOS DE TESIS

M.C. Jorge Armando Pérez Castro

Patólogo Oncólogo, Citopatólogo-Hospital Ángeles Metropolitano

M.C. Pedro Antonio Oliver Parra

Clínica de Colposcopia-Centro Oncológico Betania®

M.C. Elvia Neyra Ortíz

Clínica de Colposcopia-Centro Oncológico Betania®

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, porque gracias a su cariño y guía he llegado a realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida. Es fruto del inmenso apoyo, amor y confianza que en mi depositaron. Prometo superación y éxito sin fin, como una forma de agradecer la ayuda que me han brindado, al finalizar mis estudios profesionales.

Al Dr. Noé Contreras González, Jefe de Carrera y excelente maestro, por brindarme la oportunidad de concluir mis estudios

Al Centro Oncológico Betania®, en especial al Dr Efraín A. Medina Villaseñor, por el liderazgo y paciencia para este proyecto.

Al Dr. Pedro Antonio Oliver Parra, por el tiempo, paciencia y entusiasmo que mostró para completar esta tesis de licenciatura.

Al Dr. Jorge Armando Pérez Castro, del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano, por la revisión crítica del manuscrito y por el material fotográfico.

Viviré eternamente agradecido.

Con cariño:

José Raúl Sánchez Orozco (Pepo).

INDICE

I. Introducción.....	1
1. Marco Teórico.....	2
A .Definición de Enfermedad preinvasora del cuello uterino.....	2
B. Epidemiología de la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.....	3
C. Relación del VPH con la Enfermedad preinvasora del cuello uterino....	4
D. Etiopatogenia de la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.....	5
E. Características Clínicas de la Enfermedad preinvasora del cérvix.....	6
F. Diagnóstico de la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.....	7
G. Tratamiento de la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.....	8
H. Prevención de la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.....	8
2. Planteamiento del problema.....	9
3. Justificación.....	10
4. Objetivos.....	11
II. Diseño de la Investigación.....	12
III. Resultados.....	15
IV. Discusión.....	17
V. Conclusiones.....	28
VI. Anexos.....	30
VII. Bibliografía.....	55

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades preinvasoras del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), antes de progresar a carcinoma invasor.^{1,2,3} Se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, existen diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio.⁴

En México, el cáncer cervicouterino fue la primera causa de muerte hasta el año 2005, a partir de 2006 es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas.^{5,6}

Se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH), como la causa principal y necesaria del cáncer cervicouterino.⁷ La infección por VPH se considera una infección frecuente entre las mujeres jóvenes, esta infección es transitoria, remite espontáneamente y en muy pocos casos progresa a casos más graves.⁸ Se ha descrito una clasificación de lesiones de alto y bajo grado, para designar las lesiones que tienen mayor riesgo de persistencia y progresión a cáncer invasor.^{9,10} La infección por virus del papiloma humano, puede permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual puede adquirir un estado de persistencia o regresión de las lesiones (NIC o displasia), en el peor de los casos puede progresar a cáncer invasor.^{11,12}

La mayoría de las pacientes con NIC presentan lesiones asintomáticas, dentro de los estudios diagnósticos para las lesiones preinvasoras del cuello uterino se encuentran la citología cervico-vaginal, la colposcopia y la prueba de ADN del VPH. El estudio histopatológico mediante biopsia es la prueba definitiva para la confirmación diagnóstica.¹³⁻¹⁶

Las modalidades de tratamiento para la enfermedad cervical dependerán de la edad de la paciente, tipo de lesión, gestación, inmunidad, estado postmenopáusico. En todos los casos, el tratamiento se deberá individualizar, teniendo como opción los procedimientos ablativos y los procedimientos por escisión.^{17,19}

En el presente estudio se analizan las características clínico-patológicas de la lesión preinvasora del cuello uterino. Se identifican las características socio-demográficas, los factores de riesgo y las características clínicas de presentación en las pacientes con enfermedad preinvasora del cuello uterino en un Centro Oncológico privado del Área Metropolitana de la Ciudad de México.

1. MARCO TEÓRICO

A) Definición de enfermedad preinvasora del cuello uterino.

El cáncer cervical es el segundo cáncer femenino más frecuente a nivel mundial. Es responsable del 15% de los cánceres femeninos y de la décima parte de muertes de mujeres por cáncer.¹ El cáncer invasor del cuello uterino viene precedido generalmente por una larga fase de enfermedades preinvasoras.

Las enfermedades preinvasoras del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, según sus siglas en inglés) antes de progresar a carcinoma invasor.²

La Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) constituye una alteración de la diferenciación del epitelio escamoso del cérvix o cuello uterino, que afecta los distintos niveles de espesor y se caracteriza histológicamente por pérdida en la maduración celular, aneuploidia nuclear y figuras mitóticas anormales. Todos estos cambios están considerados como lesiones precursoras de la neoplasia invasoras del cuello uterino.³

La Neoplasia Intraepitelial Cervical se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, existen diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio. (Tabla 1).⁴ Se especifican las equivalencias de acuerdo a la clasificación.*

1. Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 (NIC 1): solo si afecta el tercio inferior del espesor del epitelio cervical
2. Neoplasia Intraepitelial Cervical 2 (NIC 2): si afecta los tercios inferior y medio del epitelio.
3. Neoplasia Intraepitelial Cervical 3 (NIC 3): si afecta la totalidad del epitelio cervical (NIC 3 está considerado como carcinoma in situ)³⁻⁴

Cuadro comparativo citologías cervicales							
-BETHESDA	Negativo malignidad	Cambios Reparación	ASCUS- Células escamosas atípicas de significado indeterminado ASCH- Células de significado indeterminado y no pueden excluir LEIAG CGA Células glandulares atípicas	Lesión Intraepitelial Escamosa			Cáncer invasor
				LEIBG- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.	LEIAG Lesión escamosa intraepitelial de alto grado		
-RICHART	Normal	Inflamación	Neoplasia intraepitelial cervical				
			NIC 1	NIC 2	NIC 3		
-OMS	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Cáncer In situ	
-PAPANICOLAOU	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV		CLASE V	

En la clasificación de Bethesda, la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), es equivalente a NIC 1.

Por su parte, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG), es el equivalente a NIC2 , NIC3 (de la clasificación de Richart).

B) Epidemiología de la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.

El cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar de los tumores malignos que sufren las mujeres en todo el mundo.⁵ Se estima que cada año aparecen cerca de 529,828 nuevos casos. La incidencia estimada de cáncer cervicouterino para el año 2008, en México, fue de 19.2 por cada 100 000 mujeres de todas las edades. En México, el cáncer cervicouterino fue la primera causa de muerte por tumores malignos en la mujer hasta el año 2005. La mortalidad por cáncer cervicouterino en México tuvo una tendencia ascendente en el periodo de 1980 a 1989, en el que se alcanzó la tasa de mortalidad más alta con 14.5 por cada 100 000 mujeres y a partir de 1990 comenzaron a disminuir las tasas de forma persistente en el año 2008 se alcanzó una tasa de 8.1 por cada 100 000 mujeres, cifra resultante de las 4031 muertes en dicho año.⁶ La tendencia de las tasas de mortalidad por grupos de edad coincide con la que muestra la tasa nacional. La mortalidad por cáncer cervicouterino mas elevada se ubica en el grupo de 75 años en adelante, al pasar

*Jiménez Becerra S. Citología. En: Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R, editores. Fundamentos de Oncología 1ª ed. México,DF: Universidad Nacional Autónoma de México;2009.pag.34-39.

de una tasa de 81.5 en 1980 a 126.0 en 1989 por cada 100 000 mujeres, y a partir de 1990 empezó a disminuir hasta llegar a 61.8 en 2008. En los grupos de edad de 45 a 54, de 55 a 64 y de 65 a 74 años se observa la misma tendencia, con tasas de 28.8 a 15.1 de 38.0 a 22.4 y de 55.9 a 33.9 respectivamente, de 1980 a 2008.⁵ El cáncer cervicouterino sigue siendo una enfermedad de la pobreza, su frecuencia y mortalidad más altas ocurren en los estados del sur de México, particularmente en área rural, donde se ha cuantificado un riesgo dos veces mayor de mortalidad en comparación con áreas urbanas.⁵ La identificación del virus de papiloma humano como la causa principal y necesaria del cáncer cervicouterino y el consecuente desarrollo de pruebas moleculares y de vacunas profilácticas para la detección y prevención de esta infección abrieron nuevas perspectivas para la prevención y el control del cáncer cervicouterino. Se ha descrito que la fracción atribuible al VPH en cáncer cervicouterino es cercana al 100% y en la actualidad se reconoce su atribución con los cánceres anogenitales, incluidos el ano, la vulva, la vagina y el pene. También se atribuye su participación en cánceres de cabeza y cuello, particularmente en cáncer orofaríngeo.⁷ Cerca del 80% de las mujeres jóvenes que contraen VPH presentan infecciones transitorias que se resuelven en el espacio de 12 a 18 meses en la mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves.⁸ En cambio, es mucho más probable que la NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, aunque también algunas de estas lesiones persisten como tales o retroceden. El intervalo medio para que los precursores progresen a cáncer invasor va de 10 a 20 años. La probabilidad acumulada para todos los grados de NIC estudiados tanto por citología como por histología es de 45% de regresión, 31% de persistencia y 23% de progresión. Las tasas de progresión a cáncer invasor en estudios de seguimiento por biopsia de pacientes con carcinoma in situ se situaban entre 29% y 36%.⁹

C).Relación del VPH con la Enfermedad preinvasora del cuello uterino.

El mecanismo de infección por el VPH ha sido bien estudiado en estos últimos años. El virus entra en el epitelio cervical a través de microlaceraciones que ocurren frecuentemente durante el coito.⁹ En el cuello uterino, el tejido metaplásico relativamente delgado es más susceptible a la infección vírica, que el epitelio epidermoide que es más grueso y maduro.¹ Las cuatro fases principales del desarrollo del cáncer cervical son: a) infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación por uno o más tipos carcinógenos de VPH; b) persistencia del virus; c) progresión clonal del epitelio infectado de forma persistente hasta el precáncer cervical (NIC 3) y d)invasión.¹ Existen otros factores importantes en la infección por virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer cervical como lo son la actividad sexual, el género femenino y el inicio de vida sexual a edad temprana. Existe la asociación de cofactores que participan en la carcinogénesis del tracto genital inferior y cervical como lo son el tabaco, la infección por otros agentes microbianos, las deficiencias vitamínicas específicas, las influencias hormonales y las inmunodeficiencias. Se ha demostrado que existe un riesgo

mayor de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado en mujeres positivas al VPH de alto riesgo que fuman o que son fumadoras pasivas.¹⁻² El consumo de tabaco influye en la inmunidad epitelial y reduce la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos presentes en el epitelio cervical. El abandono del tabaco favorece a la resolución de lesiones asociadas al VPH seguramente debido a la mejora de la inmunidad celular. La infección por el VPH genital y la neoplasia cervical son más frecuentes en aquellas mujeres que han tenido múltiples parejas sexuales o cuyo compañero ha tenido múltiples compañeras sexuales. La alteración de la integridad epitelial y de la metaplasia reparadora asociada a cervicitis aguda debido a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, virus del herpes simple o *Trichomonas vaginalis* podría incrementar la susceptibilidad a la infección por el VPH genital. Se ha demostrado un aumento de la NIC en las usuarias de anticonceptivos orales. La deficiencia de ácido fólico, inducida por los anticonceptivos orales, junto con la reducción del metabolismo de mutagenos, es un mecanismo propuesto para explicar el incremento del riesgo. En mujeres embarazadas se ha visto un aumento en el número y tamaño de los condilomas acuminados debido seguramente al estado de los estrógenos en la maternidad que facilita la replicación del VPH. La deficiencia de vitamina A o β -carotenos en la dieta podría incrementar el riesgo de NIC y cáncer cervical.¹

D). Etiopatogenia de la enfermedad preinvasora del cuello uterino.

El virus de papiloma humano infecta a las células basales, se despoja de su capsido y permanece en el núcleo del huésped separado de su genoma en un estado episomal. Al inicio solo hay replicación local e infección de las células basales vecinas. Puede permanecer en forma latente durante meses o años sin proliferar o expresarse morfológicamente. El material episomal se replica cada vez que la célula se divide, pero no prolifera posteriormente. Cuando existe una supresión del sistema inmune puede estimularse la replicación vírica y la proliferación más allá de la capa basal. A medida que las células epiteliales maduran, migran fuera de la membrana basal hacia la superficie. Al llegar a la capa intermedia el material genético empieza a encapsularse, replicar y proliferar dentro de la célula. Las células intermedias y superficiales tendrán muchos viriones por célula. Morfológicamente las células desarrollarán coilocitos (núcleos alargados, irregulares con un halo perinuclear), el efecto citopático del virus. Para la mayoría de las lesiones de bajo grado esta será su máxima expresión de una infección por VPH, y los efectos citopáticos nunca darán lugar a un verdadero proceso invasivo.⁹⁻¹⁰ La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados). La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de

ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión premaligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles, en esta etapa podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de persistencia o regresión de las lesiones, en el peor de los casos de progresión hacia un cáncer invasor.¹¹⁻¹²

E). Características clínicas de la enfermedad preinvasora del cuello uterino.

La mayoría de las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical presentan lesiones asintomáticas. Sin embargo, la secreción transvaginal persistente y rebelde a tratamientos medicamentosos es una manifestación clínica muy sugestiva de infección por virus de papiloma humano (VPH) y de neoplasia intraepitelial, y se presenta hasta el 40% de de las enfermas.^{1,3}

No existen síntomas específicos ni características clínicas que indiquen la presencia de NIC. Sin embargo, muchas de estas lesiones pueden aparecer blancas tras aplicar ácido acético al 3-5% y ser yodo negativas después de aplicar lugol, pues el epitelio de la NIC contiene escaso o ningún glucógeno. El diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical requiere conocer y saber reconocer sus cuatro características principales: la tonalidad e intensidad del acetoblanqueo, los bordes y el contorno superficial de las zonas acetoblancoas, el patrón vascular y la tinción de yodo. La colposcopia con biopsia dirigida se describe como el método de referencia o el patrón de oro para el diagnóstico de las lesiones cervicouterinas precancerosas. La observación de un área bien delimitada, densa, opaca, acetoblanca próxima o contigua a la unión escamoso-cilíndrica en la zona de transformación, después de la aplicación de ácido acético al 5%, es fundamental. En realidad, es el más importante de todos los signos colposcópicos y es el sello distintivo del diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical. El grado en que el epitelio toma la coloración acética se correlaciona con la tonalidad o la intensidad del color, el brillo superficial y la duración del efecto y, a su vez, con el grado de cambio neoplásico en la lesión. Lo más probable es que las lesiones de grado mayor adquieran una coloración blanca intensa rápidamente. Las características vasculares anormales como el punteado, el mosaico y los vasos atípicos son significativas sólo si aparecen en las zonas acetoblancoas.² Las mujeres con cáncer invasor del cuello uterino a menudo tienen como manifestación inicial alguno o varios de los siguientes síntomas: hemorragias intermenstruales, hemorragias poscoitales, menstruaciones más abundantes, flujo seropurulento abundante, flujo fétido, cistitis recurrente, frecuencia y urgencia miccional, dolor de espalda y en la parte inferior del abdomen. En los estadios avanzados, las pacientes pueden presentar cansancio por anemia intensa, uropatía obstructiva, edema de las extremidades inferiores, hematuria, obstrucción intestinal y caquexia. En la mayoría de las mujeres, la exploración vaginal con espejo revela una masa proliferativa ulcerada. En las fases más tempranas de la invasión estromal el carcinoma cervicouterino puede no causar síntomas ni manifestaciones clínicas y, por consiguiente, se le conoce

como carcinoma invasor preclínico. La forma más temprana del carcinoma invasor se reconoce histológicamente como carcinoma microinvasor. Son cánceres que no han invadido más allá de 5 mm de profundidad y 7 mm de ancho hacia el estroma cervical subyacente. Los carcinomas invasores en estadios tempranos aparecen como un diminuto botón de células invasoras que han penetrado a través de la membrana basal hasta llegar al estroma subyacente.^{2,13}

F). Diagnóstico de la enfermedad preinvasora del cuello uterino.

Dentro de los estudios diagnósticos para lesiones preinvasoras o cáncer de cuello uterino está la citología cervico-vaginal comúnmente llamado Papanicolaou, que tiene por finalidad establecer el diagnóstico de cáncer o de lesiones precursoras en epitelio cervical. Para la interpretación adecuada del reporte citopatológico se usan diferentes nomenclaturas, actualmente la más usada es la nomenclatura Bethesda que diferencia las lesiones en alto grado y bajo grado. Existe la Nomenclatura de Richart que divide las lesiones en NIC 1, NIC 2, NIC 3 y Cáncer Invasor, la OMS la divide como displasia leve, moderada y grave, cáncer in situ y cáncer invasor, y por Papanicolaou se diferencian en clase I, clase II, III, IV y clase V. (Tabla 1).⁴ Dependiendo del tipo de lesión encontrando por citología, la mayoría de las pacientes se enviarán a colposcopia. La colposcopia es el examen del epitelio del cuello del útero, del tracto genital inferior y el área anogenital, usando aumento de iluminación tras la aplicación de soluciones específicas para detectar aspectos anómalos indicadores de neoplasia o para confirmar la normalidad. Parte del procedimiento se concentra en realizar biopsias de las áreas que presentan un mayor índice de anomalías.¹ También en cierto tipo de pacientes se recomiendan el uso de pruebas de ADN del VPH que ofrecen la posibilidad de reducir significativamente la incidencia de cáncer cervical. Algunos de los beneficios de la prueba del ADN del VPH incluyen el manejo de mujeres con citología de Papanicolaou con células epidermoides atípicas de significado indeterminado (ASCUS), el seguimiento tras el tratamiento a modo de prueba de curación y el cribado rutinario basado en la población de mujeres en riesgo.¹⁴ Las pruebas pueden subdividirse en tres grupos: 1) pruebas no amplificadas; 2) pruebas basadas en la amplificación del objetivo y 3) pruebas basadas en la amplificación de la señal. (APGAR) La prueba del VPH más habitual disponible es captura de híbridos 2 (Hybrid capture® 2-HC2; Digene, Gathesburg, MD, E.U.A.), que es una prueba in vitro de hibridación en solución basada en la amplificación de la señal para detectar ADN o ARN viral. Esta prueba puede detectar al menos 13 tipos diferentes de VPH carcinógenos que prácticamente representan todos los tipos de VPH importantes causantes de cáncer conocidos. Otra prueba recomendada es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-based assay- Amplicor VPH; Roche Diagnostic, Basel, Switzerland). En la PCR, el ADN objetivo se amplifica selectivamente con ciclos repetidos de temperatura que facilitan la desnaturalización, la hibridación y la extensión por la polimerasa de ADN para producir amplicones cuyo número aumente casi exponencialmente. La PCR es un procedimiento flexible y que se ha usado para detectar ADN de VPH en varios tipos de especímenes incluyendo preparaciones y biopsias de células

descamadas frescas o fijadas, como citología y secciones de biopsia de tejido. Este tipo de prueba identifica 30 genotipos, incluyendo 13 de alto riesgo u oncogénicos. Existe también la hibridación in situ (HIS) normalmente se aplica a cortes histológicos o frotis celulares y puede dar detalles morfológicos excelentes del contenido tisular o celular. Una desventaja de la HIS es que conlleva una labor relativamente intensa y no se presta a pruebas manuales o automáticas con un rendimiento alto. La HIS es menos sensible que la PCR o la CH2.^{15,16}

G). Tratamiento de la enfermedad preinvasiva del cuello uterino

Las modalidades de tratamiento para la enfermedad cervical dependerán de acuerdo a la edad, tipo de lesión, gestación (en el caso de que la paciente curse con embarazo), inmunidad del paciente, estado postmenopáusicos. Las modalidades de tratamiento son los procedimientos ablativos que incluyen la criocirugía, la diatermia para electrocoagulación y el laser CO₂; y los procedimientos por escisión incluidas la LEEP, la conización cervical (escisión), la extirpación mediante laser de CO₂ y la histerectomía.^{1,17}

H). Prevención de la enfermedad preinvasiva del cuello uterino

La prevención de la Neoplasia Intraepitelial Cervical está enfocada a evitar el contagio de Virus de Papiloma Humano. La vacunación es preventiva más no curativa y está enfocada a generar la producción de anticuerpos neutralizadores frente a las proteínas de la cápside vírica que bloqueen el virus antes que pueda entrar a la célula. Existe una vacuna tetravalente de partículas similares a virus de VPH llamada Gardasil®, desarrollada y comercializada por Merck Research Laboratories y en Europa por Sanofi Pasteur MSD. Existe también una vacuna bivalente denominada Cervarix®, desarrollada y comercializada por GlaxoSmithKline, eficaz frente a los VPH 16 y 18. Estas vacunas previenen enfermedades como: cáncer cervical, verrugas genitales (condiloma acuminado), Neoplasia Intraepitelial Cervical grado 1, Neoplasia Intraepitelial Cervical 2 y 3, Adenocarcinoma Cervical in situ (ACIS), Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grados 2 y 3, y Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVA) 2 y 3.^{18,19}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las características clínico-patológicas de presentación de las pacientes con enfermedad preinvasora del cuello uterino?

3. JUSTIFICACIÓN

El Cáncer cervicouterino constituye un problema de salud pública en México, ocupa el segundo lugar de los tumores malignos que sufren las mujeres. El virus de papiloma humano se ha identificado como la causa principal y necesaria para el desarrollo del Cáncer cervicouterino. El cáncer invasor del cuello uterino viene precedido por una larga fase de enfermedades preinvasoras (Neoplasia Intraepitelial Cervical- NIC o lesión escamosa intraepitelial (LEI). La mayoría de las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical presentan lesiones asintomáticas, sin embargo existen algunos datos clínicos que pueden orientar al médico de primer contacto para detectar a las pacientes con riesgo. La mayoría de los estudios han evaluado los datos clínicos en pacientes con cáncer invasor, pero existen pocas publicaciones nacionales que evalúan las características clínico-patológicas de las lesiones preinvasoras del cuello uterino.

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar las características clínico-patológicas de la enfermedad preinvasora del cuello uterino, en la clínica de colposcopia del Centro Oncológico Betania®
En el lapso comprendido 1 Marzo 2002-1 Marzo 2012.

Objetivos Específico

- Conocer las características socio-demográficas de las pacientes con enfermedad preinvasora del cuello uterino.
- Identificar los principales factores de riesgo en las pacientes con enfermedad preinvasora del cuello uterino.
- Determinar las principales características clínicas de presentación en las pacientes con enfermedad preinvasora del cuello uterino.
- Realizar la correlación clínica, colposcópica, citológica e histológica en las pacientes con enfermedad preinvasora del cuello uterino.

II. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional , transversal, descriptivo y retrospectivo.

Se revisaron y analizaron los expedientes clínicos electrónicos de todas las pacientes con diagnóstico histopatológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) o lesión escamosa intraepitelial de bajo y alto grado (LEIBG) (LEIAG), atendidas en la Clínica de Colposcopia del Centro Oncológico Betania®, en el lapso comprendido del 1 Marzo 2002 al 1 de Marzo 2012. Todos los estudios anatomopatológicos fueron realizados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano, se revisó el archivo electrónico de las pacientes estudiadas.

Se incluyeron a mujeres mayores de 20 años, con diagnóstico citológico, colposcópico e histopatológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) o lesión escamosa intraepitelial de alto y bajo Grado (LEIBG) (LEIAG).

Se excluyeron los casos con expediente clínico incompleto, o sin reporte citológico o histopatológico. Así mismo se excluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor .

Los criterios de eliminación del estudio fueron: examen colposcópico realizado fuera del Centro Oncológico Betania®. Así mismo, se eliminaron los expedientes de pacientes con reporte citológico e histopatológico realizados fuera del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano.

El reporte de citología cervical se hizo de acuerdo a la clasificación de Bethesda 2001. Se hizo correlación con la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 vigente (ultima actualización Mayo 2007). Todos los estudios fueron revisados por un cito-patólogo. Se utilizaron 5 categorías,

- Inflamación: Negativo para lesión intraepitelial y/o malignidad. Cambios celulares reactivos asociados a inflamación.
- Atrofia: Negativo para lesión intraepitelial y/o malignidad. Cambios celulares reactivos asociados a Atrofia.
- ASCUS: Anormalidades en el epitelio plano/escamoso. Células escamosas atípicas de significado indeterminado

- Lesión intraepitelial de bajo grado:(VPH, Displasia leve, NIC1)
- Lesión intraepitelial de alto grado (Displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ, NIC2, NIC3)

Los hallazgos colposcópicos se describieron de acuerdo a la nomenclatura de la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. (IFCPC) de Barcelona 2002.*

- Hallazgos normales: No se observó ninguna lesión premaligna o cáncer.
- Metaplasia: Reemplazo fisiológico del epitelio cilíndrico a epitelio estratificado
- Epitelio acetoblanco tenue: Cambio menor de la superficie del epitelio cervical posterior a la aplicación de ácido acético
- Epitelio acetoblanco denso: cambio mayor, sugestivo de lesión del alto grado, aparece pronto y desaparece tarde, bordes bien definidos, superficie elevada o rugosa
- Puntilleo fino: cambio menor, punteado fino, sobre un epitelio acetoblanco tenue.
- Puntilleo grueso: cambio mayor, sinuoso, irregular, con relieves, mayor distancia capilar, sangrado al tacto.
- Mosaico fino: cambio menor, con losetas pequeñas de tamaño similar y menor relieve, vasos regulares y finos.
- Mosaico grueso: cambio mayor, de forma grosera, con loseta mayor de diferentes tamaños y grosor haciendo relieve sobre un epitelio normal.
- Vasos atípicos: vasos anormales, dilatados, con múltiples formas de imágenes.
- Leucoplaquia: lesión o placa blanquecina ligeramente planas de aspecto áspera que sospecha lesión precancerosa.
- Pólipo: crecimiento localizado del epitelio cilíndrico endocervical, se observa como una masa rojiza del orificio externo cervical.
- Orificios glandulares: proceso metaplásico fisiológico de sustitución del epitelio columnar.
- Ectopia: eversión del epitelio cilíndrico al exocervix.
- Necrosis: lesión gris o de coloración oscura, de aspecto friable en tejido neoplásico invasor del cérvix.
- Tumor: Lesión neoplasia que puede ser endofítica o exofítica en el cérvix.

La prueba de Schiller se describió en 2 categorías:

- Yodo negativo: Epitelio cervical que no capta el yodo, se observa de color amarillo mostaza.
- Yodo positivo: epitelio cervical que capta el yodo, se tiñe de color caoba o marrón oscuro

Para el reporte colposcópico se utilizó la clasificación de la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. (IFCPC) de Barcelona 2002. Se hizo correlación con la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 vigente (última actualización Mayo 2007).

•Alteraciones inflamatorias inespecíficas: Estudio negativo a cáncer, pero con proceso inflamatorio.

*Walker P, Dexus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M, from the Nomenclature Committee of the IFCPC. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol. 2003;101:175-7.

- Lesión intraepitelial bajo grado: Estudio anormal, con datos colposcópicos de lesión preinvasora de bajo grado.
- Lesión intraepitelial de alto grado: estudio anormal, con cambio mayores sugestivos de lesión preinvasora o premalignidad.
- Lesiones sugestivas de invasión:
- Otros hallazgos: erosión, atrofia, condilomas.

El reporte de Biopsia cervical utilizo la clasificación de Bethesda haciendo correlación con la clasificación de Richart y de la OMS. Todos los estudios fueron analizados por un solo patólogo, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano. Los reportes se adaptaron a la nomenclatura recomendada por la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 vigente (última actualización Mayo 2007).

- Cervicitis aguda o crónica: inflamación del epitelio del cuello uterino
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG):Neoplasia Intraepitelial Cervical confinada al tercio inferior del epitelio cervical.(NIC1) Se incluye a la infección por virus del papiloma humano (VPH), displasia leve.
- Lesion escamosa Intraepitelial de alto grado (LEIAG): NIC2 o displasia moderada, NIC3 o displasia grave, cáncer in situ.

Se diseñó una hoja de recolección de datos: se obtuvieron las características sociodemográficas, factores de riesgo, características clínicas de presentación, hallazgos colposcópicos, reporte de citología y patología de los expedientes clínicos de las pacientes atendidas en la clínica de colposcopia del Centro Oncológico Betania. Los datos relacionados con el reporte de citologia y biopsia se obtuvieron del archivo electrónico del Laboratorio de Anatomía Patológica.

Se evaluaron las variables independientes: edad, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de origen, lugar de residencia.

Las variables dependientes que fueron estadísticamente analizadas fueron: tabaquismo, antecedentes personales patológicos, enfermedades de transmisión sexual, uso de anticonceptivos orales, sintomatología, reporte de citología cervical, hallazgos colposcopicos, prueba de Schiller, reporte de colposcopia y reporte de biopsia.

Se realizó correlación colpo-histopatológica, comparando los diagnósticos colposcópicos e histopatológicos. De igual manera se realiza correlación citológica-.histopatológica.

Los resultados se presentaron en tablas y cuadros, el análisis de datos se efectuó mediante procedimientos de estadística descriptiva, utilizando el programa estadístico SPSS Statistics v20.0.0 para Windows.

III.RESULTADOS

Se estudiaron 568 pacientes mayores de 20 años, con diagnóstico histopatológico de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) o Lesión Escamosa Intraepitelial Cervical LEIC

El rango de edad fue de 20-67 años, con una media de 27 años, el mayor porcentaje de casos de NIC se presentó en mujeres en edad reproductiva de 25 a 45 años (Tabla 2) (Figura 1).

La mayoría de las pacientes tuvieron una escolaridad de secundaria, con un promedio de 7 años cursados (Tabla 3).

El 55.98 % estaban casadas (Tabla 4); solo el 29.23% se dedicaban exclusivamente a labores del hogar, en su mayoría eran económicamente activas (Tabla 5).

Las mujeres atendidas residían principalmente en la zona oriente del Valle de México: Delegación Iztapalapa, DF y los municipios de La Paz, Chimalhuacán, Chicoloapan, Ixtapaluca y Cd Netzahualcóyotl, pertenecientes al Estado de México.

En relación a los antecedentes, el 33.98% se reportaron con tabaquismo positivo (Tabla 6); el 14.4 % tuvieron alguna enfermedad asociada, siendo la Diabetes mellitus tipo 2, la patología crónica más frecuente (Tabla 7).

Solo el 11.45 % tuvieron alguna otra enfermedad de transmisión sexual, siendo el herpes genital la patología más frecuente seguida de Tricomoniasis, Molusco contagioso y Chlamydia (Tabla 8).

El inicio de vida sexual tuvo un rango de 13-35 años, con promedio de 16 años (Figura 2).

En el 14.99% de los casos tuvieron solo un compañero sexual y en el 85.01% más de un compañero sexual (Figura 3).

El 19.89% de los casos fueron nuligestas, el mayor porcentaje de casos con NIC se encontró en las mujeres con 2 y 3 gestas, en la modalidad de secundípara y tripara (Tabla 9),(Figura 4).

Los anticonceptivos orales fueron utilizados en el 30.99% de los casos (Tabla 10).

Los síntomas más frecuentes de presentación fueron el prurito y ardor genital, seguido de fluido transvaginal persistente (Tabla 11).

En relación al reporte de citología cervical, el 60.92% correspondió a lesión intraepitelial de bajo grado - NIC1, asociada a infección por virus del papiloma humano. Sin embargo, en el 17.25% fue ASCUS-células escamosas atípicas de significado indeterminado, lo cual amerita evaluación colposcópica, toma de biopsia o estudio de Virus del papiloma humano. (Tabla 12), (Figura 5)

La prueba del virus del papiloma humano (VPH) se realizó solo en 98 casos (17.25%) que fueron los casos con diagnóstico citológico de ASCUS. El

procedimiento de detección del virus del papiloma humano por ADN fue por la técnica de PCR. En ninguno de los casos se utilizó la prueba de captura de híbridos.

Los hallazgos colposcópicos más frecuentes fueron los relacionados a cambios menores o lesiones de bajo grado: epitelio acetoblanco tenue, puntillado fino, mosaico fino. En el 25% de los casos se encontraron asociados a hallazgos colposcópicos normales (Tabla 13). (Figura 6, Figura 7).

La prueba de Schiller fue yodonegativa en el 76.06% de los casos con NIC (Tabla 14), (Figura 8).

El reporte colposcópico más frecuente fue lesión intraepitelial de bajo grado en el 62.69% de los casos, seguido de alteraciones inflamatorias inespecíficas 14.45% y Erosión cervical en 10.91% (Tabla 15).

El diagnóstico histopatológico fue de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)NIC1 en el 83.98% casos y de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) en el 16.02% que correspondió a NIC2. NIC 3, Carcinoma in situ (Tabla 16). (Figura 9).

IV.DISCUSIÓN

La enfermedad preinvasora del cuello uterino engloba una serie de manifestaciones: desde la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a cáncer invasor.

William en la ciudad de Londres en 1888, definió el concepto de precursores del cáncer, cuando se reconocieron zonas de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras en tejidos adyacentes a canceres invasores.²⁰

En 1928, el Dr. George Papanicolaou presentó un trabajo en la Conferencia del Third Race Bettetment en Battle Creek, Michigan,²¹ donde comunicó la observación de células displásicas malignas en mujeres con carcinoma cervical recogiendo muestras de frotis vaginales.

Broders en 1932, introdujo el termino carcinoma in situ (CIS)²² para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal. Posteriormente se comunicó la asociación entre carcinoma in situ y cáncer cervicouterino invasor.

En 1935 fue descubierto que los papilomas inducidos por el virus del papiloma tenían el potencial de transformarse en algún proceso maligno.²³⁻²⁴

En 1941 el Dr. Papanicolaou trabajando con el Dr. Herbert Traut,²⁵ identificaron células tanto de cáncer cervical como de lesiones neoplásicas cervicales preinvasivas. Este hallazgo condujo al concepto de que el cáncer cervical podía estar precedido por una lesión latente preinvasiva. Lo anterior sirvió de base para aplicarlo en la citología cervical como posible prueba de screening para el cáncer cervicouterino.

En 1953, Reagan introdujo el término de displasia para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el CIS. La displasia se clasificó en tres grupos (displasia leve, moderada y severa) en relación al grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. Se observó que algunos casos de displasia remitían, algunos persistían y otros progresaban a carcinoma in situ.²⁶ Se observó una correlación directa entre progresión y grado histológico. Estas observaciones condujeron al concepto de un solo proceso mórbido continuo en el que el epitelio normal evoluciona a lesiones preinvasoras y cáncer cervicouterino invasor.

Las células escamosas que se desarrollan de las lesiones del virus del papiloma humano, fueron encontradas por Koss en 1956. Los autores denominaron a estas células atipia colocítica o colocitosis.²⁷

En 1968 Richart, introdujo el termino neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio.²⁸ Se dividió en grados 1, 2 y 3. NIC 1 correspondió a displasia leve, NIC 2 a displasia moderada y NIC 3 a la displasia grave y al carcinoma in situ (CIS).

En 1975 Zur Hausen sugirió que la Neoplasia Cervical podría estar asociada con el VPH.^{29,30}

En 1981, el Dr. Harald Zur Hausen demostró por medio de experimentos de hibridación, que las verrugas genitales y los tejidos de cáncer del cérvix contienen genomas del virus del papiloma humano (VPH), se reconocieron alteraciones anatomopatológicas como la atipia colocítica o condilomatosa asociada a virus de papiloma humano.^{31,32}

En 1988, el National Cancer Institute realizó el primer panel de expertos para proponer un nuevo esquema de presentación de los resultados de la citología cervical.³³ Estas recomendaciones fueron denominadas Sistema Bethesda. Se celebraron dos talleres más en 1991 y 2001 para proporcionar un sistema de terminología uniforme que condujera a guías de tratamiento.^{34,35}

Una de las innovaciones del Sistema Bethesda fue la sustitución de los términos precancerosos previos, por 2 niveles de lesión escamosa intraepitelial: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG) y lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIGA). La clasificación del Sistema Bethesda combina los cambios condilomatosos planos VPH y la NIC 1 en lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG); por otro lado la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) incluye a NIC 2, NIC 3 y carcinoma in situ. Se usó el término lesión intraepitelial porque muchas de estas lesiones regresan, la progresión al carcinoma invasor no puede predecirse y la lesión escamosa intraepitelial puede usarse para las lesiones epidermoides en cualquier lugar del tracto genital inferior.^{36,37} Así mismo, el término lesión se usa para recalcar que los cambios morfológicos en los cuales se basa un diagnóstico no necesariamente significan proceso neoplásico. El Sistema Bethesda fue diseñado para la notificación citológica pero sirve también para comentar resultados citopatológicos. En la Tabla 1 se presenta la correlación entre la terminología de displasia, NIC y Sistema Bethesda de las lesiones precursoras.⁴

A partir de la década de los años ochenta se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH) como una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar cáncer cervicouterino.³⁸⁻⁴¹

Se ha informado que el Cáncer cervicouterino invasor se asocia con la presencia de VPH en 99.7% de los casos.⁴²

El VPH es la infección de transmisión sexual más común en las mujeres.⁴³ El 50% de las mujeres sexualmente activas están infectadas con algún tipo(s) de VPH que pueden promover el desarrollo de cáncer.⁴⁴ Alrededor del 79% de las mujeres sexualmente activas pueden adquirir la infección genital por VPH en toda su vida, pero la infección es habitualmente transitoria y asintomática.⁴⁵

Se notifica una prevalencia de 38% de infección por VPH en mujeres sanas jóvenes.⁴⁶ Esa misma infección puede remitir con el tiempo.^{47,48} El pico de prevalencia de la infección por VPH en mujeres ocurre cerca de los 20 años. Después de los 20 años la prevalencia declina, aunque ocurre un segundo pico en mujeres posmenopáusicas en algunas áreas geográficas. Esto podría ser atribuido a la persistencia viral, o posiblemente nuevas adquisiciones.^{49,50} El intervalo entre la infección y el diagnóstico de cáncer es de 10 a 20 años.⁵¹

En México, la frecuencia de la infección por virus del papiloma humano es variable. Se ha reportado una prevalencia de estudiantes universitarios en uno y otro sexo del 14.4% con predominio en mujeres.⁵² En mexicanas adolescentes sexualmente activas con infección subclínica detectada por PCR, la frecuencia encontrada es de 20%, con incremento del riesgo a 50-60% cuando tienen o han tenido varias parejas sexuales.⁵³

Lazcano,⁵⁴ en el 2001, demostró un pico máximo de presentación en mujeres menores de 25 años, reportando una prevalencia de 16.7% de ADN-VPH en este grupo de edad. El estudio se realizó en 1340 mujeres mexicanas con vida sexual activa por medio de la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Esta prevalencia disminuyó rápidamente a 3.7% entre mujeres entre 35 y 44 años, con un nuevo incremento de 12.3% entre los 45 y 54 años y de 23% en mujeres de 65 años o más. La prevalencia en general de virus del papiloma humano fue de 12.8% en mujeres menores de 35 años, 7.1% entre los 35 y 54 años y 19.3% en mujeres de 55 años o mayores.

En nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de NIC en mujeres menores de 30 años, esta frecuencia disminuyó en mujeres mayores. Diversos estudios han mostrado una alta prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo en mujeres menores de 30 años, que disminuye considerablemente con la edad.⁵⁵ Se ha documentado que ha menor edad es más alta la frecuencia de ADN positivo del VPH de alto riesgo, hasta en el 60% de las mujeres de 30 años de edad y más jóvenes con una LEIBG, en comparación con el 46% de las mujeres mayores.⁵⁶ En nuestro estudio la edad media de las pacientes con NIC 1 fue de 36 años; para las lesiones de alto grado NIC2, NIC3, la edad media fue de 41 años, lo cual corresponde a los reportado en otras publicaciones nacionales.^{57,58,59,60}

Las pacientes estudiadas mostraron todos los factores de riesgo, que se han documentado para cáncer cervicouterino y virus de papiloma humano: baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales, multiparidad y uso de anticonceptivos orales. Los factores de riesgo analizados en este estudio corresponden a los reportados por las publicaciones internacionales y los establecidos en la Norma Oficial Mexicana.^{2,61-63}

Se ha mencionado que existen otros determinantes de progresión a cáncer cervicouterino, entre estos se incluye: tipo viral oncogénico, persistencia de la infección, carga viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humano (VIH), otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorezcan su degeneración.^{64,65,66,}

En relación a las enfermedades de transmisión sexual, la frecuencia encontrada no corresponde a lo reportado por la literatura,⁶⁷ nosotros hayamos que las pacientes con NIC tuvieron el antecedente de co-infección por Herpes tipo 2, seguido de infección por Chlamydia trachomatis.

Se ha reportado que la infección por herpes tipo 2, es un predictor independiente de infección por virus de papiloma humano, probablemente por la inflamación asociada a la infección que contribuye al riesgo de adquirir VPH;⁶⁸ sin embargo, la sola infección por herpes puede reflejar actitudes de riesgo.

Es de interés mencionar que nosotros detectamos un número importante de mujeres que presentaron infección por molusco contagioso. Esto se explica porque se ha encontrado un incremento a nivel mundial por esta infección, que se ha favorecido por el calor, la humedad, la mala higiene, pero en la mayoría de los casos se asocia a las relaciones sexuales. Se ha observado que a través de las décadas, las pacientes con molusco contagioso han ido aumentando y es cada vez más frecuente la asociación con alguna inmunosupresión como el VIH.⁶⁹⁻⁷¹ De igual manera, es bien conocida la relación entre molusco contagioso y otras enfermedades cutáneas como dermatitis atópica, sarcoidosis, epidermodisplasia verruciforme y neoplasias.⁷² Actualmente la infección por molusco contagioso es considerada una infección de transmisión sexual, especialmente en los jóvenes y en general en la población sexualmente activa.^{73,74}

El inicio de vida sexual en nuestras pacientes se situó en promedio a los 16 años, en el 54.45 % fueron menores de 17 años, lo cual confirma que la infección por el VPH se adquiere en la adolescencia, muy rápidamente después de iniciar su actividad sexual. Se ha documentado que la prevalencia de la infección por VPH entre las mujeres de 20 años^{36,37,55} es del 22-24%.

El promedio de inicio de las relaciones sexuales en los EEUU es de 16.4 años;⁷⁵ en México según la encuesta Gente Joven de la Fundación Mexicana para la formación Familiar (Mexfam)⁷⁶. aplicada en 1999, la edad promedio de la primera relación sexual fue de 15.2 años en hombres y 15.3 años en mujeres en el grupo de 13 a 19 años de edad.

En el 2000, el Instituto Mexicano de la Juventud,⁷⁷ reporto que el 60% de los hombres y 51% de las mujeres del grupo de 15 a 29 años de edad eran sexualmente activos.

Se ha documentado que el inicio temprano de la vida sexual, incrementa el riesgo de infección por virus del papiloma humano y se relaciona con el mayor número de compañeros sexuales, que cada nueva pareja sexual aumenta diez veces el riesgo. Tener un compañero sin circuncidar y el uso inconstante o inadecuado del preservativo aumenta el riesgo de transmisión.⁷⁸

Se ha observado un incremento en el riesgo de lesiones preinvasoras y cáncer cervicouterino, cuando las mujeres iniciaron su vida sexual activa antes de los 20 años de edad,³⁹ lo cual también puede deberse a la inmadurez del cuello uterino como mencionan algunos autores.

La exposición al VPH es muy común en la adolescencia después del inicio de las relaciones sexuales, como por ejemplo se ha encontrado que hasta el 38% de las mujeres universitarias han resultado positivas a la prueba del ADN del VPH por PCR, pero solo el 13% desarrollan cambios citológicos por alguna lesión de bajo grado por el VPH.⁷⁹

En nuestro estudio, el 85% de las pacientes tuvieron más de una pareja sexual (3 en promedio). El riesgo de infección aumenta con el número total de parejas sexuales y con el número de parejas sexuales del compañero actual.⁷⁸ En nuestro estudio no se pudo determinar el número total de parejas sexuales del compañero actual, sin embargo en su mayoría las mujeres con NIC mencionaban que su compañero actual había tenido otras parejas sexuales. En el expediente clínico nunca se interrogó acerca del comportamiento sexual del hombre.

La infección por VPH es inicialmente asintomática y la transmisión ocurre antes que la expresión del virus se manifieste por signos o síntomas.² La infección por VPH puede ser latente, subclínica o clínica.² Cuando hay manifestaciones puede encontrarse condilomas (verrugas) genitales o lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado. Más del 90% de las personas infectadas con virus de papiloma humano de bajo y alto grado son negativas a la infección en los siguientes 2 años. Cuando se trata de una infección latente, solo puede ser identificada por técnicas de biología molecular. En caso de una infección subclínica se puede observar por colposcopia.⁸⁰⁻⁸²

Los condilomas genitales pueden causar síntomas intensos como prurito, hemorragia e infección secundaria causada por lesiones superficiales debido al rascado. La prevalencia de condilomas genitales, la manifestación más visible de una infección por VPH, es de aproximadamente 1% en los Norteamericanos sexualmente activos.⁸³ Los pacientes que tienen síntomas clínicos representan un pequeño grupo de la gran población con infección latente.

La persistencia de los virus de alto riesgo del VPH, puede causar lesiones intraepiteliales, los cuales pueden progresar a cáncer del tracto genital inferior si no son tratados.^{41,84}

El grupo pequeño en el que no es posible controlar la infección por VPH, está en riesgo de progresión a malignidad.⁸⁵

La clínica de colposcopia del Centro Oncológico Betania® es una unidad de referencia, lo que podría denominarse una “clínica de alto riesgo” donde las mujeres asisten por la sospecha o diagnóstico de alguna infección relacionada con el virus de papiloma humano. Aunque la literatura reporta que las infecciones por el VPH son asintomáticas, nosotros encontramos síntomas inespecíficos que son equivalentes a alguna alteración infecciosa del tracto genital inferior. Solo en el 14.78% de los casos la paciente fue asintomática. En contraparte, el 85.22% presentaron algún síntoma y de estos el más frecuente fue el prurito y ardor genital seguido de fluido transvaginal persistente. Solo en el 9.85% de los casos encontramos manifestaciones específicas de infección del virus del papiloma, que correspondió a condiloma genital.

En un estudio del Instituto Nacional de Cancerología México (INCan), se encontró la presencia de infección vaginal (Leucorrea) como un factor de riesgo asociado a incremento en la probabilidad de desarrollar Cáncer cervicouterino invasor.⁶³

En años recientes se ha notificado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo las variantes 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68 las consideradas como de alto riesgo (AR) –o tipos carcinógenos– por encontrarse asociados al cáncer cervicouterino en más del 95% de los casos, así como a otros tumores y cáncer.⁸⁶ Así mismo, este tipo de virus de alto riesgo se encuentran asociados a lesiones intraepiteliales cervicales de alto y bajo grado así como a tumores o cáncer del tracto genital inferior.

Aunque existen 15 tipos que han sido clasificados como de alto riesgo, solo 8 producen la mayoría de los cánceres cervicales^{87,88} (en orden de frecuencia): VPH 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58 y 35.

Una minoría de infecciones por VPH de AR persisten durante 5-20 años, y estos son los verdaderos precursores del cáncer. La infección persistente por los VPH AR es un paso necesario para el desarrollo de algunos cánceres.⁸⁹ Por otra parte, se informa que otros tipos de VPH, como el 6,11,42,43 y 44 muestran una débil asociación con Cáncer cervicouterino, denominándose, por tanto, tipos de bajo riesgo.⁸⁸

Los tipos de bajo riesgo incluyen al tipo 6 y 11 que son responsables de aproximadamente el 90% de los condilomas exofíticos en los genitales externos, vagina y cérvix, así como de muchos casos de papilomatosis respiratoria recurrente, y de menos del 15% de las lesiones cervicales de bajo grado en la zona de transformación.⁹⁰

Las infecciones mixtas con tipos de bajo y alto riesgo son comunes en mujeres con NIC.^{91,92}

El resultado de citología cervical fue reportado de acuerdo al Sistema Bethesda 2001, nosotros encontramos hasta en el 17.26 % de los casos con NIC un reporte de ASCUS que corresponde a células escamosas atípicas de significado indeterminado. En el ASCUS, las células tienen algunas características de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG). Los núcleos están algo hipertrofiados y son hiper Cromáticos. Sin embargo, las células no muestran alteraciones citológicas suficientes como para que puedan clasificarse como diagnóstico de LEIBG.¹⁴

Además, se observó una cantidad considerable de inflamación que puede contribuir a los cambios citológicos. Por esa razón el laboratorio de patología clasificó estos casos como ASCUS, pero en el estudio histopatológico confirmo NIC.

Una mujer, con un diagnóstico citológico de ASCUS durante un cribado por citología de cuello uterino rutinario, tiene una probabilidad del 5 al 16% de tener NIC de grado 2 o 3 confirmado mediante biopsia durante la colposcopia.⁹³ La

prevalencia agrupada de NIC 2 y 3 confirmada mediante biopsia en mujeres con ASCUS es del 9.7%.

Debido a la frecuencia subyacente de NIC 2 o 3 en mujeres con ASCUS, se han considerado algunas recomendaciones de prueba diagnóstica adicional o de seguimiento para estas mujeres, tal es el caso de la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology⁹⁴ en su última guía clínica del 2012.

En nuestra serie encontramos una sensibilidad de la citología cervical (porcentaje de mujeres enfermas con resultado positivo en la prueba) de 64.47%, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura mundial que indica un rango de 30-80%, con una media de 47% y que se considera de forma global una sensibilidad aceptable.⁹⁵

Por otra parte, la citología convencional para la detección de lesiones precursoras del cáncer cervical se ha encontrado en la literatura una alta tasa de especificidad (porcentaje de mujeres libres de enfermedad con resultado negativo en la prueba)⁹⁶ con rango de 79 a 100%, media 95%. En nuestra investigación no se determinó la especificidad porque no fue el objetivo del estudio.

La prueba de ADN de los VPH de alto riesgo, se realizó únicamente en las pacientes con interpretación de la citología de células epidermoides atípicas de significado indeterminado (ASCUS). En todos los casos que se solicitaron fue de acuerdo a las recomendaciones por la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP).⁹⁶

La prueba de VPH que se realizó fue por la técnica de PCR, el 100% de los casos fueron positivos para los VPH de alto riesgo. El uso de la prueba del virus del papiloma humano, se destaca en las guías consensuadas para el tratamiento de las mujeres con alteraciones cervicales citológicas de 2006, la última actualización es del 2012 propuesta por la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.^{94,97} La principal ventaja de la prueba del ADN de los VPH de alto riesgo es su alta sensibilidad para detectar carcinomas cervicales epidermoides y sus precursores.

Debido a que la infección por VPH aparece muchos años antes que la neoplasia, la prueba del ADN del VPH ofrece la posibilidad de reducir mucho más la incidencia de cáncer si se aplica razonablemente y extensamente. Algunos de los usos reconocidos de la prueba del ADN del VPH incluyen el manejo de mujeres con citología de Papanicolaou (Pap) que muestre células epidermoides atípicas de significado indeterminado (ASCUS), el seguimiento tras el tratamiento a modo de prueba de curación y el cribado rutinario basado en la población de las mujeres en riesgo.

La prueba del VPH puede detectar del 30% al 100% más precursores del cáncer cervical que la citología convencional y del 20 al 50% más precursores de cáncer que la citología de Pap en medio líquido. La prueba del VPH puede ayudar a los colposcopistas a definir de forma más precisa un cuello uterino sin cambios neoplásicos: un cuello uterino de apariencia colposcópica normal que es negativo en una prueba muy sensible de ADN del VPH como captura de híbridos 2 (CH2) o en una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). A la inversa, si la prueba de VPH es persistentemente positiva para los tipos de VPH carcinógenos,

el colposcopista debe descartar cuidadosamente una Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado o un cáncer oculto, aunque la impresión colposcópica sea de un epitelio benigno o mínimamente alterado.¹⁵

Las pruebas de VPH se han usado en diversos ensayos de cribados en varios países, se ha concluido que las pruebas de ADN de VPH fueron más sensibles para detectar lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer que la citología cervical, aunque la última era casi siempre la prueba más específica. La mediana de sensibilidad de cribado de la prueba de VPH combinada con citología para detectar mujeres con lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y cáncer invasivo fue del 100% (rango del 76% al 100%) comparada con el 68% (rango del 38% al 94%) para la citología convencional.^{15,98,99}

La selección por VPH de las células epidermoides atípicas de significado indeterminado (ASCUS) es clínicamente útil para todas las edades, pero el cribado del VPH en las poblaciones normales debe reservarse para mujeres mayores de 30 años. La selección automática basada en el VPH del ASCUS detecta del 90 al 96% de las NIC de grado alto (NIC – GA), comparada con el 65 al 85% de una nueva citología en medio líquido.¹⁵

Debido a que la alta incidencia de cáncer cervicouterino no ocurre hasta los 40 años, la prueba para detectar infección persistente por VPH es más útil entre los 30 y 40 años de edad.¹⁰⁰

Se ha documentado la utilidad clínica de las pruebas del VPH para identificar a las mujeres en riesgo de NIC de alto grado prevalente y futura. Existen en el mercado principalmente dos tipos de prueba con sonda: 1) Captura de híbridos 2 (CH2), 2) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).¹⁵

La estrategia de la Secretaria de Salud en México a través del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, es que en mujeres menores de 25 años se debe realizar solo citología y ser conservador con los resultados y dejar como primer paso la detección de ADN – VPH en mujeres mayores de 30 años. Si es positiva a virus de alto riesgo se realizara citología cervical, de ser anormal se realizara colposcopia.¹⁰¹ Se deberá consultar las últimas recomendaciones para la prueba del VPH, debido a que la Norma Oficial Mexicana únicamente lo menciona como un complemento de la citología cervical.⁶¹ Sin embargo, en el contexto del cribado normal la citología es ligeramente más específica que la prueba del ADN del VPH para detectar la presencia de patología cervical de alto grado.¹⁵

En relación a los hallazgos colposcópicos en las pacientes con NIC, predominaron los cambios menores, en su mayoría correspondieron a lesiones de bajo grado. Nosotros utilizamos la terminología de Barcelona 2002 propuesta por la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC). Actualmente existe una nueva nomenclatura que fue aceptada en el Congreso Mundial de Rio de Janeiro, Brasil 2011; por lo que deberá considerarse esta nueva terminología para los futuros reportes colposcopicos.¹⁰² En el 76% de los casos las pacientes con NIC mostraron ser yodo negativas después de la aplicación de lugol. Muchas lesiones de grado alto y bajo no contienen glucógeno y “rechazan” el yodo cuando este se aplica. Se produce un patrón de captación de color amarillo mostaza que indica la carencia de glucógeno celular.²

Nosotros utilizamos la solución de lugol en la evaluación de las lesiones cervicales de alto y bajo grado. El epitelio neoplásico y las lesiones de alto grado son yodo negativas tras la aplicación de la solución de lugol. Sin embargo, se debe tener en mente que otras patologías podrían simular una lesión yodo negativa como es el caso de epitelio columnar normal, la metaplasia inmadura y la leucoplaquia que contiene poco o ninguna cantidad de glucógeno y que no reaccionan con la aplicación de lugol: por esa razón muchos colposcopistas no utilizan la prueba de Schiller de forma rutinaria en la evaluación colposcópica.⁸⁷

La literatura es limitada en relación a la utilidad de ácido acético vs solución de lugol en la evaluación colposcópica.¹⁰³ Es bien aceptado que la solución de lugol es de utilidad en el examen colposcópico, y para realizar la biopsia dirigida.¹⁰⁴

Muwonge, et al,¹⁰⁵ recientemente sugirió que el ácido acético como prueba única, es menor efectivo en el diagnóstico que si se combina con la solución de lugol. Con una sensibilidad del 92.9% y especificidad de 83.5% cuando se utiliza combinado ácido acético y lugol.

La lesión de bajo grado fue el reporte colposcópico más frecuente, seguido de lesión de alto grado. Encontramos una sensibilidad de 89.6%, lo cual equivale a lo reportado en la literatura con sensibilidad de 87-99%, que se considera alto, aunque su especificidad se reporta baja (23-87%).¹⁰⁶ La mayor sensibilidad y menor especificidad de la colposcopia puede explicarse debido a una sobreinterpretación de las lesiones de bajo grado.

En el reporte histopatológico definitivo de las pacientes con NIC, se encontró una prevalencia mayor de NIC 1, que corresponde a la infección por virus del papiloma humano y representa una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

Nuestros hallazgos en relación a la frecuencia de NIC, corresponden a las publicaciones nacionales como es el caso del Dr. Torres Lobatón en el año 2007 reportó la frecuencia de las etapas clínicas y su correlación con la edad del cáncer cervicouterino en el Hospital General de México.^{57,107} En relación a las lesiones preinvasoras, correspondió a NIC 1 el 75.2%, NIC 2 el 7.2% y NIC 3 el 17.4%.

En otras publicaciones nacionales siempre se ha encontrado una mayor frecuencia en las lesiones de bajo grado (NIC 1) en comparación con lesiones de alto grado (NIC 2 y NIC 3).^{108,109}

Se ha documentado un aumento en la frecuencia de NIC en años recientes. Al comparar la información generada en el Hospital General de México con lo reportado en 1984 se ha reportado un incremento de 32.5% a 61% en los diagnósticos de NIC y un descenso de 67.4 a 38.9% en el de cánceres invasores.⁵⁷

La terminología de las lesiones histológicas no siempre siguen la nomenclatura de Bethesda, y, por lo tanto, estas lesiones siguen siendo denominadas neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC). El termino de lesión intraepitelial epidermoide de bajo grado incluye a las lesiones citológicas

anteriormente denominadas como de displasia leve, neoplasia intraepitelial del cuello uterino de grado 1 (NIC1), y cambios producidos por el VPH o cambios celulares compatibles con coilocitosis.¹¹¹

La neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC 1) es habitualmente la manifestación de una infección vírica y tiene un potencial premaligno muy bajo. La mayor parte de las citologías de la lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado se normalizara espontáneamente o se mantendrá sin cambios a lo largo del tiempo. Su progresión a cáncer es poco frecuente.¹¹²

Melnikow¹¹³ realizó un metanálisis de 27 000 mujeres dando las tasas ponderadas de progresión a lesión escamosa intraepitelial de alto grado y a cáncer invasor a los 24 meses, según el reporte de citología cervical. Reportando una regresión a la normalidad a los 24 meses del 47.4% en las lesiones de bajo grado con una progresión a lesiones de alto grado del 20.8% y una progresión a cáncer invasor a los 24 meses de 0.2%. En las lesiones de alto grado se encontró una menor regresión a la normalidad a los 24 meses (35%) con una persistencia de 23.4% y una progresión a cáncer invasor a los 24 meses de 1.4%.

Varios estudios han abordado la historia natural del NIC con un énfasis particular en la regresión, persistencia y progresión por ejemplo para NIC 1 el 57-60% de los casos tiene regresión, solo el 32% persisten, el 10-15% progresan a NIC 3 y únicamente el 1-1.9% progresan a cáncer invasor.^{114,115,116}

En nuestro estudio encontramos una menor frecuencia de lesiones escamosa intraepitelial de alto grado representando solo el 16.02%. Este tipo de lesiones son las únicas que realmente se consideran enfermedades precursoras del cáncer cervicouterino invasor. La NIC 3 se considera una afección precursora de cáncer, aunque no todas las lesiones evolucionaran a cáncer cervicouterino.¹¹⁷

La probabilidad de regresión en NIC 2 es del 43%, persistencia 35%, progresión a NIC 3 del 22% y probabilidad de progresión carcinoma invasor del 1.5%.

En NIC 3 se ha reportado probabilidad de regresión 32%, probabilidad de persistencia 56% y probabilidad de progresión a carcinoma invasor mayor del 12%.^{87,114,118,119}

En lo que respecta a la participación del médico de primer contacto, este debe promover la prevención primaria para el cáncer cervicouterino. Debemos mencionar que existen varias recomendaciones como es el caso de la educación para la salud y modificación de los hábitos sexuales, pero lo que más se ha estudiado es la vacunación para el virus de papiloma humano, las pruebas del DNA para el virus de papiloma humano y el uso de preservativo. En relación al preservativo su recomendación es controversial, pero se ha documentado que reduce en el 70% el riesgo de adquirir VPH cervical. Un metanálisis de 20 estudios ha concluido que el uso del preservativo proporciona algún nivel de protección contra el desarrollo y/o persistencia de enfermedades asociadas al VPH, pero no ofrece una protección completa contra la infección por virus de papiloma humano.

Con respecto a la vacuna, se deben consultar las recomendaciones actuales proporcionadas por los laboratorios sobre los riesgos, el costo-beneficio y las recomendaciones para grupos especiales.

La prevención secundaria se debe dirigir a la detección y tratamiento de las lesiones precursoras antes que progresen a cáncer invasor. Se deben utilizar las nuevas tecnologías como las pruebas moleculares para la detección del ADN del VPH, considerando las recomendaciones para su uso en el ámbito clínico.

El virus de papiloma humano de alto riesgo es un factor necesario, aunque insuficiente para generar el cáncer cervicouterino y su lesión precursora más importante, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado.

La importancia real del virus de papiloma humano es su participación como factor de riesgo en el desarrollo del cáncer cervicouterino; pero el cáncer se debe entender como un largo proceso que viene precedido por una etapa prolongada de lesión preinvasora y que solamente las lesiones de alto grado tienen realmente el impacto o probabilidad de desarrollar una neoplasia maligna.

El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible, detectable y generalmente curable si se diagnostica en sus estadios iniciales. Se han emitido algunas estrategias para la prevención del cáncer cervicouterino en México: 1) educación para la salud, 2) vacunación contra el VPH de alto riesgo, 3) resección (en casos selectos) de la zona de transformación infectada por VPH de alto riesgo, 4) la detección, el diagnóstico y tratamiento de las lesiones preinvasoras o precursoras (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) y 5) vigilancia epidemiológica de las mujeres tratadas.^{61,123}

CONCLUSIONES

Las lesiones preinvasoras son las patologías precursoras del cáncer invasor, existen diferentes clasificaciones, que son equivalentes para nombrar a todas estas entidades que son causadas por el virus de papiloma humano (VPH).

Las lesiones precursoras son más frecuentes en las mujeres jóvenes con una mayor incidencia entre los 25-45 años, la frecuencia disminuye conforme avanza la edad, esto traduce que la infección se adquiere en la adolescencia. Los factores de riesgo para la Neoplasia Intraepitelial Cervical NIC (o lesión intraepitelial cervical de bajo o alto grado) son las mismas que para el cáncer cervicouterino; en nuestro estudio destacan factores de riesgo como inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales, multiparidad, tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual asociadas y nivel socioeconómico bajo.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en la mayoría de los casos es asintomática, teniendo una fase subclínica que solo puede detectarse por estudios moleculares como la prueba de virus del papiloma humano (PCR y Captura de híbridos). Cuando la lesión es subclínica se presenta con síntomas inespecíficos que corresponden a algún proceso infeccioso del tracto genital inferior y puede detectarse por estudio de Papanicolaou y colposcopia. En menos del 10% de los casos se puede encontrar manifestaciones clínicas del VPH como son condilomas en el tracto genital inferior, que corresponde a una lesión de bajo grado.

La colposcopia junto con la citología cérvico-vaginal son la piedra angular para el diagnóstico inicial y el seguimiento pos tratamiento.

La citología cervical tiene su utilidad como el mejor método de screening para la población, existen cambios citológicos que indican lesión de alto y bajo grado, pero puede haber falsos negativos y falsos positivos. La lesión precursora del cérvix puede diagnosticarse como ASCUS hasta en el 17.6% de los casos. Es importante que la comunidad médica incorpore a la práctica los nuevos lineamientos de tamizaje y abordaje en las pacientes con citología cervical anormal.

La colposcopia muestra una mayor sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones precursoras del cérvix, es frecuente encontrar signos colposcopicos que equivalen a lesiones de bajo grado como son epitelio acetoblanco tenue, puntillero fino, mosaico fino y son yodo negativas. Sin embargo, puede presentar también falsos negativos y falsos positivos.

La prueba del virus de papiloma humano ha tenido mayor aceptación para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones precursoras mostrando una mayor sensibilidad que la colposcopia y Papanicolaou, incluso puede ser complementaria de los otros estudios. Se deben consultar las últimas recomendaciones para la prueba del VPH para cierto grupo de pacientes y en situaciones especiales.

El estudio histopatológico es el método definitivo para confirmar la presencia de NIC. La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado LEIBG-NIC1, es el diagnóstico histopatológico más frecuente; las lesiones del alto grado LEIAG-NIC 2 y 3 se encuentran en el 16.2% de los casos y son los verdaderos precursores para la neoplasia invasora del cérvix.

Se debe individualizar cada caso en particular de acuerdo con los riesgos potenciales, valorar la confirmación de la lesión, su extensión y determinar los factores de riesgo de persistencia y progresión de las lesiones.

Tabla 1. Cuadro comparativo. Clasificación enfermedad preinvasiva del cuello uterino

Cuadro comparativo citologías cervicales							
-BETHESDA	Negativo malignidad	Cambios Reparación	ASCUS- Células escamosas atípicas de significado indeterminado ASCH- Células de significado indeterminado y no pueden excluir LEIAG CGA Células glandulares atípicas	Lesión Intraepitelial Escamosa			Cáncer invasor
				LEIBG- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.	LEIAG Lesión escamosa intraepitelial de alto grado		
-RICHART	Normal	Inflamación	Neoplasia intraepitelial cervical				
			NIC 1	NIC 2	NIC 3		
-OMS	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Cáncer In situ	
-PAPANICOLAOU	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CLASE IV		CLASE V	

*Jiménez Becerra S. Citología. En: Medina Villaseñor EA, Martínez Macías R, editores. Fundamentos de Oncología 1ª ed. México,DF: Universidad Nacional Autónoma de México;2009.pag.34-39.

Tabla 2. Edad de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Edad (años)	Cantidad de pacientes	%
20-24	98	17.25%
25-29	121	21.30%
30-34	103	18.13%
35-39	81	14.26%
40-44	67	11.79%
45-49	42	7.39%
50-54	28	4.92%
55-59	15	2.64%
60-64	8	1.40%
>65	5	0.88%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 3. Escolaridad pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Escolaridad	Cantidad de pacientes	%
Analfabeta	6	1.05%
Primaria Incompleta	17	2.99%
Primaria Completa	80	14.10%
Secundaria Incompleta	11	1.93%
Secundaria Completa	165	29.04%
Bachillerato incompleto	17	2.99%
Bachillerato completo	147	25.90%
Licenciatura	125	22.00%
Posgrado	0	0
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 4. Estado civil de la pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino

Estado Civil	Cantidad de pacientes	%
Casada	318	55.98%
Soltera	121	21.30%
Unión libre	85	14.97
Divorciada	34	5.98%
Viuda	10	1.77%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 5. Ocupación de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Ocupación	Cantidad de pacientes	%
Hogar	170	29.93%
Trabaja	398	70.07%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 6. Consumo de tabaco en las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Tabaquismo	Cantidad de pacientes	%
NO	375	66.02%
SI	193	33.98%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 7. Enfermedades asociadas en pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Antecedentes personales patológicos	Cantidad de pacientes	%
Diabetes Mellitus	54	9.50%
VIH	0	0
Cáncer	0	0
Desnutrición	0	0
Otros:	28	4.92%
Total	82	14.42%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 8 Enfermedades de transmisión sexual en pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual	Cantidad de pacientes	%
No	503	88.55%
Gonorrea	2	0.35%
Sífilis	1	0.17%
Herpes genital	20	3.52%
Clamidia	11	1.93%
Tricomoniasis	17	2.99%
Molusco contagioso	14	2.46
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 9. Antecedentes perinatales en pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Antecedentes Perinatales	Cantidad de pacientes	%
PARAS		
Primípara	55	12.08%
Secundípara	84	18.46%
Tripara	101	22.19%
>4 Partos	89	19.56%
CESAREAS		
1 Cesárea	41	9.01%
2 Cesáreas	28	6.15%
3 Cesáreas	18	3.95%
ABORTOS		
1 Aborto	8	1.75%
2 Abortos	18	3.95%
3 Abortos	5	1.09%
4 Abortos	4	0.87%
>5 Abortos	4	0.87%
EMBARAZO ECTOPICO	1	0.21%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 10. Anticoncepción de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Uso de anticonceptivos orales	Cantidad de pacientes	%
NO	392	69.01%
SI	176	30.99%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 11. Sintomatología en las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Síntomas	Si	
	Número	Porcentaje
Leucorrea	125	22.00%
Fluido transvaginal persistente	245	43.13%
Prurito genital	506	89.08%
Ardor genital	358	63.02%
Dispareunia	232	40.84%
Disuria	159	27.99%
Sangrado vaginal postcoital	74	13.02%
Urgencia urinaria	85	14.96%
Condiloma genital	56	9.85%
Dolor Pélvico	113	19.89%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 12. Reporte citología cervical de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Reporte citología cervical	Cantidad de pacientes	%
Inflamación	45	7.92%
Atrofia	56	9.85%
ASCUS –Células escamosas atípicas de significado indeterminado	98	17.26%
NIC 1/Lesión de Bajo Grado	346	60.92%
NIC2-NIC3/Lesión de Alto Grado	23	4.05%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes digitales, Servicio de Anatomía Patológica, Centro Oncológico Betania®

Tabla 13. Hallazgos colposc6picos de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Hallazgos colposc6picos	Cantidad de pacientes	%
Hallazgos normales	62	10.91%
Metaplasia	22	3.87%
Epitelio acetoblanco t6nue	374	65.84%
Epitelio Acetoblanco denso	85	14.96%
Puntilleo fino	374	65.84%
Puntilleo grueso	39	6.86%
Mosaico fino	357	62.87%
Mosaico grueso	39	6.86%
Vasos at6picos	12	2.11%
Leucoplaquia	12	2.11%
Polipo	12	2.11%
Orificios glandulares	23	4.04%
Ectopia-Eversi6n glandular	107	18.83%
Necrosis	6	.051%
Tumor	6	1.05%
Condiloma	12	2.11%

Fuente: Expedientes cl6nicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncol6gico Betania®

Tabla 14. Prueba de Schiller de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Prueba de Schiller	Cantidad de pacientes	%
Yodonegativo	432	76.06%
Yodopositivo	136	23.94%
Total	568	100%

Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 15. Reporte colposcópico de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Reporte colposcópico	Cantidad de pacientes	%
Alteraciones inflamatorias	82	14.43%
Eversión glandular	62	10.91%
Lesión de bajo Grado	356	62.69%
Lesión de alto grado	39	6.88%
Carcinoma invasor	6	1.05%
Condiloma	23	4.04%
Total	568	100%

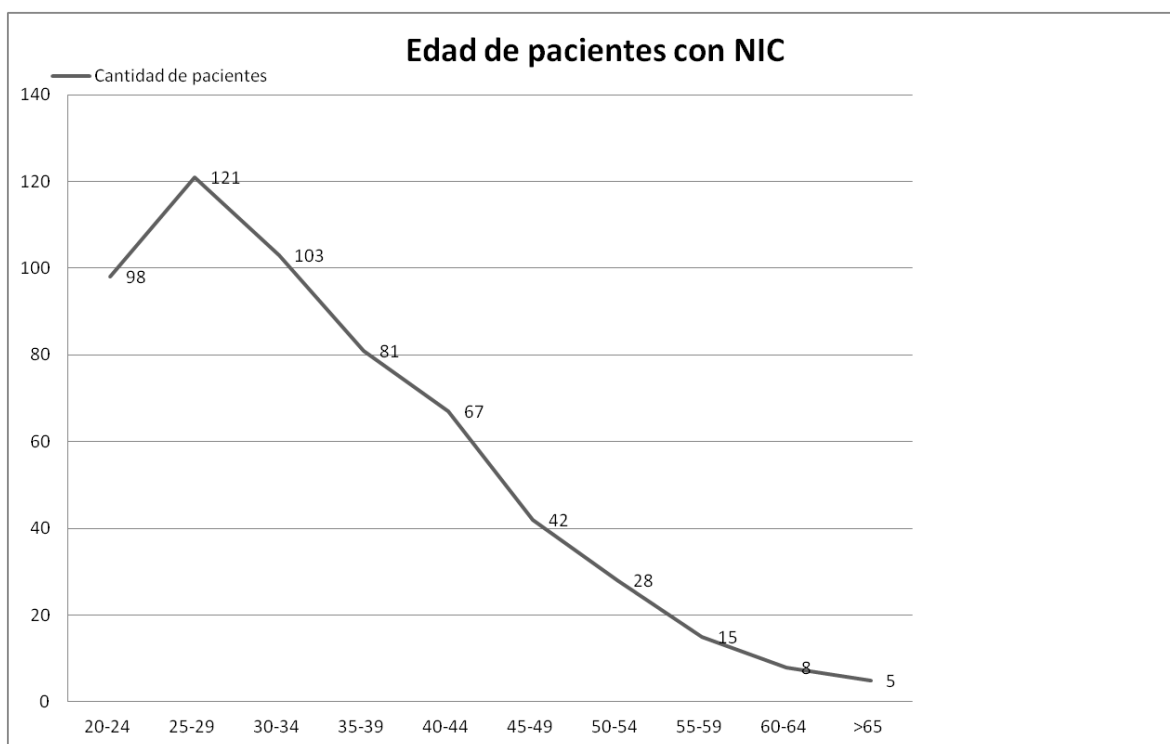
Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Tabla 16. Reporte histopatológico de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

Reporte biopsia	Cantidad de pacientes	%
NIC1	477	83.98%
NIC2	39	6.87%
NIC3	52	9.15%
Total	568	100%

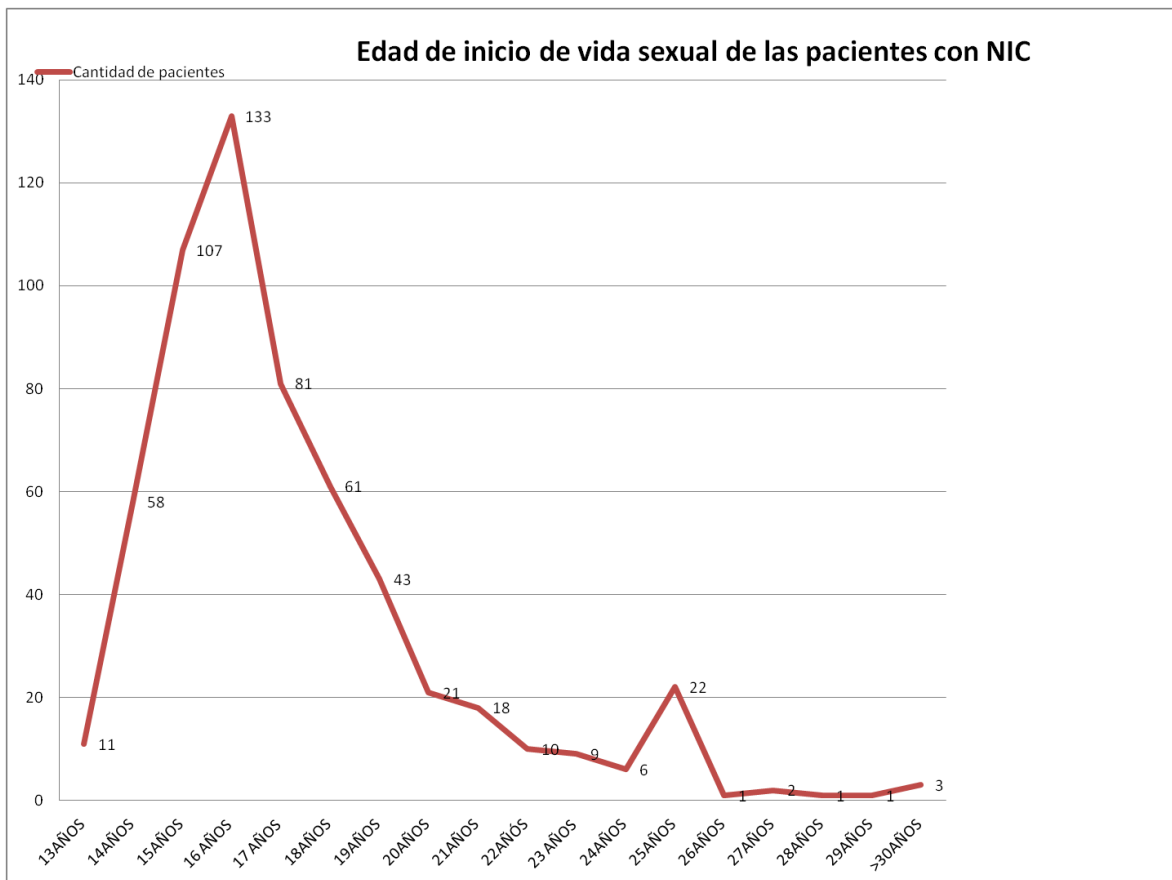
Fuente: Expedientes digitales, Servicio de Anatomía Patológica, Centro Oncológico Betania®

Figura 1. Edad de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.



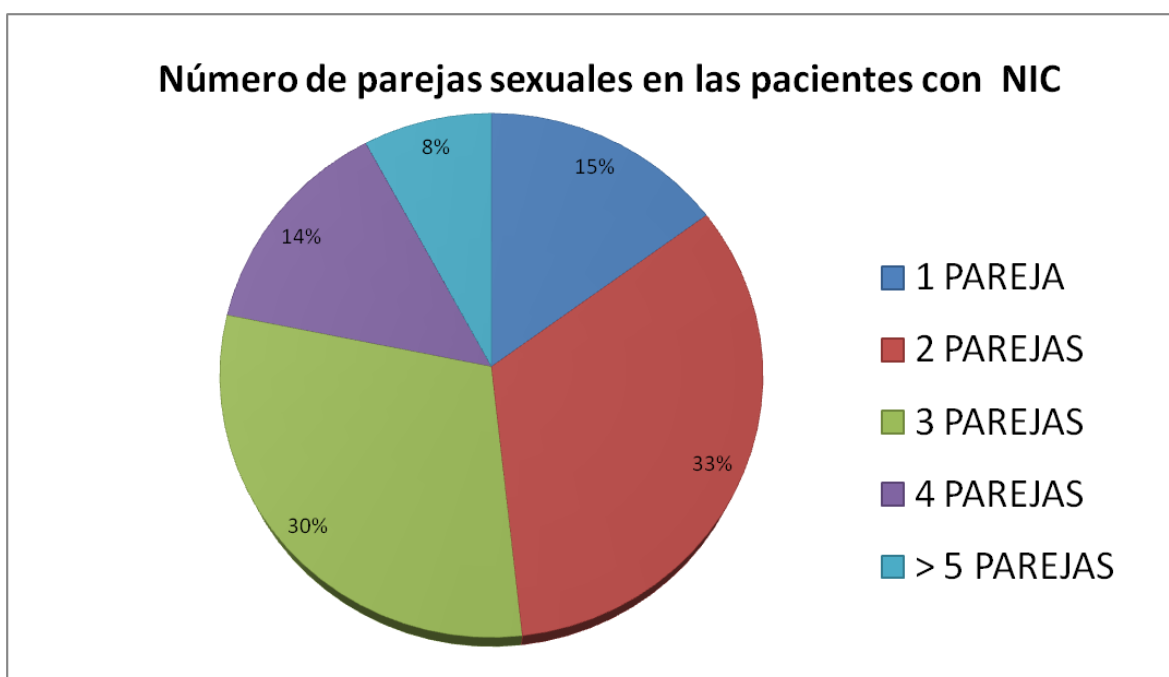
Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Figura 2. Inicio de Vida Sexual en las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.



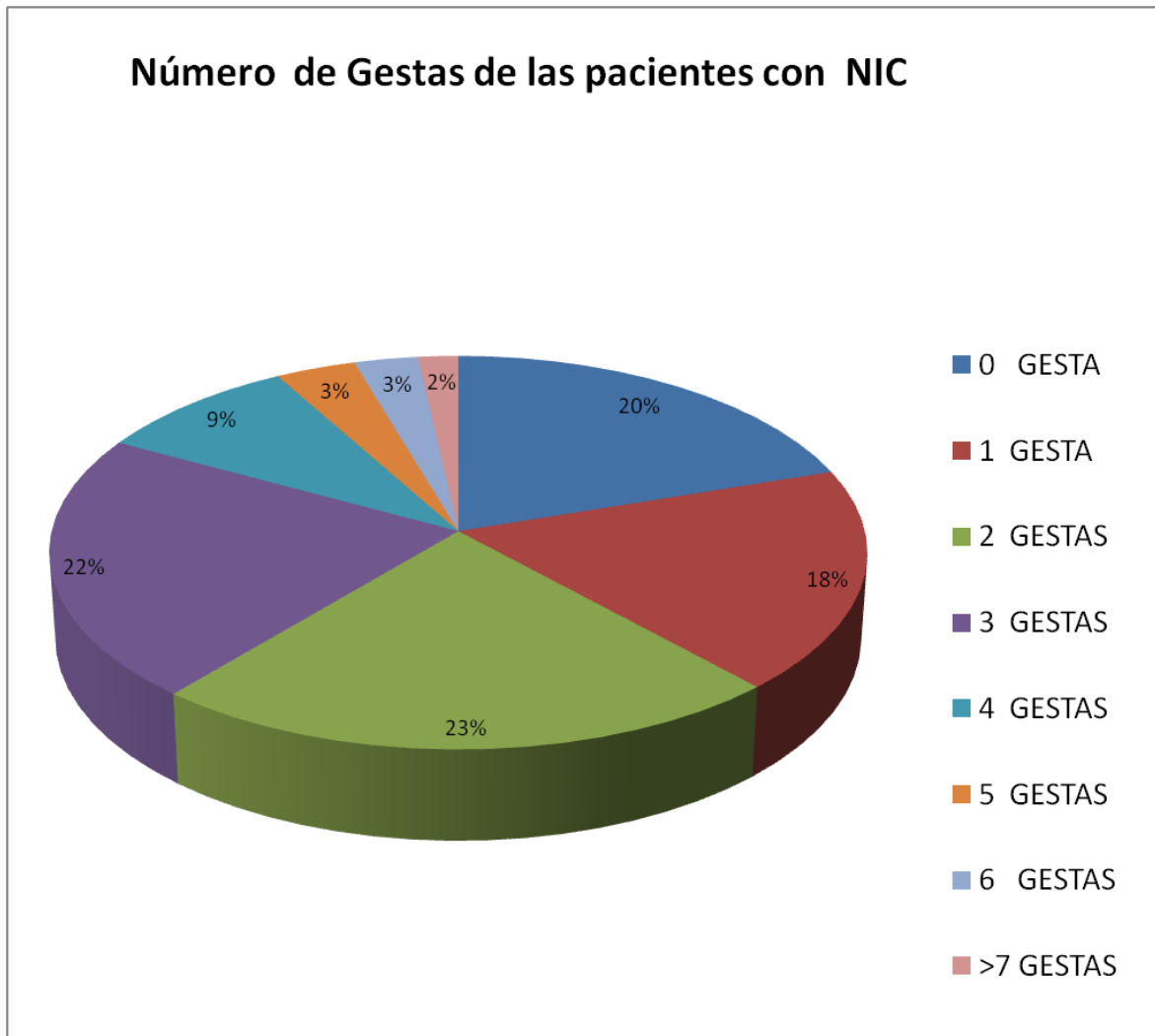
Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Figura 3. Número de parejas sexuales en las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.



Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

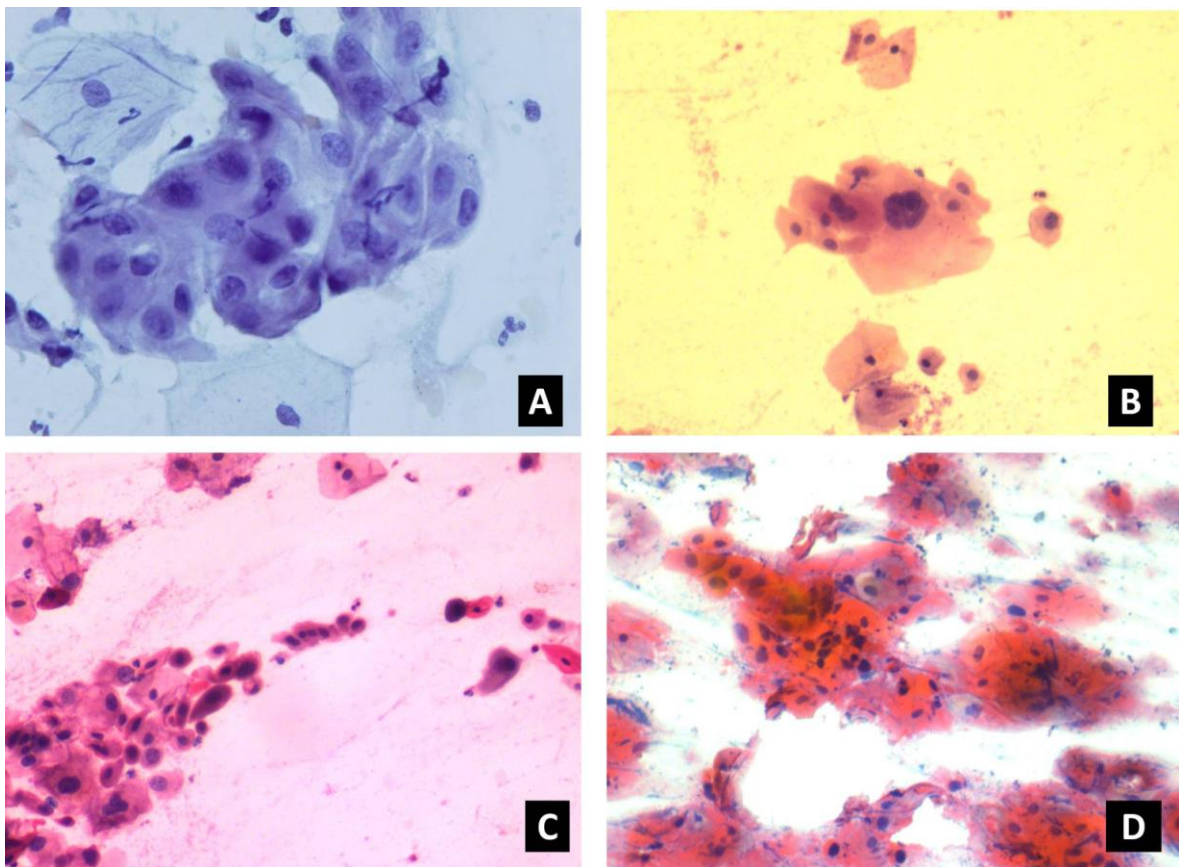
Figura 4. Numero de Gestas de las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.



Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Figura 5. Citología en pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino.

- A. Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), Papanicolaou.
B. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)-NIC1, Papanicolaou.
C. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)-NIC2, Papanicolaou.
D. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) NIC3, Papanicolaou. Difícil en citología diferenciar NIC3 de Carcinoma in situ.



Fuente: Expedientes digitales, Servicio de Anatomía Patológica, Centro Oncológico Betania®

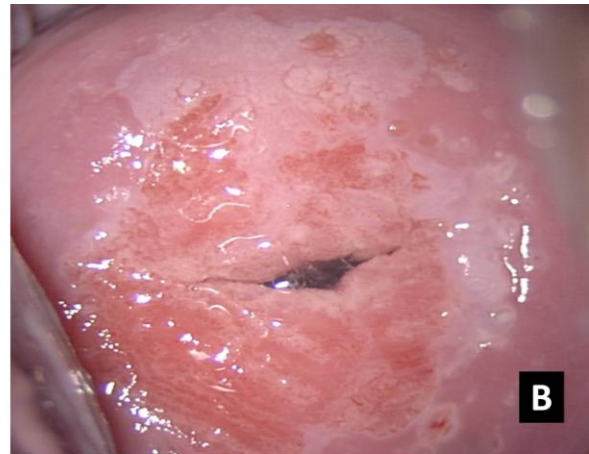
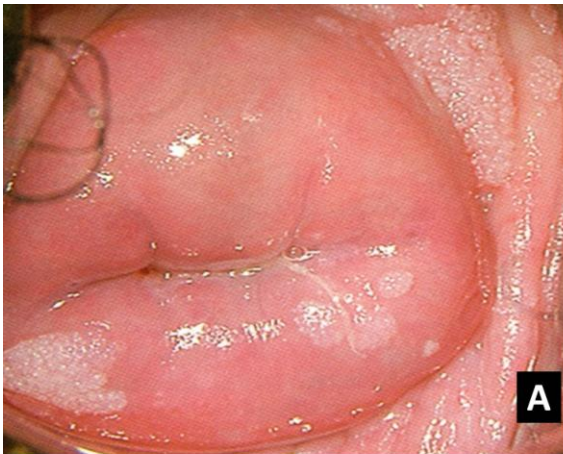
Figura 6. Hallazgos colposcópicos, lesión de bajo grado.

A. Condiloma exofítico en cérvix y fondo de saco

B. Epitelio acetoblanco tenue.

C. Puntilleo fino

D. Mosaico fino



Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

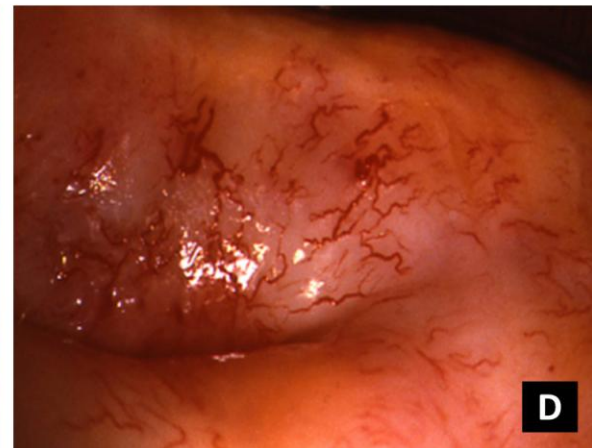
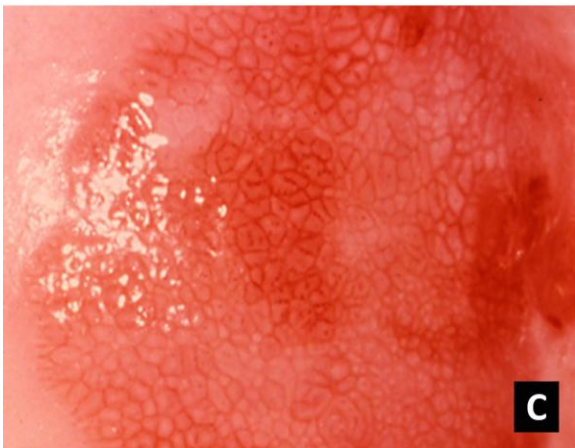
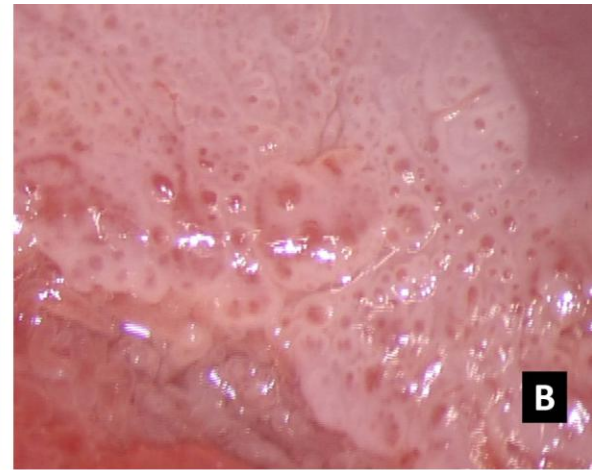
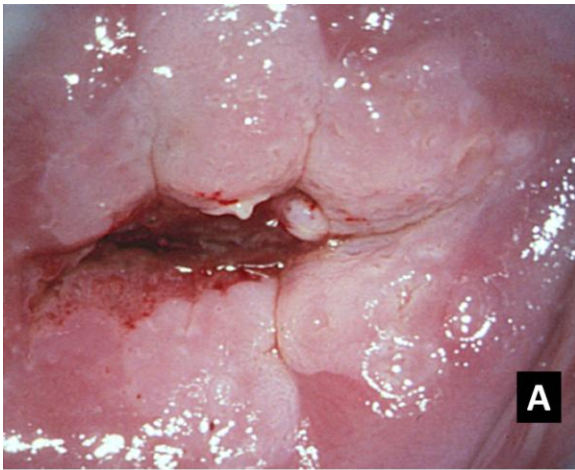
Figura 7. Hallazgos colposc6picos en Lesi3n de alto grado.

A. Epitelio acetoblanco denso.

B. Puntilleo grueso.

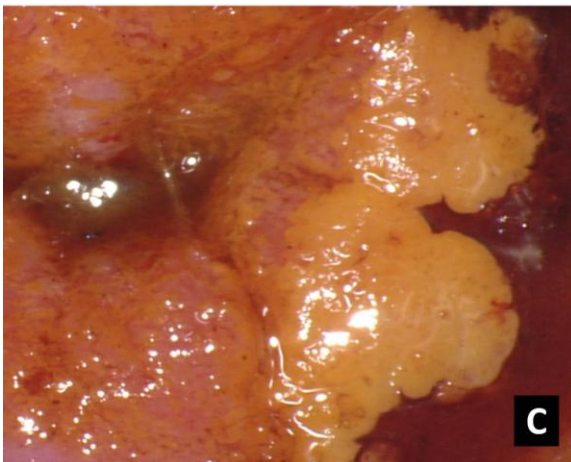
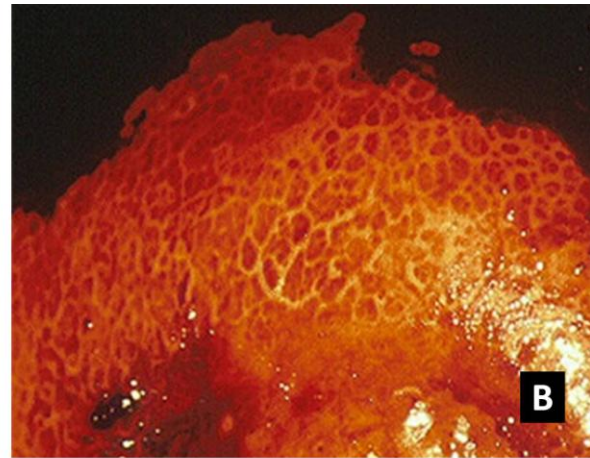
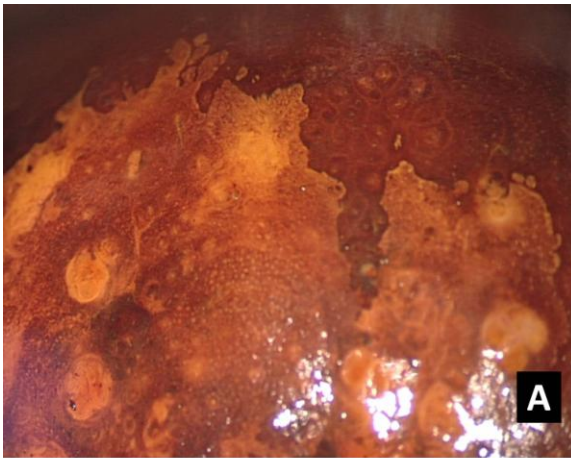
C. Mosaico grueso

D. Vasos at6picos



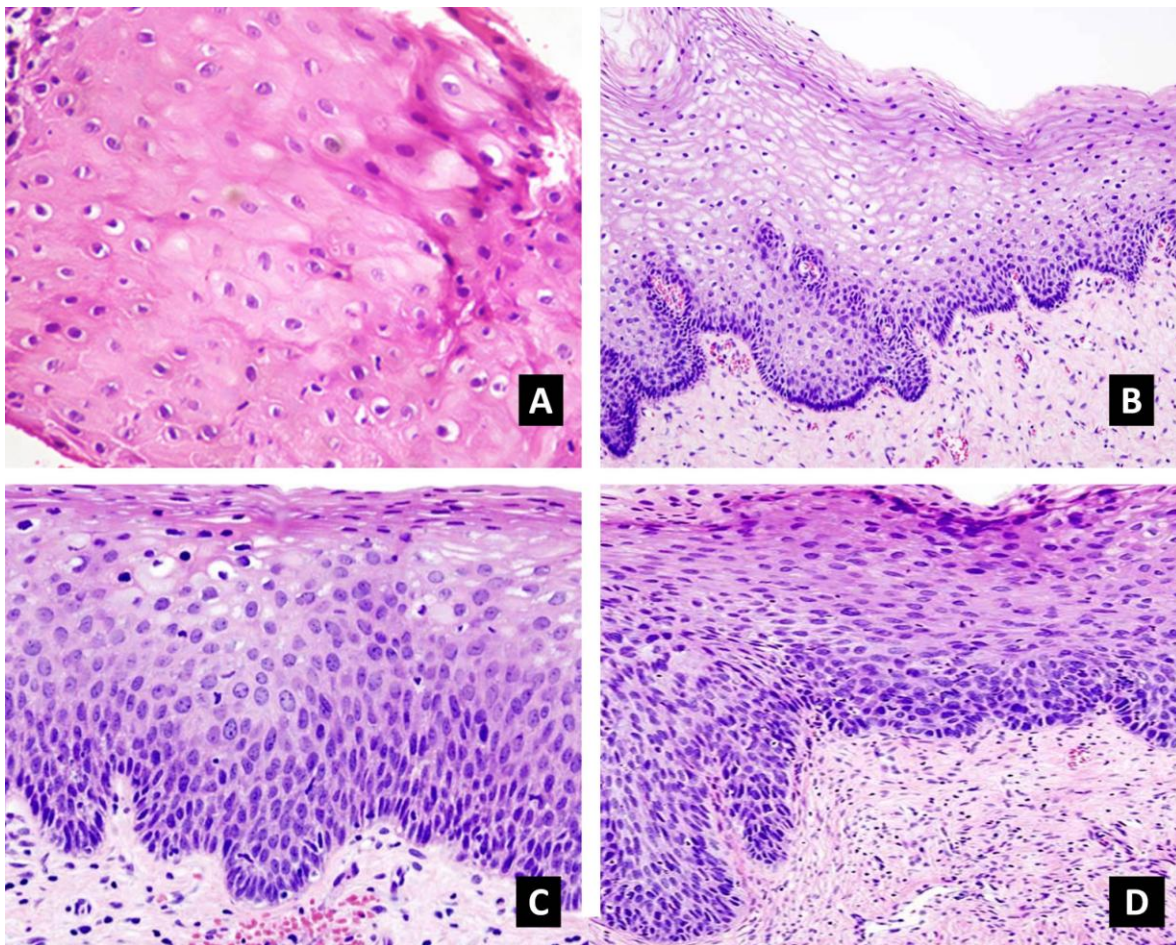
Fuente: Expedientes cl6nicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncol3gico Betania®

Figura 8. Test de Lugol (Schiller).
A y B. Yodo negativo parcial.
C y D. Yodo negativo total.



Fuente: Expedientes clínicos, Servicio de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®

Figura 9. Diagnóstico histopatológico de Neoplasia Intraepitelial cervical NIC.
A. Coilocitosis. Corte histológico con H-E.
B. Lesión de bajo grado (NIC1), corte histológico con H-E. Hay coilocitos y desarreglo arquitectural del estrato basal.
C. Lesión de alto grado (NIC2), corte histológico con H-E. Desarreglo arquitectural de dos tercios del epitelio. Presencia de coilocitos en el tercio superior del epitelio.
D. Lesión de alto grado (NIC3). H-E. Prácticamente la totalidad del epitelio muestra proliferación anormal de células atípicas



Fuente: Expedientes digitales, Servicio de Anatomía Patológica, Centro Oncológico Betania®

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Michael J. Champion. Preinvasive lesions of Cervix. En: Jonathan S. Berek, Neville Hacker, editors. Gynecology Oncology. 5th edición. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2010. p. 268-340.
2. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners Manual. Lyon, France: International Agency for Research of Cancer, Word Health Organization; 2003. p. 29-36.
3. Cruz Talonia F, Ojeda Ortiz J, Muñoz Molina R, Gomez Gutierrez G. Neoplasia intraepitelial cervical. En: Torres Lobaton A, Editor. Cáncer ginecológico. 1a edición. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 103-112.
4. Jimenez Becerra S. Citología. En: Medina Villaseñor EA, Martinez Macias R, Editores. Fundamentos de Oncología. 1era edición. México, D.F: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 34-39.
5. Kably Ambe A, Ruiz Moreno JA, Lazcano Ponce E, Vargas Hernandez VM, et al. La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo. Ginecol Obstet Mex 2011; 79: 788-793.
6. International Agency for Research on Cancer. Cervical Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008 Summary. World Health Organization (Actualizado en 2008, Julio 1; consultado en 2012, noviembre 28). Disponible en <http://globocan.iarc.fr>
7. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. Br J Cancer 2011; 104:886-891.
8. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9th edition. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2011. p. 1311-1344
9. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clinical Science. 2006; 110: 525-541
10. Park T, Fujiwara H, Wright TC, Molecular biology of cervical cancer and its precursors. Cancer 1995; 76: 1902-1913
11. Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. JNCI Monographs 2003; 31:14-19

12. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005; 32S: S25-S33
13. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.
14. Wright TC Jr. Management of women with abnormal cervical screening. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. *Colposcopy: Principles and Practices*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p. 189-200.
15. Lorincz AT. Human papillomavirus DNA testing. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. *Colposcopy: Principles and Practices*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p. 79-90.
16. Monsonego J. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21-23, 2004. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 830-839
17. Cox T, Ferris D, Wright C, et al. Management of Lower Genital Tract Neoplasia. En: Mayeaux EJ, Cox JT, Eds. *Modern Colposcopy. Textbook and Atlas*. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p.570-604.
18. Centers for Disease Control and Prevention. FDA Licensure of Bivalent Human Papillomavirus Vaccine (HPV2, Cervarix) for Use in Females and Updated HPV Vaccination Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* (Actualizado en 2010, Mayo 28; consultado 2012, noviembre 30). Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm>
19. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. *Human Vaccines* 2011; 7(2):161–169.
20. William, J. *Cancer of the uterus*. Harveian lectures for 1886. London: HK Lewis, 1888.
21. Papanicolaou GN, *New Cancer diagnosis in proceedings of 3rd Race Meeting*. Battle Creek, Michigan 1928; 528-534
22. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J Am Med Assoc* 1932; 99:1670
23. Kaufmann RH, Adam E, Vanka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 363-380.
24. Rous PJB. The progression of carcinoma of virus-induced papillomas. *J Exp Med* 1935;62: 523-548.
25. Papanicolaou GN, Traut Hf. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42: 193-206
26. Reagan JW, Seiderman IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*, 1953; 6:224-235
27. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63: 1245-1261.

28. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1968;5: 748-784
29. Zur Hausen H, Gissmann L, Steiner W, et al. Human Papilloma viruses and cancer. *Bibl Haematol* 1975; 43: 569 – 571.
30. Zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 39: 794
31. De Villers EM, Zur Hausen H. Molecular cloning of viral DNA from human genital warts. *J Virol* 1981; 40:932-935
32. Zur Hausen H. Human genital cancer; synergism between two virus infection and/or synergism between a virus infection and initiation events? *Lancet II*1982; 1370-1372
33. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. 1989; *JAMA* 262: 931-934
34. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA* 1992; 267: 1892
35. Solomon D, Davey DD, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119
36. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 84: 1616-1623.
37. Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowski J, et al. and the Survey of HPV Ontario Women (SHOW) Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. *CMAJ* 2000; 163: 503-508
38. Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002; 89: 183-190
39. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J. Clin Virol* 2000; 19: 1-5
40. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17
41. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholders S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370 (9590): 890-907.
42. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189 (1): 12-19.
43. Aral S, Holmes K. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. En: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, eds. *Sexually Transmitted Diseases*. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999: 39-76.
44. Galloway DA. Is vaccination against human papillomavirus a possibility? *Lancet* 1998; 351 (suppl 3): 22-4
45. Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S, et al. Prevalence, incidence and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. *Sex Transm Dis* 1990; 17(1): 15-19

46. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96-98
47. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364(9446): 1678-83.
48. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in Young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-1836.
49. Naucier P, Ryd W, Tornberg S, et al. Human papillomavirus and papanicolaou test to screen, for cervical cancer (published correction appears in *N Engl J Med*. 2008; 359: 1637). *N Engl J Med* 2007; 357: 1589 – 1597
50. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type – specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26: K1-K16.
51. Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer Cj. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. 2006; 208: 152-164.
52. Sánchez-Aleman MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Pública Mex* 2002; 44: 442-447.
53. Sam-Soto S, Ortiz de la Peña y Carranza A, Lira-Plascencia J. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(4): 214-224.
54. Lazcano-Ponce E. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001; 91: 412-420.
55. Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 1749-1757.
56. Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, et al. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer* 2006; 106: 1054-1064.
57. Torres–Lobaton A, Gomez–Gutiérrez G. Piñón–Carreras RA, Torres–Rojo A. Ortiz-Leon JM, et al. Cancer cervicouterino en el Hospital General de México, OD; frecuencia de sus etapas clínicas y su correlacion con la edad. *Gaceta Mexicana de Oncología GAMO* 2007;6(2):28-75.
58. Villalobos Figuero C, Herrera-Amaya O. Neoplasia intrapepitelial cervical: estudio cito-colpohistopatológico. *Revista de enfermedades del tracto genital inferior* 2008; 2:11–17.
59. Yañez-Miranda R, Rivera-Alvarao J, Aguado-Perez RA. Correlacion clínico-colpo-cito-histologica en pacientes de primera vez, un año de revisión. *Revista de enfermedades del tracto genital inferior* 2009; 3: 7 – 13.
60. Mendoza-García BP, González-Mena LE, Erosa-Cáceres M, Alonso de Ruiz P. Correlación colpohistopatologica como indicador de calidad de la colposcopia. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76: 587-596.

61. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM 014 SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cervicouterino. México: Secretaria de Salud, 2007; 10-14
62. Wright JC, Cox JT. Cervical Cancer: Epidemiology and Etiology En: Mayeaux EJ, Cox JT editors. Modern Colposcopy Textbook and Atlas. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). 3rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2012. P 59 – 69
63. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, Garcia-Carrancá A, Franco-Marina F, Borges G. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. Salud Pública Mex 2005; 47: 342-350.
64. Dell D, Chen H, Ahmad F, Stewart D. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. Obstet Gynecol 2000; 96: 653 – 656.
65. Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Integrated humanpapillomavirus typo 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by novel quantitative real-time PCR technique. J Clin Microbiol 2002; 40(3): 886-891.
66. Hudelist G, Mana vi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. Gynecol Oncol 2004; 92(3): 873-880.
67. Moscicki AB. Human papillomavirus infection in adolescents. Pediatr Clin North Am 1999; 46: 783 – 807.
68. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001; 285: 2995.
69. Margolis S. Genital warts and molluscum contagiosum. Urol Clin North Am 1984; 11: 163 -170.
70. Becker TM, Blount JH, Dougkas J, Judson FN. Trends in molluscum contagiosum in the united states, 1966 – 1983. Sex Transm Dis 1986; 13: 88 – 92.
71. Casanova – Roman G, Ortiz-Ibarra FJ, Reyna-Figueroa J. Infecciones de transmisión sexual: etiología y comportamiento clínico en el siglo XXI. En: Perez Palacios G, Ortiz Ibarra J. editores. Clinicas de perinatología y reproducción humana. VIH, ITS y salud reproductiva 1ª ed. Mexico, DF: Elsevier, 2008; p 67.
72. Pauly C, Artis W, Jones H. Atopic dermatitis, impaired cellular immunity and molluscum contagiosum. Arch Dermatol 1978; 114: 391 – 393.
73. Tyring S. Molluscum contagiosum. The importance or early diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: S12 – S16
74. Roman – Barba Rocio. Molusco contagioso. Revisión y opciones de tratamiento. Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior (AMATGI) 2011; 5: 32 – 35.
75. Gall SA. Vacuna contra el virus de papiloma humano. En: Apgar B, Brotmasn GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p 35-44
76. Fundación Mexicana para la planeación Familiar, AC. Encuesta para el programa Gente Joven 1999. México, DF. Mexfam.
77. Insituto Mexicano de la Juventud. Encuesta Nacional de Juventud 2000 resultados básicos, México,DF; IMJ/SEP 2002.

78. Baseman JG, Koutsky JA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol*; 32S(2005): S16-S24
79. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type specific human papillomavirus infection in newly sexually active young women. *Cancer epidemiology biomarkers Prev* 2011; 20: 699 -707.
80. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423 -428.
81. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 123 – 137.
82. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005;191(5): 731-738.
83. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102 (5A):3-8.
84. Cox JT, Moriarty AT, Castle PE. Commentary on: statement on HPV DNA test utilization. *J Low Genit Tract Dis* 2009; 13(3): 131-134.
85. Moscicki AB, Ellenberg JH, Farhat S, Xu J. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls risk factors and difference, by phylogenetic type. *J Infect Dis* 2004; 190: 37 – 45.
86. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S, Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73.
87. Mayeaux EJ, Cox JT. *Modern Colposcopy Textbook and Atlas*. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins 2012; p695
88. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348(6): 518-527.
89. Bosh FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
90. Lacey CJN, Lowndes C, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV 6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24: S3/S5-41
91. Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, Iftner T. Type-specific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish women. *Sex Transm Dis* 2008; 35: 276 – 282
92. Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. CVT Group Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. *J Infect Dis* 2011; 203: 910 – 920
93. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3) S78 – S89

94. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17 (5): S1 – S27.
95. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med* 2000; 132: 810 – 819.
96. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-9.
97. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; for the 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct; 11(4): 201-22.
98. Ronco G, Segnan N, Giorgi – Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid based cytology: Results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 765 – 774
99. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:249-257.
100. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2008; 359 (15):1637.
101. Secretaria de Salud. Programa de acción específico 2007 – 2012. Cáncer cervicouterino. México: Secretaria de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2012. Disponible en http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx/images/stories/Programas/Cancer_cervico_uterino/Docs/110801_pae_cacu.pdf
102. Borunstein J, Bentley J, Bosse P, Girardi F. et al. 2011 Colposcopy Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2011; 120: 166 - 172.
103. Chase DM, Kalouyan M, DiSaia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:472-479.
104. El-Shalakarty AH, Saeed MM, Abdel-Aal MR, et al. Direct visual inspection of the cervix with Lugol iodine for the detection of premalignant lesions. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12: 193 -198.
105. Muwonge R, Walter SD, Wesley RS, et al. Assessing the gain in diagnostic performance when two visual inspection methods are combined for cervical cancer prevention. *J Med Screen* 2007; 14: 144 – 150.
106. Mitchel MF, Schottenfeld D, Tortolero-Lone G, et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 626-631.
107. Mendoza-García BP, González-Mena LE, Erosa Cáceres M, Alonso de Ruiz P. Correlación colpohistopatológica como indicador de calidad de la colposcopia. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76: 587-596.
108. Villalobos Figuero C, Herrera-Amaya O. Neoplasia intraepitelial cervical: estudio cito-colpohistopatológico. *Revista de enfermedades del tracto genital inferior* 2008; 2: 11-17.

109. Yañez Miranda R, Rivera-Alvarado J, Aguado-Pérez RA. Correlación clínico-colpo-citohistológica en pacientes de primera vez, un año de revisión. *Revista de enfermedades del tracto genital inferior* 2009; 3: 7 – 13.
110. Torres LA, Plata NP, Cruz TF, Pérez VH, Roman BE, Garcí GH. Cáncer Ginecológico, 1983-1984. Frecuencia relativa y Resultados de Tratamiento. Unidad de Oncología. Hospital General de México SSA. *Rev Med Hosp Gral Méx* 1987; 50: 169-177.
111. Solomon D, Nayar (eds). *The Bethesda System for Reporting Cervical, Vaginal Cytology Diagnoses: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes*. 3ed, New York: Springer-Verlag, 2004.
112. Waxman AG. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. En: Apgar B, Brotman GL, Spitzer M. Editors. *Colposcopy: Principles and practices*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p 201-224.
113. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92: p 727 – 735
114. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *In J Gynecol Pathol* 1993; 12: p 186-192
115. Alonso I, Torné A, Puig-Tontoré LM, et al. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 359.
116. Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, et al. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN3) or cancer after colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1260-1265.
117. Massad S. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. En: Apgar B, Brotman GL, Spitzer M. Editors. *Colposcopy: Principles and practices*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009; p 231-249
118. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 352-62.
119. Castle PE. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Obstet Gynecol* 2009; 113(1): 18-25
120. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJJr, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus – related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: p 65 -81.
121. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: p 2645 – 2654.
122. Manhart LE, Koutsky LA. Do Condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: p 725 – 735.
123. Kably –Ambe A, Ruiz-Moreno JA, Lazcano-Ponce E, Vargas-Hernández VM, Aguado-Pérez RA, et al. Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79: 785-820