



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

**DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LAS  
DIFERENTES CATEGORIAS DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL CON  
ESFEROLISIS, 5 FLUOROURACILO, Y MIXTO**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

DRA. MARIA DEL ROSARIO SANDRA CONTRERAS MORALES

No DE REGISTRO R-2012-3405-1

**INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR**

DRA. VERONICA QUINTANA ROMERO

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

DRA. MARIA GUADALUPEZ VELOZ MARTINEZ

DR. LUIS ANTONIO MATÍAS

MEXICO, 29 DE FEBRERO, D.F. 2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**TITULO DEL TRABAJO.**

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LAS DIFERENTES CATEGORIAS DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL CON ESFEROLISIS, 5 FLUORACILO, Y MIXTO

**TESISTA :**

DRA. MARÍA DEL ROSARIO SANDRA CONTRERAS MORALES

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD C.M.N. LA RAZA

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

[sandracmmed@hotmail.com](mailto:sandracmmed@hotmail.com)

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

DRA. VERÓNICA QUINTANA ROMERO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGIA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD C.M.N. LA RAZA

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 3

“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

[veronicaqrome@yahoo.com.mx](mailto:veronicaqrome@yahoo.com.mx)

**INVESTIGADORES ASOCIADOS.**

DRA. MARÍA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD C.M.N. LA RAZA  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3  
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”  
[Maria.veloz@imss.gob.mx](mailto:Maria.veloz@imss.gob.mx)

DR. LUIS ANTONIO MATÍAS  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD C.M.N. LA RAZA  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3  
“DR VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ”

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis representa la culminación de un ciclo de cuatro años y así mismo el inicio de una nueva aventura, llena de esperanzas, aprendizaje y responsabilidades.

Agradezco a dios por darme el regalo más bello que se puede dar y es a mi familia. Gracias por regalarle la intuición a mi vida y permitir ser el propio arquitecto de está.

Agradezco a mi papá y a mi mamá por haberme dado la oportunidad de vivir, les agradezco su amor paternal, apoyo incondicional y constancia que me han permitido llegar al lugar privilegiado en el que me encuentro, y crear un ambiente lleno de calidez, justicia y raciocinio, propicio para desarrollo personal. Y este logro no es más que el reflejo de ustedes.

Agradezco a mis hermanas a las que amo más que a mi vida y que día a día me motivan a superarme y quienes independientemente de los enojos, discusiones y malos entendidos, sé que estaban, están y estarán siempre presentes en los momentos más importantes de mi vida.

Agradezco a todos mis maestros que con sus enseñanzas, paciencia, consejos y confianza depositada me permiten ser cada día mejor.

Agradezco a la Dra. Quintana por haber confiado en mi persona, por la paciencia y por la dirección de este trabajo. Al Dr. Antonio por los consejos, el apoyo y el ánimo que me brindó y por último y una persona muy importante a la Dra Guadalupe Veloz por sus comentarios en todo el proceso de elaboración de la Tesis, su paciencia ante mi inconsistencia y sus atinadas correcciones. Gracias.

## INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
OBJETIVO GENERAL.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	16
ANÁLISIS DE DATOS.....	18
RECURSOS.....	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	27
CRONOGRAMA.....	28
ANEXO 1 DEFINICIONES.....	29
ANEXO 2 HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	31
ANEXO 3 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

La neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) es una variedad de cambios progresivos que se inician como una lesión escamosa intraepitelial que termina en un carcinoma invasor, los tratamientos son variados incluyen fármacos o cirugía, la vaginectomía es el que menos recurrencia presenta, pero no es de elección en mujeres con vida sexual.

### **Objetivo general:**

Describir los resultados del tratamiento de las diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto

### **Material y métodos:**

**Diseño:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo.

El estudio se realizó en la Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, del Centro Médico Nacional La Raza (LA UMAE HGO No.3 de CMN LA RAZA) en el servicio de Ginecología, Clínica de Displasias, e incluyó a todas las pacientes con diagnóstico de Neoplasia intraepitelial vaginal tratadas de enero de 2009 a diciembre del 2009 y con seguimiento a un año o más, posterior al tratamiento. Se evaluó la persistencia, recurrencia o progresión de la enfermedad. Se aplicó la estadística descriptiva. La base de datos y el análisis se realizaron con el programa SPSS versión 17

### **Resultados**

El grupo de estudio quedó integrado por 137 pacientes de entre 20 y 81 años de edad con una media de 52.49 con desviación estándar de 14.295. 74% de las pacientes tenía antecedente de patología cervical. 74 pacientes tuvieron NIVA I, 34 NIVA II, 22 NIVA III y 7 Cáncer de vagina in situ. 58 pacientes fueron tratadas con Esferolisis, 55 con 5FU, 16 tratamiento mixto y 8 tuvieron manejo expectante 63% de las pacientes tuvo remisión total de la lesión, 34% persistencia y 3 % progresión, al año del tratamiento no hubo casos de recurrencia. Los resultados fueron mejores en las pacientes con NIVA I, con mayor porcentaje de remisión de la lesión, menor porcentaje de persistencia y de progresión.

### **Conclusiones**

El control citocolposcópico de manera rutinaria es de vital importancia para la detección temprana de lesiones premalignas de vagina y por ende una mejor respuesta al tratamiento ofrecido al paciente.

Las pacientes con antecedente de patología cervical maligna o premaligna, incluidas las pacientes con antecedente de histerectomía, deben tener una vigilancia más estrecha por medio de control citocolposcópico con respecto al resto de la población

## MARCO TEÓRICO

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

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

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

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

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

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

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

Las incidencias publicadas de NIVA varían de 0.2 a 2 por 100 000. Contribuyen con 0.4% de las neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior (TGI). (1)

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

a) Papanicolaou anormal previo, (2)

b) Historia de NIC o cáncer cervical concomitante,

c) Condilomatosis genital,

d) Antecedente de radioterapia, (3)

e) Antecedente de inmunosupresión, (4)

f) Bajo nivel educativo,

g) Bajo ingreso familiar,

h) Tabaquismo,



- i) Irritación y traumatismo de Vagina,
- j) Histerectomía por NIC (5)
- k) Exposición al dietilestilbestrol (DES).

Se ha mencionado igualmente como factor etiológico de la NIVA la infección por virus del papiloma humano (6) Las causas predisponentes se asocian con la actividad sexual, infección por virus del herpes simple y virus de Epstein-Barr, uso de pesario, prolapso genital, enfermedades de transmisión sexual (ETS) y predisposición genética.(7)

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

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

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

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

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

El tratamiento puede incluir la excisión local (8), radioterapia, vaporización láser, quimioterapia (5-Fu seguido de láser), procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), aplicación de 5 fluorouracilo, retinoides, ácido dicloroacético y tricloroacético, interferón, aspiración quirúrgica ultrasónica cavitacional. Cada uno tiene sus ventajas y desventajas, ninguno ha mostrado ser superior; sin embargo, la vaginectomía parcial superior se considera como uno de los tratamientos con mayores tasas de curación. (9)

La calidad de la vida en relación con el tratamiento es cada vez más importante para los pacientes, especialmente a la población más joven con esta enfermedad. (10) La vaginectomía parcial superior es un tratamiento común para la NIVA 3, debido a las bajas tasas de recurrencia. (7, 11) Del mismo modo, la escisión local amplia se utiliza para tratar NIVA(12). A pesar de que estos procedimientos quirúrgicos son muy eficaces en la resección de la displasia, los efectos adversos pueden incluir dolor, complicaciones postoperatorias y la deformidad física.

Las cremas tópicas como el 5-fluorouracilo (5-FU) se pueden incorporar en el tratamiento de la NIVA, disminuyendo la necesidad de cirugía sin embargo, con estos tratamientos las tasas de recidiva son altas y los efectos adversos como prurito y ardor frecuentes (13)

El dióxido de carbono (CO2) y la ablación con láser siguen siendo un popular tratamiento quirúrgico conservador de NIVA. Las tasas de recurrencia con este tipo de tratamiento se reportan en 25 a 50% (14,15,16) Este tratamiento ambulatorio normalmente preserva la función sexual, con mínimos efectos adversos. La aspiración ultrasónica es una técnica quirúrgica más reciente y se utiliza comúnmente para citorreducción tumoral intraoperatoria del cáncer de ovario. El uso de la aspiración quirúrgico ultrasónico en NIVA permite la eliminación selectiva de tejido enfermo, preservando el tejido normal circundante y proporcionando tejido que puede ser enviado a patología. (17,18). Investigaciones recientes sugieren que la recurrencia de la displasia del tracto genital tratados con aspiración quirúrgica ultrasónica puede ser similar al láser, con tasas de recidiva que varían entre 22% y 35% . (19,20).

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

#### *Neoplasia intraepitelial vaginal grado 1*

A la paciente con neoplasia intraepitelial vaginal grado 1 asociada o no con infección por virus del papiloma humano en biopsia dirigida se mantendrá en vigilancia citológica y colposcópica semestral por dos años. Si durante el seguimiento se presenta regresión de

la lesión, se continuará en control citológico según lo establecido para la lesión intraepitelial de bajo grado por la Norma Oficial Mexicana de cáncer cervicouterino.

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

### *Neoplasia intraepitelial vaginal grados 2 y 3*

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

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

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

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

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

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

Si durante el seguimiento se presenta regresión de la lesión, se continuará en control citológico según lo establecido por la Norma Oficial Mexicana.

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

Por otra parte, se entiende por remisión a: citología negativa 6 meses después del tratamiento; por recurrencia a: una o más citologías anormales después de una negativa o normal; por persistencia a: presencia de NIVA en la primera citología postratamiento; y por progresión cuando la persistencia o recurrencia tienen un grado mayor al inicial.

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

### *Esquemas de seguimiento una vez lograda la remisión*

Cada seis meses, por un periodo de dos años en lesiones de bajo grado y cuatro años en lesiones de alto grado. En caso de presentarse recurrencia, deberá manejarse un segundo esquema de 5-FU, entendiéndose por remisión: citología negativa 6 meses después del tratamiento; recurrencia, una o más citologías anormales después de una negativa o normal; persistencia, presencia de NIVA en la primera citología postratamiento; y progresión, cuando la persistencia o recurrencia tienen un grado mayor al inicial.

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

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

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

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

**Justificación:**

Hasta el momento, no existen en este hospital estudios relacionados con la neoplasia intraepitelial vaginal, que si bien, no es la neoplasia ginecológica más frecuente, sí constituye un problema para el tratamiento, sobre todo en mujeres con vida sexual, en las que la colpectomía no es la mejor elección. De ahí que consideremos muy útil evaluar la efectividad de las terapéuticas administradas en el hospital de Ginecoobstetricia HGO 3 “DR. VICTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ” en el tratamiento de las diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal.

**Planteamiento del problema:**

El aspecto más relevante de las lesiones del tracto genital inferior es su potencial de progresión a cáncer. En la época actual a raíz de un inicio precoz de la vida sexual la historia natural de la enfermedad se ve alterada con una progresión a lesiones malignas a edades tempranas. De acuerdo a la bibliografía, la colpectomía total y parcial son los tratamientos que reportan una menor recurrencia, siendo estos tratamientos muy radicales a pesar de ser los óptimos, no son los más convenientes para la población joven manejada en esta institución, por lo que consideramos importante ofrecer el mejor tratamiento conservador. Evaluar la efectividad de las terapéuticas empleadas en este hospital, nos permitirá identificar cual tratamiento y en que casos, se tienen los mejores resultados, en base a la presencia de persistencia, recurrencia y progresión.

**Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los resultados del tratamiento de las diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto?

**Objetivo general:**

Describir los resultados del tratamiento de las diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto.

Objetivo específico:

1. Especificar el Tipo de tratamiento realizado, de acuerdo al grado de la lesión.
2. Determinar el tratamiento más exitoso con respecto a las recurrencia, persistencia o progresión en cada categoría.

**Hipótesis:**

No requiere por tratarse de un estudio descriptivo.

**Material y métodos:**

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

Universo de trabajo: Pacientes atendidas en la UMAE HGO No.3 CMN LA RAZA "DR. VICTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES SÁNCHEZ".

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

Muestra: Quedó integrada por todas las pacientes con diagnóstico de Neoplasia intraepitelial vaginal tratadas de enero de 2009 a diciembre del 2009. y con seguimiento a un año o más, posterior al tratamiento.

Muestreo No probabilístico de casos consecutivos.

Diseño: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial vaginal tratadas desde enero del 2009 a diciembre del 2009.

Que hayan tenido seguimiento en esta unidad por un año o más, posterior al tratamiento.

Que cuenten con diagnóstico histopatológico del NIVA.

NIVA de cualquier grado o categoría y extensión.

Cualquier edad

Expedientes con información completa

### Criterios de exclusión:

Pacientes que no completaron el tratamiento

Pacientes que no acudieron a citas de seguimiento

Pacientes previamente tratadas en otra unidad.

### Criterios de eliminación:

No existen para este protocolo

## **VARIABLES DE ESTUDIO:**

### **Neoplasia intraepitelial vaginal**

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

Definición operacional: Diagnóstico confirmado por reporte histopatológico.



Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal

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

### **Tipo de tratamiento**

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

Definición operacional:

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

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

5 Fluorouracilo: Antineoplásico antimetabólito de uridina. Inhibe la división celular por bloqueo de síntesis de ADN y por formación de ARN de estructura defectuosa.

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: 5 fluorouracilo, esferolisis y Mixto. (ANEXO 1)

### **Recurrencia**

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

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

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI O NO

### **Persistencia**

Definición conceptual: Presencia de NIVA en la primera citología postratamiento

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

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI O NO

### **Progresión:**

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

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

Tipo de variable: Cualitativa

Escala de medición: Nominal dicotómica

Unidad de medición: SI o NO

## **Métodos**

Se revisó la base de datos de consulta externa del servicio de ginecología identificando a todas las pacientes con diagnóstico de NIVA, posteriormente se buscaron los expedientes clínicos impresos o electrónicos para obtener la siguiente información: nombre, número de afiliación, antecedentes ginecoobstétricos, antecedentes patológicos, resultados de patología, tipo de tratamiento utilizado, persistencia, recurrencia o progresión a los 6, 12 meses. La información fue capturada en formato elaborado ex profeso, posteriormente se procesó la información con el paquete estadístico SPSS VERSIÓN 17.

## **Análisis de Datos:**

Se empleó la estadística descriptiva y los resultados se estratificaron de acuerdo a la categoría de la NIVA para compararlos mediante chi cuadrada.

El análisis se realizó empleando el programa SPSS VERSIÓN 17

## **Recursos**

Recursos humanos: 1 investigador responsable, 2 investigadores asociados y 1 médico residente responsable.

Recursos físicos: material de oficina y cómputo

Lápices

Hojas blancas

Recursos financieros: este estudio no requiere de financiamiento, los gastos que se presenten serán cubiertos por el mismo investigador

## **Consideraciones éticas:**

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

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

No existe riesgo para las pacientes.

## RESULTADOS

En la base de datos de la consulta externa del año 2009 se obtuvieron un total de 160 pacientes, de la cuales 19 fueron excluidas del estudio por presentar expedientes incompletos y 4 fueron tratadas previamente en otra unidad, quedando una muestra final de 137 pacientes.

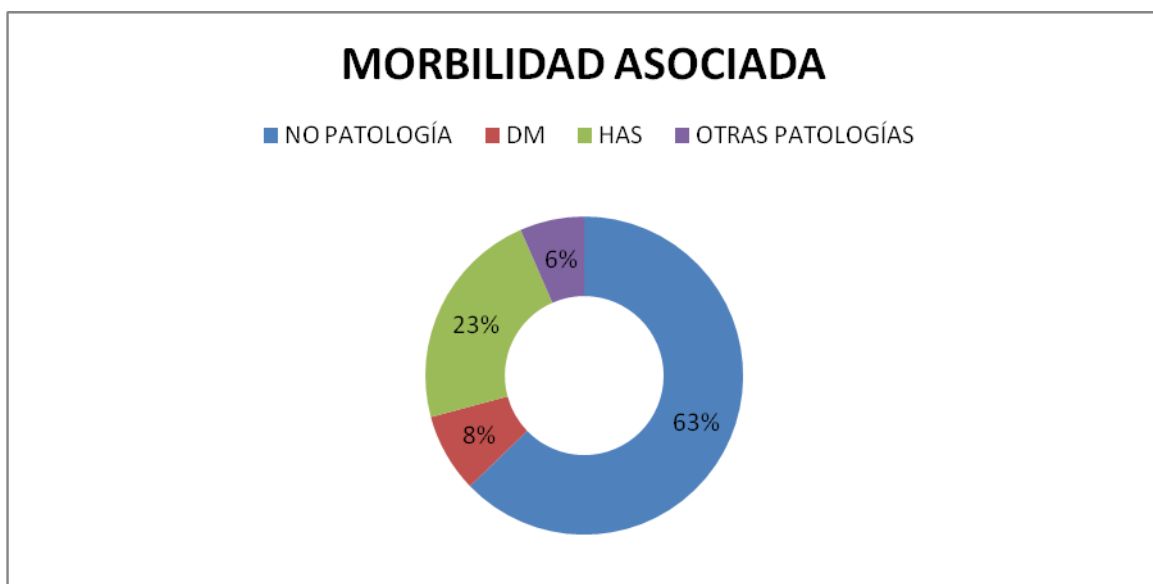
El diagnóstico inicial más frecuente de la patología vaginal fue NIVA I, los diagnósticos de las 137 pacientes estudiadas, se muestran en la Tabla 1

Tabla 1 Diagnóstico inicial de la patología vaginal

TIPO DE LESIÓN VAGINAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NIVA1	74	54.0
NIVAI	34	24.8
NIVAI	22	16.1
CA VAGINAL IN SITU	7	5.1
TOTAL	137	100.0

La edad de las 137 pacientes oscilo entre los 20 años como mínimo y los 81 años como máximo reportando una media de 52.49 con desviación estándar de 14.295.

De las 137 pacientes el 63% no presentaban morbilidad asociada, 23% padecía Hipertensión Arterial Sistémica, 8% Diabetes Mellitus y otras patologías el 6%. (Gráfica 1)



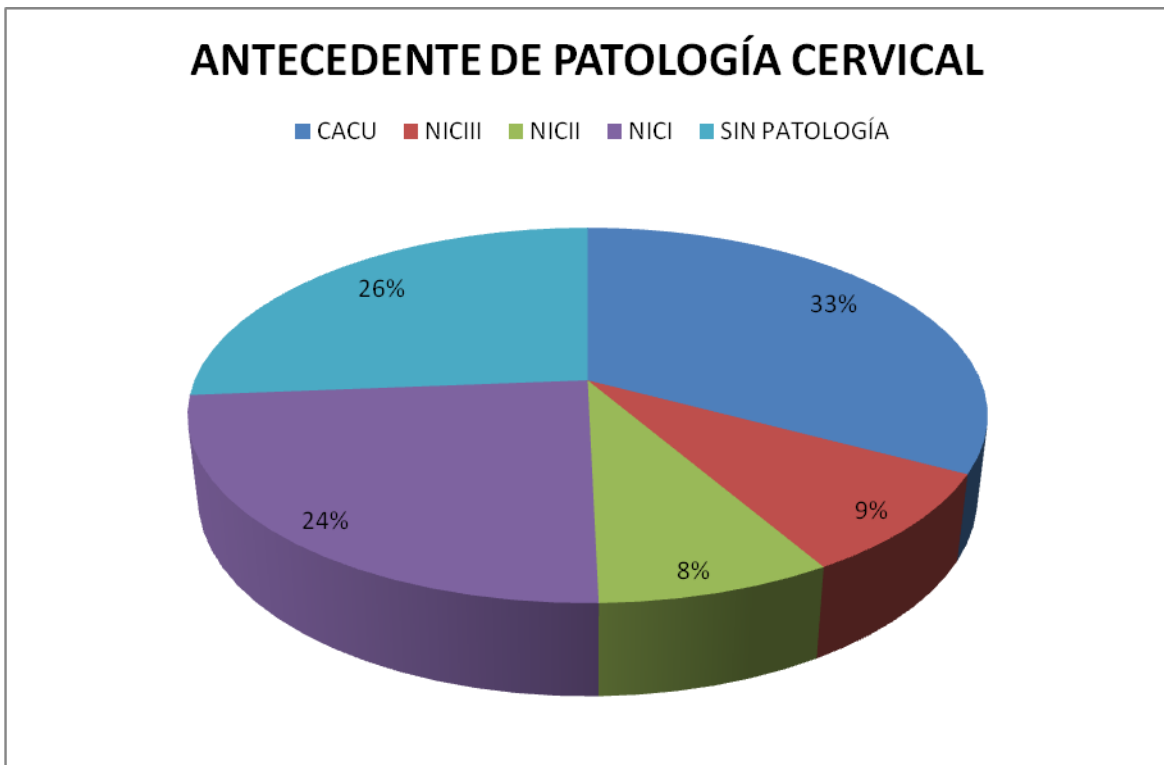
Gráfica 1

Se encontró que las pacientes con morbilidad asociada que persistieron y progresaron tuvieron un RR de .843 y un OR de 0.76 comparadas con las que remitieron totalmente.

En relación al antecedente de número de parejas sexuales, fue mayor el antecedente de una pareja sexual en el 48.2%, dos parejas 27%, tres parejas 13.1%, 4 parejas 3.6% y más de 7 parejas .7%.

Destaca que de las 137 pacientes estudiadas 87 (64%) tenían el antecedente de histerectomía, 42 por antecedente de CACU y 21 por antecedente de NIC, el resto por miomatosis uterina.

Un porcentaje elevado de pacientes (74%) tenía antecedente de patología cervical. 45 pacientes (33%) antecedente de cáncer cervicouterino, 12 pacientes de NIC III (9%), 11 NIC II (8%), 33 NIC I (24%). Y solamente el 26% no tenía antecedente de patología cervical.(Gráfica 2)



Gráfica 2

Se encontró un RR de 0.894 y un OR de 0.66 en las pacientes con antecedente de NIC, que presentaron persistencia y progresión.

Las modalidades de tratamiento que recibieron las pacientes, de acuerdo a la categoría de la lesión, se pueden apreciar en la Tabla 2

Tabla 2 Tratamiento de acuerdo a la categoría de la lesión vaginal

<b>TRATAMIENTO ADMINISTRADO DE ACUERDO A CADA CATEGORIA</b>					
	TRATAMIENTO ADMINISTRADO				
Diagnóstico Inicial	ESFEROLISIS	5FU	MIXTO	EXPECTANTE	Total
NIVA1	31	33	5	5	74
	22.6%	24.1%	3.6%	3.6%	54.0%
NIVAII	17	13	3	1	34
	12.4%	9.5%	2.2%	.7%	24.8%
NIVAIII	10	6	4	2	22
	7.3%	4.4%	2.9%	1.5%	16.1%
CA VAGINAL IN SITU	0	3	4	0	7
	.0%	2.2%	2.9%	.0%	5.1%
	58	55	16	8	137
	42.3%	40.1%	11.7%	5.8%	100.0%

Una vez tratadas las pacientes, con las diferentes modalidades terapéuticas, se realizó el primer seguimiento de la lesión a los 6 meses por medio de control citológico y colposcópico, con toma de biopsia que confirmó los diagnósticos colposcópicos.

Podemos apreciar en la tabla 3, que por medio del control colposcópico, se detectaron lesiones no reportadas en la citología, encontrando una diferencia estadísticamente significativa mediante  $\chi^2$  de 0.021.

Tabla 3  
Diagnósticos citológicos y colposcópicos posteriores al tratamiento

TIPO DE LESION VAGINAL	DIAGNOSTICO DEL CONTROL CITOLOGICO		DIAGNOSTICO DEL CONTROL COLPOSCOPICO	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
NEGATIVO A LESION INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD	132	96.4	86	62.8
NIVAI	5	3.6	37	27.0
NIVAI	0	0	11	8.0
NIVAI	0	0	3	2.2
Total	137	100	137	100.0

Del total de pacientes estudiadas, sin clasificar por terapéutica establecida ni tipo de lesión se encontró que después del tratamiento, a los 6 meses, hubo remisión total de la lesión en 62% de las pacientes, persistencia en el 34.3% y progresión en 4%. Tabla 4  
A los 12 meses no se reporta ninguna recurrencia.

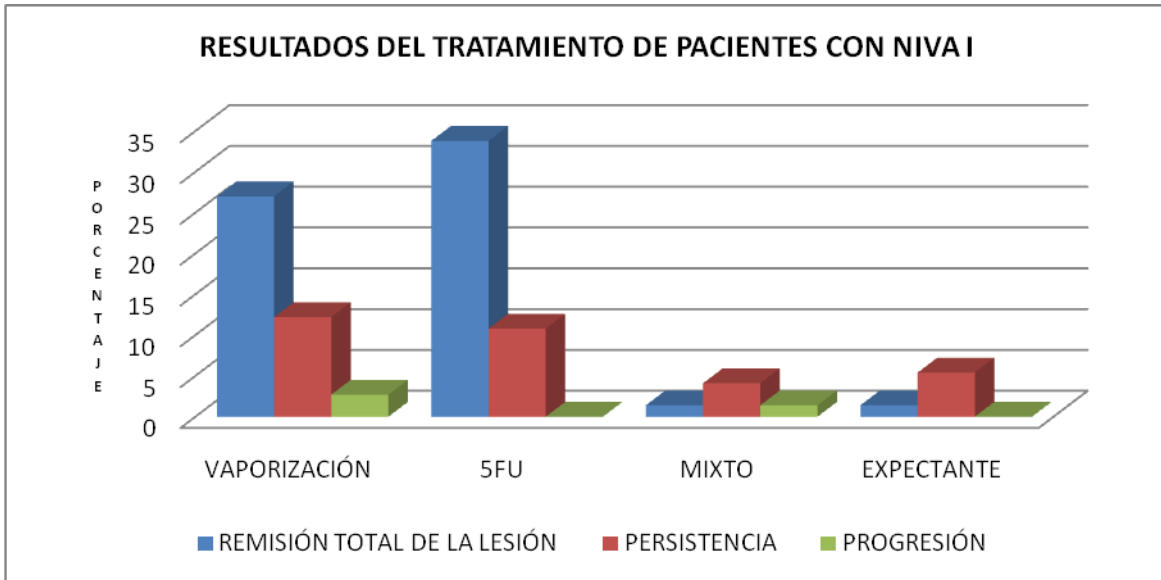
Tabla 4

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO A LOS 6 MESES		
	Frecuencia	Porcentaje
REMISIÓN TOTAL DE LA LESIÓN	86	62,8
PERSISTENCIA	47	34,3
PROGRESIÓN	4	2,9
Total	137	100,0

El grupo de pacientes que presentaban NIVAI fueron 74, de las cuales 31 se les vaporizo, 33 se les aplicó 5FU, 5 recibieron tratamiento mixto y 5 con tratamiento expectante.  
Del total de pacientes vaporizadas, 64.5% tuvieron remisión total de la lesión a los 6 meses después del tratamiento, 29% persistieron con la lesión y 6.4% progresaron.  
De las pacientes tratadas con 5FU, 75% tuvieron remisión total de la lesión, 24.2 persistieron con la lesión y no se reporto ninguna progresión.  
De las pacientes tratadas con modalidad mixta, 20% tuvieron remisión total, 60% persistieron con la lesión y 20% progresaron.  
De las pacientes tratadas con manejo expectante, 20% tuvieron remisión total, 8% persistieron y no se reportaron progresiones.

En el segundo control, no se reportaron recurrencias.

El tratamiento con 5 fluorouracilo mostraron mejores resultados, con mayor porcentaje de remisión total de la lesión y menores porcentajes de persistencia y progresión, al comparar las proporciones de los resultados con los otros tratamientos, mediante  $\chi^2$  se encontró una diferencia estadísticamente significativa  $p = 0.26$  (Gráfica 3)



Gráfica 3

Las pacientes con NIVAI fueron en total 34, de las cuales 17 se vaporizaron, a 13 se les aplicó 5FU, 3 recibieron tratamiento mixto y 1 manejo expectante.

De las pacientes vaporizadas, 58% tuvo remisión total de la lesión, 41.1% persistieron y no hubo progresiones.

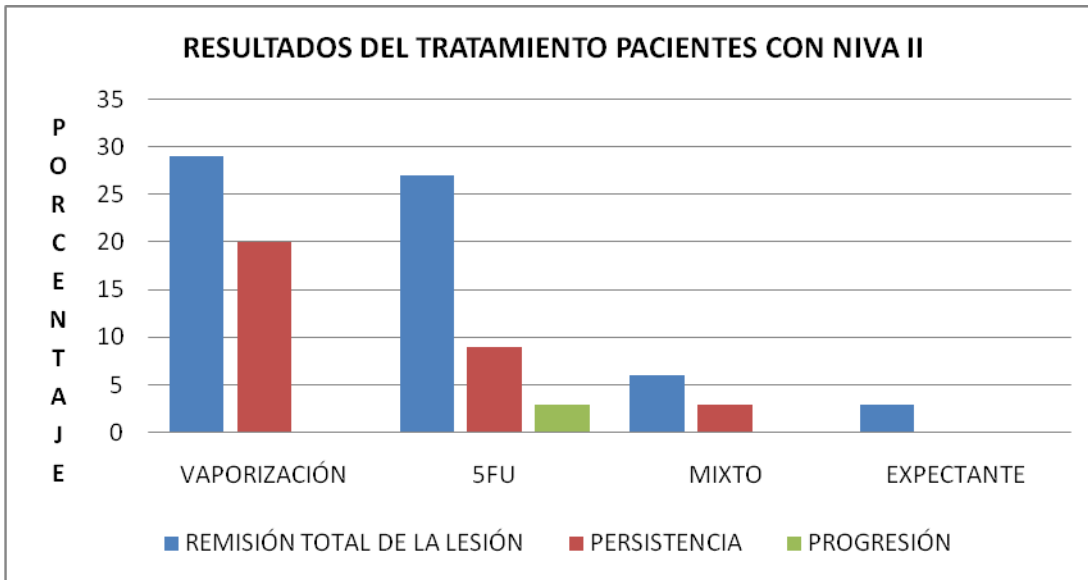
De las pacientes que recibieron 5FU, 69% tuvieron remisión total de la lesión, 23% persistieron, 7.6% progresaron.

Las pacientes manejadas con tratamiento mixto, 66.6% tuvieron remisión total de la lesión, 33.3% persistieron y ninguna presentó progresión.

Con respecto al manejo expectante en el 100% hubo remisión total de la lesión. No se reportó progresión.

En este grupo, no se reportó recurrencias en el segundo control. (Gráfica 4)





Gráfica 4

El grupo de pacientes con NIVAIII fueron en total 22, de las cuales 10 se vaporizaron, 6 recibieron 5 FU, 4 recibieron tratamiento mixto y 2 manejo expectante.

De las pacientes vaporizadas, 60% tuvieron remisión total de la enfermedad, 40% reportaron persistencia, no se detecto progresión.

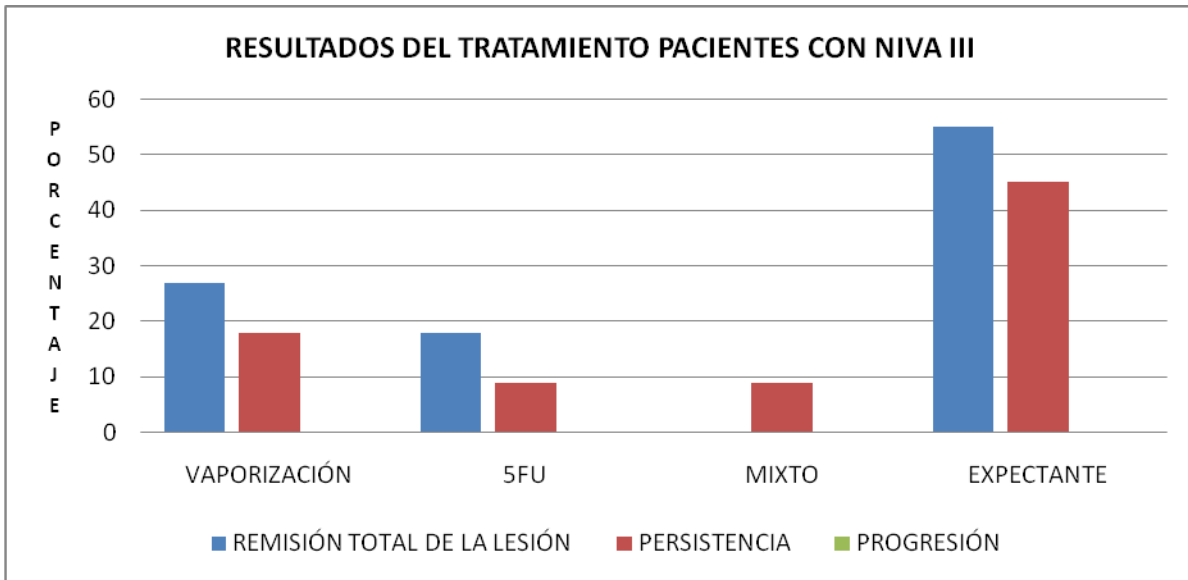
De las pacientes tratadas con 5FU, 66.6% tuvieron remisión total de la enfermedad, 33.3% persistieron y no se reportaron progresiones.

De las pacientes tratadas con tratamiento mixto, 50% tuvo remisión total de la lesión, 50% persistieron y no se reporto progresión.

De las pacientes manejadas con tratamiento expectante 100% persistieron con la lesión. No se reporto progresión.

En este grupo tampoco se reporto recurrencia de la lesión, en el segundo control.

(Gráfica 5)



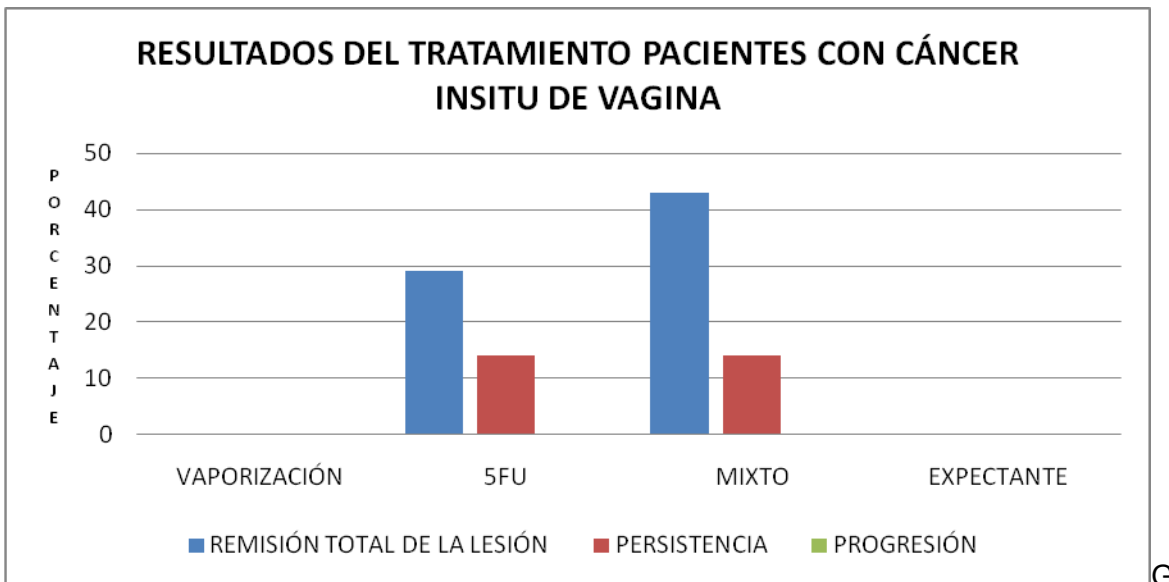
Gráfica 5.

En el grupo de pacientes con Cáncer de vagina, se reportaron un total de 7 pacientes, 3 de ellas tratadas con Vaporización y 4 con tratamiento mixto.

En las pacientes con Cáncer de Vagina tratadas con 5FU, 66.6% tuvo remisión total de la lesión y 33.3% persistieron.

Las pacientes manejadas con tratamiento mixto, 75% tuvieron remisión total de la lesión y 25% persistieron.

En este grupo no se reportaron progresiones, ni recurrencias.



Gráfica 6

G

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos una proporción del cáncer vaginal in situ del 5% a diferencia de lo establecido por la literatura internacional donde reportan del 1 al 3%(1), aunque debemos tener en cuenta que esta unidad es un Hospital de concentración y que quizá esto explique el mayor porcentaje.

Dentro de los factores de riesgo documentados en los artículos revisados en este trabajo coincidieron con nuestro estudio el antecedente de Cáncer cervicouterino concomitante y la historia de NIC, la asociación con la inmunosupresión y el antecedente de histerectomía.(2,3,4,5)

La edad promedio de las pacientes manejadas en la unidad osciló entre 20 y 81 años, teniendo una media de 52 años, siendo de vital importancia la factibilidad de ofrecer el mejor tratamiento conservador que permita una adecuada calidad de vida en pacientes sexualmente activas y sin patologías del piso pélvico.

De acuerdo a la literatura internacional, el tipo de tratamiento para cada lesión debe de ser individualizada con el fin de evitar su progresión a cáncer. Y uno de los aspectos más controversiales de esta condición es la elección del tratamiento. En este estudio solo nos enfocamos a la descripción del resultado de acuerdo con el tratamiento establecido en cada tipo de lesión, sin embargo la elección de cada tratamiento fue determinado por el criterio del médico de acuerdo a la uni o multifocalidad, la localización, tratamientos previos realizados para la misma condición, actividad sexual, experiencia del operador y preferencia de la paciente.(8)

Aho y cols,(21) describieron la historia natural de la enfermedad, encontrando una progresión a cáncer invasor en el 9% de sus casos y persistencia en 13%, con regresión espontánea en 78%. En nuestro estudio, las pacientes con manejo expectante referente a la remisión total de la lesión vario desde el 20% hasta el 100%, la persistencia se reporto en el 8% y no se reportaron progresiones.

Rome y Cols, (22) reportaron una remisión total de la lesión en el 25% en aquellas tratadas con vaporización y 46% en aquellas tratadas con 5-fluorouracilo, de acuerdo con nuestro estudio la vaporización presentó un porcentaje de remisión total de la lesión es de 62.2%, y las pacientes con 5 FU presentaron una tasa de remisión total del 70.2%.

Dodge y cols (7) notaron recurrencias en 33% y progresión a cáncer en 2%, en pacientes tratadas con 5FU En nuestro estudio no se reportaron recurrencias con ninguno de los tratamientos sin embargo la progresión se reporto desde el 7.6% hasta el 20%. de los casos

Se ha encontrado que la infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con persistencia. (24).

Los estudios de Bachtary y Van Der Graaf sugieren que la infección múltiple esta asociada con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (25). No está claro si esto es debido a la susceptibilidad del hospedero, la interacción entre los virus o la probabilidad de progresión independiente en cada tipo viral. Las variantes virales intratipo podrían ser otro factor de riesgo importante, pues diversos estudios sugieren que estas difieren biológicamente en su potencial oncogénico.(26,27)

## CONCLUSIONES

El control citocolposcópico de manera rutinaria es de vital importancia para la detección temprana de lesiones premalignas de vagina y por ende una mejor respuesta al tratamiento ofrecido al paciente.

Las pacientes con antecedente de patología cervical maligna o premaligna, incluidas las pacientes con antecedente de histerectomía, deben tener una vigilancia más estrecha por medio de control citocolposcópico con respecto al resto de la población

El porcentaje de detección de lesiones vaginales, posteriores al tratamiento, fue mayor por medio de la colposcopia con biopsia dirigida comparada con la citología. Por lo tanto, si bien la citología no debe de ser sustituida como método diagnóstico, debe complementarse siempre con una colposcopia realizada por un médico experimentado, mejorando de esta manera la detección temprana de la NIVA.

En nuestro estudio, no fue reportada ninguna recurrencia al año, con lo que concluimos que la paciente tratada y con dos controles citocolposcópico negativo posteriores al tratamiento tienen una adecuada respuesta, sin embargo considerando que las recurrencias pueden presentarse a más tiempo del estimado por este estudio, consideramos pertinente realizar al menos una colposcopia más a los 2 años del tratamiento, antes de poder egresar al primer nivel de atención.

	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR
DELIMITACIÓN DEL TEMA										
RECUPERACIÓN, REVISIÓN Y SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA										
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO										
AUTORIZACIÓN DEL PROTOCOLO										
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN										
ANÁLISIS DE RESULTADOS										
ESCRITURA DE TESIS E INFORMES										

## ANEXO 1. DEFINICIONES.

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

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

El esquema utilizado en la HGO3 aplicado a las pacientes fue 1 aplicación semanal, durante 10 semanas.

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

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

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

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

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

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

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

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

de contacto lo más cortante y delgados posible. La temperatura de contacto y el vapor sobrecalentado producido aseguran la esterilización del corte.

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

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

## ANEXO 2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

### DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LAS DIFERENTES CATEGORIAS DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL CON ESFEROLISIS, 5 FLUORACILO, Y MIXTO CON BASE A LA PERSISTENCIA, RECURRENCIA Y PROGRESIÓN.

Nombre: \_\_\_\_\_

NSS \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamiento realizado: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Comorbilidad asociada: \_\_\_\_\_

Historia de NIC o cáncer cervical concomitante \_\_\_\_\_

Tabaquismo \_\_\_\_\_

Irritación y traumatismo de Vagina \_\_\_\_\_

Histerectomía por NIC \_\_\_\_\_

Papanicolaou 1er control \_\_\_\_\_

Papanicolaou 2do control \_\_\_\_\_

Colposcopia 1er control \_\_\_\_\_

Colposcopia 2do control \_\_\_\_\_

Biopsia 1er control \_\_\_\_\_

Biopsia 2do control \_\_\_\_\_



## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. .Aguado Pérez R A, Ortiz de la Peña y Carranza A, Muñoz Cortez SB, Vargas Carriche C, Vargas Hernández VM. Neoplasia intraepitelial vaginal. diagnóstico y tratamiento. *Gamo* 2006 Jul-Ago; 5(4): 124-125.
2. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):458-67.
3. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jan; 176(1 Pt 1):93-9.
4. Benedet JL, Sanders BH. Carcinoma in situ of the vagina. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Mar 1;148(5):695-700.
5. Gallup DG, Morley GW. Carcinoma in situ of the vagina. A study and review. *Obstet Gynecol.* 1975 Sep;46(3):334-40.
6. Sugase M, Matsukura T. Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer.* 1997 Jul 29; 72 (3) :412-5.
7. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2001 Nov;83(2):363-9.
8. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1994 Nov; 84(5):741-5.
9. Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Oct;272(4):261-4.
10. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Am J Med.* 1997 May 5;102(5A):38-43.
11. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Aug;193(2):577-80.
12. Thuis YN, Campion M, Fox H, Hacker NF. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2000 May; 10(3) :223-227.

13. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Sep-Oct;15(5):898-902.
14. Campagnutta E, Parin A, De Piero G, Giorda G, Gallo A, Scarabelli C. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) with the carbon dioxide laser. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1999;26(2):127-30.
15. Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Fiorica JV, Cavanagh D. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1342-4.
16. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 106(1) :64-8.
17. Wu AY, Sherman ME, Rosenshein NB, Erozan YS. Pathologic evaluation of gynecologic specimens obtained with the cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA). *Gynecol Oncol*. 1992 Jan;44(1):28-32
18. Rader JS, Leake JF, Dillon MB, Rosenshein NB. Ultrasonic surgical aspiration in the treatment of vulvar disease *Obstet Gynecol*. 1991 Apr;77(4):573-6.
19. Miller BE. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration. *Gynecol Oncol*. 2002 Apr;85(1):114-8.
20. Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Bevers D, Im DD, Rosenshein NB. Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2000 Aug;78(2):235-41
21. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer*. 1991 Jul 1;68(1):195-7.
22. Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2000 Sep;10(5):382-390.
23. Yazigi I. R, Rodríguez A. T., Contreras M. L. Laser en el tratamiento de la neoplasia Intraepitelial de vagina. *Rev Chil Gynecol* 2006 71(6) :87-14
24. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, 2003: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med*. 348 (6): 518–27

25. Bachtiry B, Obermair A, Dreier B. 2002:Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer*. Nov 20.102(3):237-43•
26. Conrad-Stöppler MC, Ching K, Stöppler H, 1996:Natural variants of the HPV 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation. *J Virol*. 70: 6987–6993•.
27. Xi LF, Critchlow CW, Wheeler CM, Koutsky LA, Galloway DA, 1998: Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. *Cancer Res*. 58, 3839–3844