



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**“PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN
PACIENTES TRATADAS CON ASA DIATERMICA”**

TRABAJO DE INVESTIVACION CLÍNICA

**PRESENTA:
DRA. MARIANA NARANJO FRAGOSO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSÉ MANUEL CHONG RODRÍGUEZ**

JULIO 2019



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
CIUDAD INNOVADORA Y DE DERECHOS



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**“PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN
PACIENTES TRATADAS CON ASA DIATERMICA”**

TRABAJO DE INVESTIVACION CLÍNICA

**PRESENTA:
DRA. MARIANA NARANJO FRAGOSO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. JOSÉ MANUEL CHONG RODRÍGUEZ**

- 2020 -

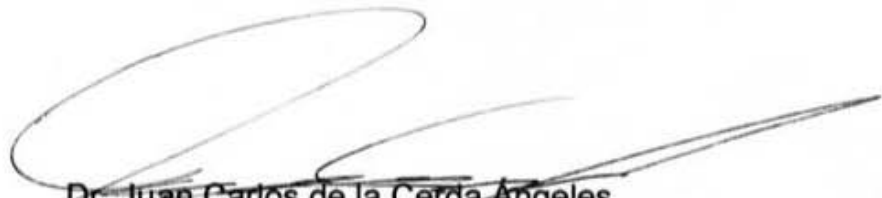
Persistencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes tratadas con
asa diatérmica



AUTOR

Dra. Mariana Naranjo Fragoso

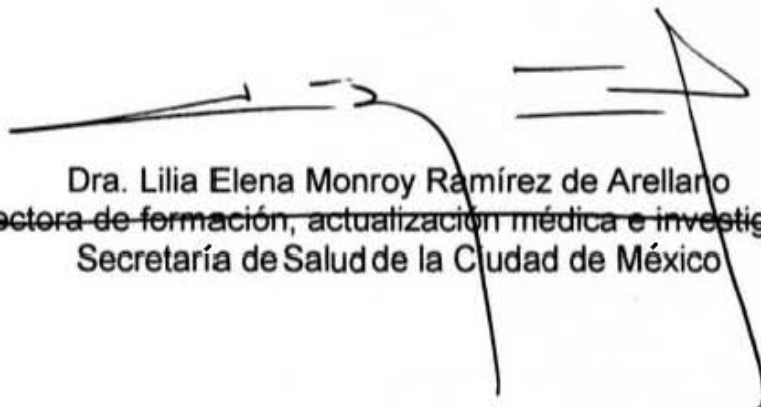
Vo.Bo



Dr. Juan Carlos de la Cerda Angeles

Profesor titular del curso de especialización en Ginecología y Obstetricia

Vo.Bo



Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano

~~Directora de formación, actualización médica e investigación~~

Secretaría de Salud de la Ciudad de México



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
ACTUALIZACIÓN MÉDICA E
INVESTIGACIÓN

Persistencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes tratadas con
asa diatérmica



AUTOR
Dra. Mariana Naranjo Fragoso

Vo.Bo



Dr. José Manuel Chong Rodríguez
Director de Tesis
Jefe de Servicio de Clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán

DEDICATORIA

A mis padres Rosa Hilda y Eduardo, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo, inculcaron en mi el sentido del deber, responsabilidad y valentía; por enseñarme que nada es imposible y a no rendirme jamás; que a lo largo del camino existen sacrificios que con el tiempo se vuelven recompensas, por ser mi fuerza en tiempos difíciles y mi lugar seguro en tiempos de calma, gracias por darme tanto amor en esta maravillosa y difícil experiencia.

A Ilan, quien ha sido mi compañero y amigo en este camino, por su apoyo permanente e impulso a continuar siempre hasta el final, gracias por el cariño y amor.

A toda mi familia porque con sus palabras de aliento y consejos, de una forma u otra siempre me acompañaron en mis sueños y metas, gracias por estar presentes.

A Dios, por ponerme en el lugar exacto, y con su bendición llenar siempre mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN

INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y MÉTODO	49
RESULTADOS	56
DISCUSIÓN	67
CONCLUSIONES	69
RECOMENDACIONES	70
BIBLIOGRAFÍA	71

RESUMEN

El presente estudio tiene por objetivo determinar la frecuencia de la persistencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes tratadas con asa diatérmica. Se realizó un estudio clínico transversal, descriptivo y retrospectivo, en pacientes atendidas en la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán, del 01 de Enero de 2008 al 21 de Diciembre de 2016.

Los datos obtenidos se registraron en cédulas de recolección de datos para su análisis a través de estadística descriptiva, para obtener frecuencias y medidas de tendencia central.

Se encontró que la persistencia de lesión intraepitelial de alto grado en el Hospital Materno infantil Inguarán es del 17.2%, con una media de 12.06 meses de aparición posterior a tratamiento. La edad promedio de detección de persistencia es de 33.95 años. El promedio de gestaciones fue de 2.35. La edad de inicio de vida sexual fue de 16.72 años de edad, y el número de parejas sexuales fue de 6.42 parejas. El estudio patológico reportó 61 % ó lesión en bordes quirúrgicos y 16% bordes no valorables por daño térmico. El 45% de las pacientes refirió tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales por 5 años o más estuvo presente en el 39%,

INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical sigue siendo uno de los cánceres del tracto reproductivo femenino más comunes en los países en desarrollo. En México ocupa el tercer lugar de los cánceres en mujeres, después del cáncer de mama y tiroides, con 7.5% de casos nuevos.

La lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG), es una anomalía de células escamosas asociada con el virus del papiloma humano (VPH). Las LIEAG abarcan los términos utilizados anteriormente de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) 2, NIC 3, displasia moderada y grave, y carcinoma in situ. (1, 2)

Aunque no todas las LIEAG progresarán a cáncer, se considera una lesión precancerosa y, por lo tanto, generalmente se trata de manera agresiva.

Las LIEAG se asocian con una infección persistente y un mayor riesgo de progresión a cáncer invasivo, especialmente si la infección persistente es un genotipo de alto riesgo (VPH 16 o 18). (2)

Una prueba de Papanicolaou (Pap) es el método inicial preferido de detección de neoplasia cervical. Se recomienda una colposcopia después de un diagnóstico de citología LIEAG. Alrededor del 60% de las mujeres con citología LIEAG tendrán al menos NIC 2 en la biopsia, y aproximadamente el 2% muestra cáncer invasivo, aunque este último es más probable en mujeres

mayores. Las mujeres mayores de 30 años tienen un riesgo del 8% a 5 años de cáncer cervical después de un diagnóstico de LIEAG. (1, 2)

El tratamiento preciso y estandarizado de LIEAG. se considera como el método más importante para prevenir el cáncer cervical. Actualmente, la conización es uno de los principales tratamientos para las lesiones precancerosas cervicales, que desempeña funciones tanto de diagnóstico como terapéuticas, ya que puede eliminar y aclarar la extensión de las lesiones cervicales. (3)

La persistencia de LIEAG varía del 5 al 34%, y hasta el 74% de los pacientes con NIC 2-3 tratados, presentan recurrencia en los primeros 6 meses. (1)

La recurrencia y la progresión son los problemas más preocupantes. La evidencia indica que la participación en el margen, el grado histopatológico, la afectación glandular, la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH), la edad, uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo y la inmunosupresión son factores predictivos asociados con la persistencia de la lesión.(3)

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH), es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) de alta incidencia mundial; desempeña un rol importante en la génesis de las lesiones pre-neoplásicas y del cáncer invasivo de cuello uterino. (4)

El virus del papiloma humano es el factor más importante para padecer cáncer cervicouterino. Su prevalencia en países con alta incidencia de cáncer cervicouterino varía de 10 a 20%, mientras que en países con baja incidencia es de 5 a 10%. (5)

La relación entre cáncer cervicouterino y aislamiento de los diferentes genotipos del VPH es: 16 y 18 (70.7%), 45 (6.7%), 31 (2.9%), 33 (2.6%), 52 (2.3%), 58 (2.2%), 35 (1.4%), 59 (1.3%), 56 (1.2%) y 51 (1%). (5, 6)

Además del Cáncer Cérvico-Uterino (CCU), el VPH, también produce cáncer de vagina, vulva, ano, pene y orofaríngeo; enfermedades benignas como las verrugas, condilomas genitales y patología de las vías aéreas superiores como la Papilomatosis respiratoria recurrente. (4)

En países en vías de desarrollo es muy frecuente, y afecta sobre todo a mujeres jóvenes en edad fértil. La alta incidencia de esta infección está directamente relacionada al inicio precoz de relaciones sexuales, actividad

sexual frecuente en adolescencia y en adultos jóvenes; así como también al gran número de compañeros sexuales. (4)

A nivel mundial el VPH 16 y 18 son los responsables del 70% de todos los cánceres de cuello uterino; y entre 41% y 67% en lesiones cervicales de alto grado y hasta el 32% en lesiones cervicales de bajo grado. (7, 5, 4)

En mujeres con citología normal la prevalencia es del 10.2% a nivel global, 22.4% en África, 13% en América, 8.2% en Europa y 7.9% en Asia. El VPH en América Latina y el Caribe según un meta análisis publicado muestra que el 82.5% de las NIC grado 2 y 3, y el 89% de los cánceres de cuello uterino fueron positivos para HPV, con una proporción atribuible a HPV 16/18 similar a la comunicada mundialmente. Estas cifras son preocupantes y demuestran que esta infección constituye un grave problema de salud pública. (4)

En México, con respecto a la prevalencia del tipo del VPH por grado de lesión, se realizó un estudio en pacientes de clínicas que atienden displasias en diferentes estados de la República Mexicana, en el que se incluyeron 2,956 muestras, identificándose el VPH en 1,986, lo cual representó el 67.1%. (8)

La prevalencia del VPH con base en la clasificación de las pacientes en el momento de incluirlas en el estudio fue:

- Citología normal: se encontró VPH en 344 de 1,020 muestras (33.8%);
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado: se identificó VPH en 720 de 931 muestras (77.3%)

- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado: se observó VPH en 445 de 481 muestras (92.4%)
 - Cáncer cervicouterino: se registró VPH en 477 de 524 muestras (91.2%).
- (8)

Otro estudio que es importante mencionar es el referente al análisis de la prevalencia por tipo específico de VPH y de VPH con coinfección, realizado en 902 mujeres mexicanas clasificadas en tres grupos: sin lesiones del cuello uterino (controles), con lesiones premalignas y un tercer grupo con cáncer cervicouterino. Los resultados mostraron la presencia de infección por VPH en el 12.4% en el grupo de control, en el 46.0% de las muestras de NIC grado 1 y en el 100% de las muestras de NIC grado 3 y de cáncer cervicouterino. El VPH-16 fue el genotipo más prevalente y se detectó en todos los grupos. (Figura 1)

(8)

Tabla 1 Prevalencia de VPH oncogénico por tipo de lesión en mujeres mexicanas

Clasificación	Tipo de VPH	%
Citología normal	VPH-16	6.2
	VPH-59	5.4
	VPH-18	2.6
	VPH-31	1.8
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LGSIL)	VPH-16	22.1
	VPH-18	6.9
	VPH-31	6.7
	VPH-52	3.8
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HGSIL)	VPH-16	44.3
	VPH-31	7.7
	VPH-52	4.8
	VPH-18	4.6
Cáncer cervicouterino	VPH-16	57
	VPH-18	6.9
	VPH-31	4.6
	VPH-45	3.8

Fuente: Salcedo et al.⁴.

Figura 1

La prevalencia del VPH tiene dos picos de incidencia:

- De 20 a 25 años (20-30%)
- Después de los 60 años (5%).

En América Latina y el Caribe la prevalencia de VPH es de 15% y la mortalidad por cáncer cervicouterino de 11%.

Se calcula que la prevalencia del VPH es de 15-20% cuando se determina por citología; sin embargo, cuando se analiza en cohortes de mujeres jóvenes mediante PCR la prevalencia se incrementa a 46%. (5)

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con cifras que alcanzan 266,000 fallecimientos de mujeres cada año,

los cuales sucede en su mayoría en países de ingresos bajos y medios. Es el segundo en frecuencia de los cánceres ginecológicos y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en mujeres que viven en países en vías de industrialización. Hasta el 86% de los casos y el 88% de las muertes ocurren en estos países. En América Latina, los países más afectados son Nicaragua, Honduras, El Salvador y Bolivia, con tasas de incidencia superiores a 35 por 100,000 habitantes. (8, 9)

En México, el cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar entre las neoplasias en la mujer, y el segundo lugar de los cánceres ginecológicos, constituye uno de los principales problemas de salud pública, con una incidencia del 15.5% y una mortalidad del 12.8%.

Al interior del país se observa una disparidad en las tasas de mortalidad, donde la población de la región norte es la menos afectada, con tasas que van de 5.3 a 7.9, en tanto que la región central registra tasas de 10.8 a 12.6 y la región sur es la que destaca, con tasas hasta de 15.4 a 17.5. Estas cifras muestran un panorama epidemiológico que refleja diferencias importantes que pueden tener su explicación en factores socioculturales como el analfabetismo, la natalidad y accesibilidad a los servicios de salud. (8)

En el norte del país se identificaron con mayor frecuencia los serotipos 16, 58, 18 y 33 del VPH, mientras que en la región central se registraron los tipos 16, 18, 45 y 58 del VPH. En la región sur se observó la presencia de los tipos 16, 18, 31 y 58 del VPH. Estos hallazgos son de enorme relevancia puesto que

permitirán diseñar políticas de prevención específicas para cada grupo poblacional, especialmente con el desarrollo de vacunas. Los dos serotipos oncogénicos más comunes son el 16 y 18, que causan casi 70% de todos los cánceres cervicouterinos. (8)

Etiología

Se han identificado y secuenciado por completo más de 200 tipos diferentes de VPH, y al menos otros 50 a 100 tipos putativos se han caracterizado parcialmente. Al menos 30 tipos son responsables de infecciones ano-genitales. A los tipos de VPH se les asignan designaciones numéricas una vez que la secuencia de ADN se ha establecido, y que en una comparación con tipos previamente conocidos se haya encontrado menos del 90% de identificación en la secuencia en los genes L1, E6 y E7 del virus. Un aislamiento con más del 90% de similitud con un tipo conocido de VPH se clasifica como un subtipo. (9, 10)

Todos los tipos de VPH son epiteliotropos, y se requiere un epitelio escamoso totalmente diferenciado para que se complete el ciclo vital del VPH. El VPH infecta los queratinocitos, la célula predominante de las superficies epiteliales. Se cree que solo se infectan los queratinocitos basales o indiferenciados. El ciclo de replicación viral se completa cuando el queratinocito experimenta el proceso de la diferenciación. El virus se ensambla en el núcleo de los queratinocitos mas diferenciados. (8,9)

La infección por VPH de los genitales humanos produce una variedad de estados clínicos incluyendo la infección asintomática, las verrugas genitales, las alteraciones citológicas del cuello uterino y el carcinoma cervical invasor. (10)

Los diferentes tipos de VPH pueden subdividirse en tres categorías, en función de si el tipo de VPH puede o no encontrarse en especímenes de carcinoma:

- Alto riesgo (VPH-AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73 y 82. VPH 16 y 18 son los genotipos más frecuentemente encontrados en lesiones displasias de grado bajo y alto en el cuello uterino, incluyendo cáncer invasivo. Otras lesiones malignas asociadas con el VPH incluyen el cáncer de vulva, cáncer vaginal y cáncer anal. El VPH 16 causa más del 50% de estos cánceres del tracto genital no cervicales.
- Probablemente carcinógenos: 26, 53, y 66.
- Bajo riesgo (VPH-BR): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84, y CP6108. VPH 6 y 11 se asocian con lesiones benignas hiperproliferativas (verrugas genitales o condilomas acuminados), y también producen lesiones cervicales displasias de bajo riesgo. (4, 6, 10)

Los genotipos del VPH de mayor prevalencia en muestras de lesiones de alto grado y carcinoma epidermoide encontrados en pacientes de América Latina son similares a los identificados en Estados Unidos y Europa, estos son 16, 31 y 58, y el 18.

En 1997 se describieron por primera vez los serotipos más frecuentes en una población mexicana: (5, 6)

- 16 (13.7%)
- 53 (13.7%)
- 31 (11.3%)
- 18 (8.3%)

La infección por virus del papiloma humano suele contraerse poco tiempo después del inicio de la vida sexual activa. En estudios recientes, la incidencia acumulada de infección por virus del papiloma humano de cualquier tipo en mujeres de 18 a 25 años es de 28.5% en el primer año después de iniciar la vida sexual y se incrementa incluso a 50% después de 3 años. La prevalencia de esta infección también se incrementa por el número de parejas sexuales en mujeres de este grupo de edad, con 22.3% en las que solo han tenido una pareja sexual, y 31.5% para quienes han tenido tres parejas. El pico máximo de la infección sucede entre los 20 y 24 años; 90% de las infecciones por virus del papiloma humano suelen remitir después de dos años. (6, 11)

La prevalencia de por vida de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) es superior al 70% para las mujeres sexualmente activas. Aproximadamente el 90% de todas las infecciones son eliminadas espontáneamente por el sistema inmunológico dentro de los 2 años; sin embargo, el 10-20% de las infecciones persiste y causa carcinogénesis. Las

infecciones persistentes con VPH de alto riesgo desempeñan un papel etiológico central en el desarrollo de NIC y cáncer invasor.

La LIEAG (NIC 2 y 3) puede progresar a cáncer cervical sin el tratamiento adecuado. Las escisiones cervicales, como la conización con cuchilla fría y el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa, no son solo procedimientos de diagnóstico, sino también tratamientos adecuados para la lesión intraepitelial de alto grado. Sin embargo, la enfermedad puede reaparecer ocasionalmente, incluso cuando la lesión cervical se elimina con éxito. Las mujeres con infecciones por VPH de alto riesgo persistentes tienen un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad, que puede progresar a cáncer cervical.

(11)

Ciclo de vida viral

El VPH principalmente penetra al huésped por abrasiones el epitelio estratificado plano, donde inicia su ciclo infectando a las células poco diferenciadas del epitelio y allí comienza la transcripción de sus genes. Las vías de transmisión pueden ser: por contacto sexual, por sangre, por vía perinatal, por infección vertical. (4)

El VPH es un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble hebra icosaédrica y sin envoltura de aproximadamente 55 nm de diámetro. En su genoma posee 8000 pares de bases de longitud, todos los virus del papiloma

humano comparten una organización genómica similar; está dividido en tres regiones: una región reguladora no codificada, denominada región larga control (LCR), una región tempranas (E) que consta de ocho regiones de lectura abierta, y una región que contiene genes de expresión tardía (L) encargadas de regular la síntesis proteica. (4,7)

Las cinco proteínas tempranas (E1, E2, E5, E6 y E7) son necesarias para la replicación viral y/o la transformación celular. La traslación de las transcripciones de las L1 y L2 estructurales tardías y de la copia de la unión E1^E4, se limitan al epitelio diferenciado, donde sucede el ensamblaje viral. (4, 7, 10)

La proteína de 55 kDa L1 comprende la mayoría de la envoltura del virus. La proteína de 77 kDa L2 se conoce como la proteína de la cápside menor porque contribuye en un menor porcentaje a la masa de la cápside que la proteína L1. (10)

La región reguladora proximal, también llamada la región larga de control, se localiza entre el final de L1 y el comienzo de E6 y no codifica proteínas del VPH. Contiene el promotor precoz (p97 para el VPH 16) y secuencias enriquecedoras necesarias para la transcripción, así como el origen de la replicación. (9, 10)

El VPH infecta solo las células epiteliales y depende de la vía de diferenciación de las células epiteliales para completar su ciclo de vida. El virus infecta las células en la capa basal del epitelio, probablemente a través de microabrasiones en la superficie epitelial. Aprovecha la extensión lateral de las células basales que acompañan a la cicatrización de heridas para obtener la entrada a la célula. La internalización infecciosa lleva varias horas, después de lo cual el ADN viral se libera de la cápside y se transporta al núcleo como material genético libre. (9)

La expresión génica temprana está estrechamente controlada en las células epiteliales basales con una amplificación sustancial del ADN viral. La replicación ocurre solo en células suprabasales, que se diferencian y están destinadas a la madurez y la senescencia, y por lo tanto no expresan naturalmente la maquinaria replicativa de la que depende el virus para sobrevivir. (9)

El ciclo de vida del virus del papiloma dura de 2 a 3 semanas, el tiempo necesario para que una célula cervical migre desde la capa basal a la mayoría de las capas superficiales del epitelio, madure, sufra senescencia y muera. (Figura 2) (9)

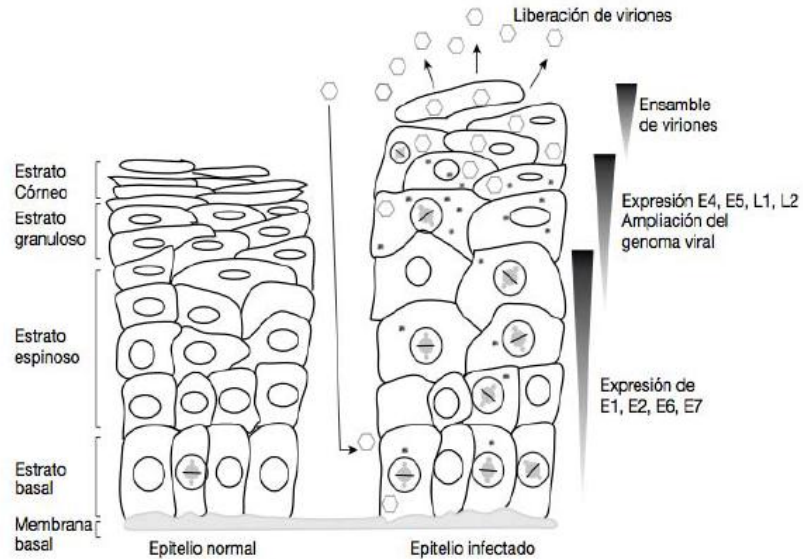


Figura 2

Para completar el ciclo de vida infeccioso del virus, la célula debe someterse a una diferenciación terminal, un requisito previo esencial para el ensamblaje y la liberación del virión. El queratinocito es el hospedador del VPH, y el ciclo de infección se encuentra relacionado a la diferenciación del mismo. El virus penetra las células supra basales del epitelio cervical, y produce por transcripción los inmuno-genes que le permiten alterar el sistema inmune de vigilancia del hospedador, con lo que se inicia el proceso de la infección. (9, 4)

Hay dos ciclos para la replicación viral; uno es la infección lítica en la que el virus llega a las células parabasales con mucha capacidad de replicación, se introduce en el citoplasma y posteriormente en el núcleo; y la infección lisogénica aquí se ve afectado directamente el genoma celular. Al alcanzar el

núcleo celular el virus se integra al genoma de la célula huésped, primordialmente con los segmentos E6 Y E7. (4)

E6 y E7 son las principales oncoproteínas del VPH, y la expresión de las dos juntas immortaliza de forma óptima a los queratinocitos. La proteína E7 sola puede inducir la inmortalidad. Sin embargo, la E6 sola puede inhibir la diferenciación.

E6 y E7 son las únicas dos proteínas del VPH cuya expresión se mantiene constantemente en los carcinomas cervicales. La expresión de la proteína E6 permite que la célula infectada sea insensible a las señales anticrecimiento y que escape de la apoptosis. La proteína E6 del VPH se une a una proteína celular, la proteína asociada a la E6 (E6-AP). El complejo E6 y E6-AP se asocia con el supresor de tumores celular p53, produciendo una degradación del p53 dependiente de la ubiquitina. La proteína p53 normalmente activa la expresión de los genes implicados en el freno del ciclo celular y/o en la apoptosis. Los niveles de p53 aumentan en respuesta al daño del ADN o al estrés celular, produciendo un aumento en la expresión de genes diana como el inhibidor de la cinasa p21 dependiente de la ciclina. La consecuencia es la detención del ciclo celular en la interfase G1/S a través de la inhibición de la actividad de la cinasa asociada a la ciclina. Si el daño es muy extenso, el p53 manda una señal a las células para que sufran apoptosis. Por lo tanto, la pérdida de la función del p53 por interacción con la E6 produce un fallo en el freno del crecimiento en el punto de control G1/S y la pérdida de señalización de la apoptosis. (9, 10, 12, 26)

La expresión de la proteína E7 produce la insensibilidad a las señales anticrecimiento y la inmortalización de los queratinocitos. Este efecto está mediado por interacciones con la proteína supresora del retinoblastoma (pRb), así como con las proteínas p107 y p130. Los miembros de la familia pRb ejercen su función supresora del crecimiento formando un complejo con un grupo de factores de transcripción, a los que se denomina colectivamente E2F, resultando en la represión de la transcripción de los promotores que contienen los sitios de unión de E2F. (9, 10, 12)

En las células normales, la pRb es hipofosforilada en la G1 precoz y se fosforila por las cinasas dependientes de ciclina antes de entrar en la fase S. La señalización de los factores de crecimiento en las células normales conduce a la síntesis y a la activación de complejos ciclina/cdk que fosforilan la pRb, conduciendo a la entrada en la fase S. La inhibición de estos complejos por las cinasas inhibitorias dependientes de ciclina las hace incapaces de fosforilar la pRb, dando lugar a un paro del ciclo celular. La formación del complejo E7-pRb desestabiliza el complejo pRb-E2F y libera el factor de transcripción E2F en ausencia de cualquier señalización de factores de crecimiento, enviando a las células a la fase S. (9, 10)

La proteína reguladora E2 está implicada tanto en la replicación viral como en la regulación transcripcional de los genes virales precoces. E2 se une como un dímero al lugar de unión para E2 de la secuencia de ADN.

La unión de E2 al sitio adyacente al de inicio de la transcripción del promotor p97 reprime la expresión de los oncogenes E6 y E7 interfiriendo con la unión de los factores de transcripción celular. (10, 12)

La proteína E5, contribuye potencialmente a la proliferación celular descontrolada. Esta es la única proteína de membrana viral codificada. Su expresión produce altos niveles activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y así tal vez contribuya a la autosuficiencia en las señales de crecimiento. (9, 10)

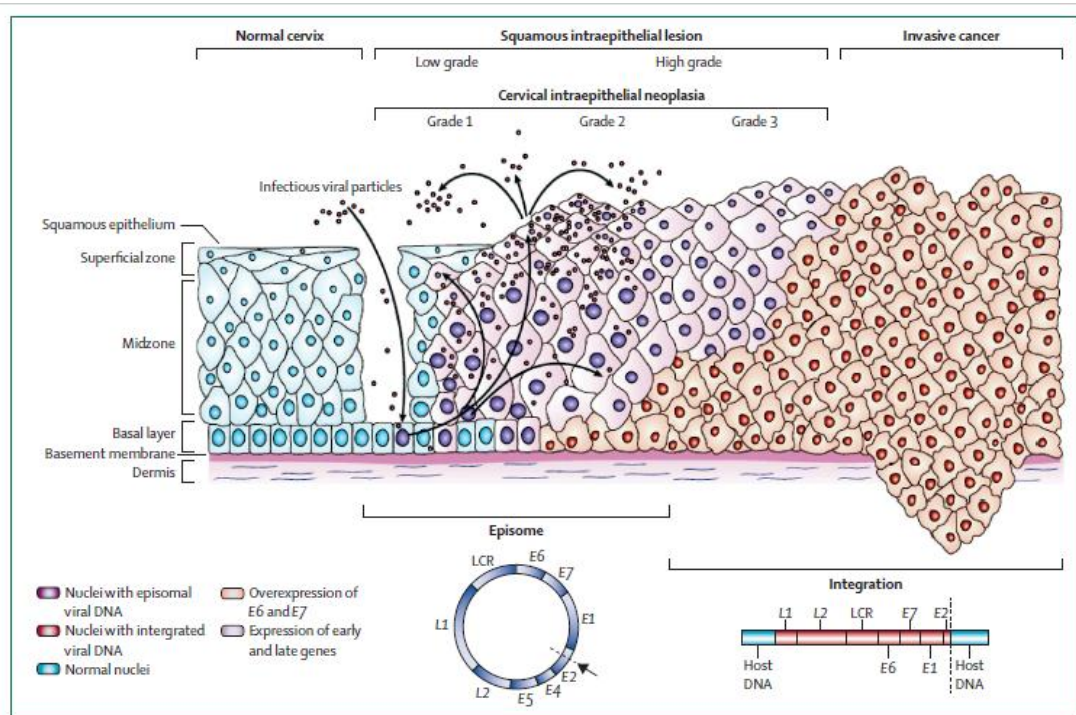


Figura 3

La infección por el VPH es extremadamente frecuente, aunque solo un pequeño porcentaje de las infecciones produce cáncer, y los cánceres se suelen desarrollar muchos años después de la infección por el VPH. Aunque la infección por el VPH juega un papel importante en el cáncer, otras alteraciones genéticas de la célula son necesarias para que aparezca el cáncer. (10)

De forma temprana en la infección por el VPH, el genoma del VPH se presenta como copias circulares extracromosómicas. Sin embargo, tras un periodo de tiempo, cuya duración no se ha establecido, este genoma viral puede insertarse en el ADN de los cromosomas de la célula huésped. Este proceso se llama integración y es un suceso terminal para el ciclo vital del VPH. (10)

El proceso de integración se ha correlacionado con la transición de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado.

La integración del ADN se correlaciona con inestabilidad genómica, un peor pronóstico y resistencia al tratamiento. (9, 10)

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo estudiados están: promiscuidad, inicio temprano de relaciones sexuales, el embarazo precoz por la inmadurez de las células del cuello, la multiparidad, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, deficiencias nutricionales; factores genéticos como el déficit de alfa 1 antitripsina tendrían efecto protector sobre el epitelio del cérvix (4)

La mayoría de las mujeres infectadas con el VPH de alto riesgo nunca desarrollaran complicaciones infecciosas graves. Por lo tanto, debe haber otros factores que predispongan a ciertas mujeres a la displasia cervical relacionada con el VPH. (10)

Se cree que el hábito de fumar cigarrillos es un factor que contribuye a los tumores cervicales malignos. El humo del tabaco contiene y libera numerosos componentes químicos, muchos de los cuales son cancerígenos conocidos. Algunos de estos componentes pueden encontrarse en el moco cervical de fumadoras, tal vez liberado al cuello uterino a través del torrente sanguíneo. (10)

Los anticonceptivos orales (ACO) se han estudiado como factor de riesgo para el cáncer cervical. Un gran número de estudios a lo largo de los años han demostrado asociaciones inconsistentes con el cáncer cervical. Es difícil separar la influencia de los hábitos sexuales de las usuarias de ACO del uso del ACO por sí mismo. Sin embargo, las revisiones recientes de la literatura han sugerido que el uso de ACO durante más de 5 años es un factor de riesgo moderado para el cáncer cervical. (10)

La multiparidad también ha demostrado ser un factor de riesgo. Sus posibles mecanismos son el trauma cervical y la conservación de la zona de transformación del cuello uterino. (10)

La infección causada por *Chlamydia trachomatis* se ha asociado muchas veces con la neoplasia cervical y el cáncer invasivo. El antecedente de infección por *C. trachomatis* fue un factor de riesgo significativo para la persistencia del VPH. (10)

Las verrugas genitales recurren con mayor frecuencia en individuos inmunodeprimidos. Estos individuos también tienen una mayor incidencia de cáncer cervical, carcinomas epidermoides en la cara relacionados con el VPH y una mayor incidencia de carcinoma anal. (10)

Durante la pubertad y el embarazo, la zona del ectocérvix se amplía, lo cual facilita la exposición al VPH y, por tanto, la infección. Esta situación explica por qué el inicio de la vida sexual activa y el primer embarazo a edades tempranas, así como la multiparidad, son de los factores de riesgo más fuertemente asociados al desarrollo de cáncer cervicouterino, además del hecho de tener múltiples parejas que a su vez tienen parejas con múltiples parejas. A este respecto, se encontraron en la población mexicana como factores de riesgo asociados a neoplasia intraepitelial grado 3 y cáncer cervicouterino los siguientes: edad ≥ 18 años, > 6 embarazos y ≥ 3 partos. (8)

Formas clínicas

El riesgo de infección por virus del papiloma humano se inicia al comienzo de la vida sexual activa. Se estima que más del 50% de las mujeres se infectará con

uno o más de los genotipos de virus del papiloma humano sexualmente transmitidos a lo largo de su vida.

La forma clínica de la infección es variable y puede ir desde estados asintomáticos con resolución espontánea hasta la presentación de cáncer cervicouterino invasivo que puede llevar a la muerte (2, 13)

Aproximadamente en 80% de los casos el huésped eliminará la infección y en 20% la infección persistirá en fase latente, incluso por muchos años. (13)

Las formas clínicas suelen ser benignas, mientras que las subclínicas pueden ser lesiones con potencial a evolucionar a enfermedad maligna. Las lesiones iniciales clínicas que producen se conocen como verruga genital o condiloma acuminado, que aparecen como papilas individuales o en grupos, planos o elevados y pueden surgir semanas o meses posteriores a una relación sexual. La infección latente se relaciona con el ADN del VPH en el tejido que no tiene anomalías clínicas e histológicas. (5, 13)

Aproximadamente 70% de las mujeres con infecciones por VPH se tornan negativas por determinación del ADN del VPH en un año, hasta 91% en dos años y 10% de las mujeres infectadas padecerán infecciones persistentes, lo que dependerá de la respuesta inmunitaria del aparato genital femenino como parte integral de la respuesta sistémica y de otros factores, como los genéticos, ambientales, nutricionales e incluso culturales. (13)

La infección persistente por VPH oncogénicos es el primer requisito para la carcinogénesis cervical, aunque en ocasiones se han identificado otros cofactores (ambientales o congénitos) capaces de modular la persistencia de la infección y la progresión de la infección a neoplasia. (13)

Los cofactores más importantes son mujeres que han estado expuestas a uso prolongado de anticonceptivos orales, que iniciaron actividad sexual a edad temprana, multiparidad, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo y factores nutricionales, como la deficiencia de antioxidantes, folatos, vitamina A, C y E. (13)

En la actualidad se sabe que la simple modificación de la dieta, mantener un peso corporal óptimo y actividad física regular puede prevenir, incluso, 30% de los cánceres y con la sola modificación de la dieta a mayor ingestión de vegetales y frutas puede prevenirse en 20%. La identificación y modificación de cofactores son de suma importancia porque al modificarlos disminuyen la persistencia de la infección y evolución de la infección por VPH a neoplasia. (13)

La evolución de la infección depende, principalmente, del tipo de VPH, de la edad al momento del contagio y estado inmunitario de la mujer; por tanto, las mujeres menores de 35 años son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus de bajo riesgo oncogénico, que en la mayoría de los casos desaparece espontáneamente, mientras que en las mujeres mayores de 35 años es común la persistencia de la lesión, con cambios clínicos y morfológicos, y mayor riesgo de evolución de la neoplasia. (13)

Lesiones premalignas

Las lesiones pre-invasoras involucran un grupo de términos que hacen referencia a una serie de alteraciones citológicas, histológicas y/o colposcópicas del epitelio que se localizan en la parte superior o superficial de la membrana basal. En este término se incluyen a la infección por VPH, a la neoplasia intraepitelial leve, moderada o severa de cérvix, vulva o vagina y al carcinoma in situ. (14)

- Células escamosas atípicas (ASC): Aunque a menudo se considera incorrectamente un diagnóstico de exclusión, las células ASC indican hallazgos citológicos sugestivos, pero no diagnósticos, de una lesión intraepitelial escamosa. El Sistema Bethesda de 2001 clasifica aún más las ASC en dos categorías: el ASC de importancia indeterminada (ASC-US) y las ASC que no se pueden excluir la LIEAG (ASC-H). Aproximadamente el 39% de las LIEAG ocurre entre las mujeres que presentan ASC-US. (15)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado: Aproximadamente el 2% de la citología cervical anormal revela LIEBG, por lo que este diagnóstico es el segundo informe de citología anormal más común. La NIC confirmada por biopsia es común en el contexto de la LIEBG, donde se encuentra que la mayoría de las mujeres (aproximadamente el 70%) tienen NIC 1. La mayoría de las mujeres que tienen LIEBG darán positivo al VPH. (14,15)
Se caracteriza por un agrandamiento nuclear más de 3 veces el tamaño normal, hiper cromasia variable y otros cambios nucleares, y cambios

coilocíticos que consisten en cavitación perinuclear y borde denso periférico de citoplasma. No todas las células LIEBG mostrarán todas las características, pero las células con coilocitosis deben mostrar al menos algunas alteraciones nucleares para poder clasificarse como LIEBG. (14,15,16)

- Lesiones intraepitelial escamosa de alto grado: Las células LIEGA suelen ser más pequeñas y menos maduras, y pueden aparecer solas o en agregados. La proporción entre núcleo y citoplasma es mayor que en la LIEBG, y se observan hiper cromasia nuclear y membranas nucleares irregulares. El citoplasma a menudo es escaso pero puede variar entre tener un aspecto de encaje y estar denso y queratinizado. El carcinoma epidermoide puede ser difícil de separar de la LIEAG en los especímenes de citología, pero muestra además una o varias de las siguientes características: diátesis tumoral en el fondo, células pleomorfas, patrón irregular de cromatina al aclarado y nucléolos prominentes. (14, 16)

Terminología en citología cervical: el sistema Bethesda

El cribado con citología cervical representa uno de los mayores éxitos en el control y la prevención del cáncer. El Dr. George Papanicolaou, un endocrinólogo de la reproducción que trabajaba con el Dr. Herbert Traut, un ginecólogo, suele ser acreedor del desarrollo de la técnica de evaluar el material celular de muestras de vagina. El Dr. J. Ernest Ayre, un ginecólogo canadiense, introdujo el muestreo directo del cuello uterino usando la espátula

de madera. Papanicolaou trabajó junto con el Dr. Charles Cameron, el primer director médico y científico de la American Cancer Society, para fomentar el cribado del cáncer cervical en EE. UU. (16)

Se usaron muchas terminologías distintas de descripción durante los primeros 40 años. Papanicolaou desarrolló un sistema de informe compuesto de cinco clases; cada clase específica indicaba un nivel de preocupación sobre la presencia de células cancerosas; los frotis de clase 1 eran negativos para el cáncer, y los de clase 5 eran considerados positivos. (16)

Reagan animó al uso del término displasia para designar los cambios precancerosos; los procesos displásicos luego se dividieron según el grado de alteración y tipo celular. (16)

Richart introdujo la terminología de la neoplasia intraepitelial cervical en los años sesenta para fomentar el concepto de continuidad de las lesiones precancerosas. Tanto la terminología de la displasia como la de la NIC se aplicaron en un principio a los procesos histopatológicos del cuello uterino, pero luego también se usaron para describir procesos citológicos. (16)

El sistema de Bethesda para informar de los resultados de la citología cervical se reconoce en la actualidad como el sistema de informe más frecuente en citología cervical en EE. UU. y muchos otros países. Se desarrolló para proporcionar un sistema de terminología uniforme que condujera a unas guías

claras de tratamiento para el cuidado del paciente. Una de las muchas innovaciones fue la sustitución de los términos precancerosos previos por dos niveles de lesión intraepitelial epidermoide: bajo grado y alto grado (Figura 4). Se uso el termino lesión intraepitelial (LIE) porque muchas de estas lesiones regresan, la progresión hacia el carcinoma invasivo no puede predecirse y LIE puede usarse para las lesiones epidermoides en cualquier lugar del tracto genital inferior. (16)

NOMENCLATURA	TERMINOLOGIA CITOLOGICA/HISTOLOGICA				
REGAN (OMS) 1979		Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa	Carcinoma in situ
RICHART 1993	Infección por VPH	NIC 1	NIC 2	NIC 3	
SITEMA BETHESDA 2001	Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado	Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado			

Figura 4

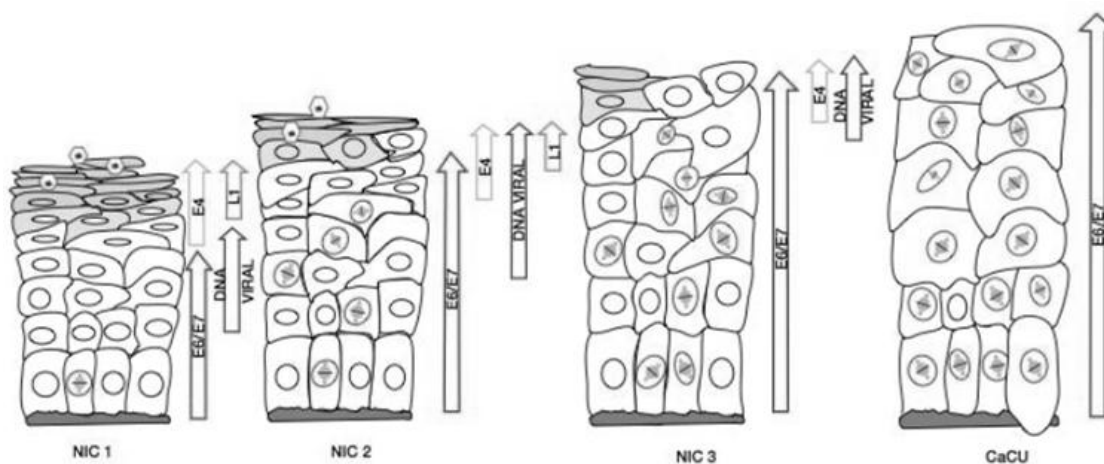


Figura 5. Evolución de las lesiones intraepiteliales cervicales hacia cáncer.

Diagnóstico del VPH

El diagnóstico oportuno se utiliza como único vehículo para realizar un tratamiento de inmediato, y así mismo disminuir la mortalidad. Además tiene por objeto conocer la morbilidad de la infección y patologías asociadas al virus con el fin de tener un diagnóstico definitivo brindando una mejor calidad de vida.

Los estudios más utilizados para el diagnóstico son la citología cérvicovaginal como tamizaje, la colposcopia, la histopatología y las pruebas moleculares para detectar ADN del virus. Pueden considerarse pruebas complementarias entre sí, ya que forman parte del protocolo de estudio de las mujeres con lesiones cervicales (4, 17, 27)

Los métodos de tamizaje para la detección oportuna de cáncer del cuello uterino son la citología cervical y visualización directa con ácido acético (sólo cuando no se cuente con infraestructura para realizar la citología cervical). Las pruebas biomoleculares como Captura de Híbridos y PCR, pueden ser utilizadas como complemento de la citología.

El personal de salud de primer contacto (médicos, enfermeras y técnicos capacitados) ofrecerá a toda mujer entre 25 a 64 años de edad, la prueba de detección del cáncer cérvico-uterino y se le realizará a quien la solicite independientemente de su edad.

En mujeres con 2 citologías anuales consecutivas con resultado negativo a LIE o cáncer, se realizará la detección cada 3 años.

A las mujeres con resultado citológico de LIE o cáncer, se les informará que el resultado no es concluyente y que requieren el diagnóstico confirmatorio. Estas pacientes serán enviadas a una clínica de colposcopia.

El resultado citológico se reportará de acuerdo con el Sistema de Clasificación Bethesda. (Figura 6) (7, 17)

SISTEMA BETHESDA 2001	
I. Calidad de la muestra:	
A.- Adecuada	B.- Inadecuada
1.- Presencia de células de la zona de transformación 2.- Ausencia de células de la zona de transformación 3.- 50-75% de hemorragia, inflamación, necrosis y/o artificios	1.- Por artificios, inflamación, hemorragia y/o necrosis en más del 75% del extendido 2.- Información clínica insuficiente 3.- Laminillas rotas o mal identificadas, otros
II. Interpretación/ Resultados	
A.- Negativo para lesión intraepitelial y/o maligno 1.- Organismos: a.- <i>Trichomonas Vaginalis</i> b.- Micro-organismos micóticos, morfológicamente compatibles con <i>Cándida</i> c.- Cambio en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana d.- Micro-organismos morfológicamente compatibles con <i>Actinomyces sp.</i> e.- Cambios celulares compatibles con infección por Virus del Herpes Simple 2.- Cambios celulares reactivos asociados a: a.- Inflamación (incluye reparación atípica) b.- Radioterapia c.- Dispositivo intrauterino d.- Células glandulares posthisterectomía e.- Atrofia B.- Anormalidades en epitelio plano-escamoso 1.- células escamosas atípicas en el epitelio plano (ASC) 1.1 Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) 1.2 Células escamosas atípicas, no se puede descartar lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) 2.- Lesión intraepitelial de bajo grado (VPH, displasia leve, NIC 1) 3.- Lesión intraepitelial de alto grado (displasia moderada, displasia severa, carcinoma <i>in situ</i> , NIC2, NIC3) 4.- Carcinoma epidermoide C.- Anormalidades en epitelio glandular 1.- Células glandulares endocervicales atípicas (AGC) 2.- Células glandulares endometriales atípicas 3.- Células glandulares atípicas 4.- Adenocarcinoma <i>in situ</i> 5.- Adenocarcinoma D.- Otro 1.- Presencia de células endometriales (no atípicas) en mujeres de 40 años o mayores.	
NOM-014-SSA2-1994	

Figura 6

El diagnóstico presuncional de LIE se puede establecer por citología o colposcopia de cuello uterino y el de cáncer invasor por examen clínico, además de los anteriores. (7, 17)

El diagnóstico definitivo se establece únicamente por examen histopatológico.

(17)

Las pacientes a quienes se les realizó citología cervical, cuyo resultado es LEIBG (infección por VPH, displasia leve o NIC 1); LEIAG (displasia moderada y grave o NIC 2 y 3) o cáncer deben enviarse a una clínica de colposcopia, para realizar estudio colposcópico.

Si el resultado de la citología es LEIBG, la colposcopia es satisfactoria y sin evidencia de LEIBG, se realizará control citológico en un año.

Si la biopsia dirigida es reportada como LEIBG se podrá dar tratamiento conservador: criocirugía, electrocirugía o laserterapia, o se podrá mantener a la paciente en vigilancia en la clínica de colposcopia, con colposcopia y estudio citológico cada seis meses, durante 24 meses. (17)

Si la biopsia dirigida es reportada como LEIAG se realizará tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia). En las mujeres posmenopáusicas, dependiendo de las condiciones anatómicas del cérvix, se realizará tratamiento conservador en la clínica de colposcopia o tratamiento quirúrgico (histerectomía extrafascial) en el servicio que corresponda. (17, 18)

Si la citología reporta LEIAG y la colposcopia es satisfactoria con evidencia de lesión, se realizará biopsia dirigida. (17)

Si la biopsia dirigida es reportada como LEIBG, se dará tratamiento conservador o se podrá mantener a la paciente en vigilancia en la clínica de colposcopia cada 6 meses por 24 meses, con colposcopia y estudio citológico y revalorar el caso. (17)

En caso de biopsia positiva a LEIAG, se debe realizar tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia) de acuerdo a la disponibilidad de cada institución y, a juicio del colposcopista. (17, 18)

La captura híbrido es un ensayo de hibridación de microplacas aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos para detectar 13 cepas de VPH de alto riesgo, y es la prueba de VPH más amplia. (19)

Las pruebas de hibridación in situ para infección por VPH no deben considerarse en las adolescentes ni en mujeres menores de 34 años, aún cuando la citología cervical por PAP revele células escamosas atípicas. Si bien en casos de daño inmunológico, antecedentes de PAP anormal o posibilidad de pérdida en el seguimiento a los tres años, deben acortarse los periodos entre cada determinación o agregar la prueba para VPH para reforzar el seguimiento. El consenso general es que en mujeres con adecuado seguimiento, sin antecedentes de lesiones precancerosas o familiares de cáncer de cuello uterino, agregar la prueba de virus del papiloma humano no confiere ventaja adicional. En el grupo de mujeres de 35 a 64 años de edad debe realizarse la prueba del VPH, porque es más probable que exista una infección por VPH persistente. Si el resultado en este grupo es negativo, la mujer deberá

realizarse la prueba a los cinco años, porque la probabilidad de cáncer en los siguientes cinco años es mínima. Si la prueba es positiva la mujer deberá realizarse una citología cervical y, de acuerdo con el resultado, se decide su envío a la clínica de colposcopia. (5, 13)

De acuerdo con Possatti-Resende y su grupo, la sensibilidad y especificidad de la citología fueron 51 y 98%, respectivamente; colposcopia 89-92 y 49.2%, respectivamente; citología más colposcopia 98 y 98%, respectivamente. La sensibilidad y especificidad del ADN del VPH (PCR) fueron, respectivamente, 88.2 - 97.8% y 88-95.3%. Por último, la sensibilidad y especificidad de la citología y PCR fueron de 83-100% y 70-96%, respectivamente. Estos porcentajes indican la utilidad de la doble prueba como el mejor método de detección del virus papiloma humano. (5)

Prevención

La prevención del cáncer cérvico uterino se realizará por medio de la promoción de la salud, la vacunación y la detección oportuna, orientadas a evitar o disminuir los factores de riesgo y a descubrir oportunamente lesiones precursoras.

La prevención debe contemplar líneas de acción dirigidas a la disminución de la incidencia, la morbilidad y la mortalidad, principalmente en grupos de mujeres de bajos recursos, en quienes se ha identificado inequidad en el acceso a programas de escrutinio, prevención y tratamiento. Por tal motivo, la OMS

recomienda que los programas nacionales para la prevención y control del cáncer cervicouterino deben tener la siguiente organización:

- Desarrollo de políticas nacionales y establecimiento de una estructura.
- Planeación de un programa que incluya un sistema efectivo de referencia.
- Programa de implementación.
- Programa de monitorización y evaluación en todos los niveles de atención.

(8)

El objetivo principal de los programas de prevención y control del cáncer cervicouterino consiste en reducir la carga de la enfermedad por medio de la prevención y detección oportuna de la infección por el VPH, tratamiento de las lesiones premalignas y provisión de cuidados paliativos a las pacientes afectadas. (8)

El primer factor en la prevención es representado por la educación para la salud, definida como: el intercambio de información con el propósito de aumentar la conciencia y el conocimiento acerca de cómo mantenerse sano y prevenir enfermedades.

El Consenso para la Prevención del Cáncer Cervicouterino en México, celebrado en 2011, propuso dos recomendaciones generales:

- Prevención primaria: Consistente en educación para la prevención del cáncer cervicouterino e inmunización universal

- Prevención secundaria: Detección temprana de infecciones o lesiones que pueden favorecer la carcinogénesis. (8, 17)

En lo que se refiere a la educación para la salud, existen recomendaciones precisas para incrementar el conocimiento acerca del cáncer cervicouterino, entre las que se encuentran:

- Informar a la población acerca del cáncer cervicouterino, sus causas e historia natural.
- Promover la vacuna contra el VPH en las niñas.
- Promover el escrutinio en las mujeres.
- Asegurar que las mujeres con resultados positivos reciban tratamiento cuanto antes.
- Abordar la ignorancia, el miedo, la vergüenza y el estigma relacionados con el VPH y el cáncer de cuello uterino. (8, 17)

En México, no se han observado los efectos de la prevención en la disminución de la mortalidad por cáncer cervicouterino. Al respecto se señala que el éxito no reside en la sensibilidad de la citología cervical, sino en la repetición constante de la misma y en el seguimiento sistematizado de mujeres con anomalías citológicas. (8)

El otro factor de prevención consiste en la inmunización. Actualmente en el mercado existen tres vacunas aprobadas por la para la prevención primaria frente al VPH (Figura 7):

- Bivalente (Cervarix VPH2): Contra VPH 16 y 18.
- Tetravalente (Gardasil VPH4): Contra VPH 16, 18, 6 y 11.
- Nonavalente (Gardasil 9): Permiten la lenta presentación del antígeno viral de los monocitos hacia los linfocitos B. (4, 7, 8)

En México se encuentran disponibles dos vacunas que brindan protección contra el VPH-16 y 18, los cuales son causantes del 70% de los casos de cáncer cervicouterino (bivalente) y la que protege además contra el VPH-6 y el VPH-11, los cuales son causa del 90% de las verrugas genitales (tetravalente). (8)

La infección por algún tipo de VPH no inhibe la prevención para el resto de tipos de VPH; sin embargo, hay que tener en cuenta que las vacunas no tienen acción terapéutica para inducir regresión o prevenir la progresión de infecciones que ya están establecidas. (4)

El principal objetivo de la vacunación es la prevención de cáncer cervicouterino y así mismo tener en un futuro menos población con dicha enfermedad. (4, 9)

La OMS recomienda la vacunación contra el VPH por considerarla segura y eficaz para proteger contra el cáncer cervicouterino y emite las siguientes recomendaciones:

- Indicada en niñas de 9-13 años. Las niñas que reciben una primera dosis de la vacuna contra el VPH antes de la edad de 15 años pueden utilizar dos dosis.
- El intervalo entre las dos dosis debe ser de 6 meses. Se sugiere un intervalo no mayor de 12-15 meses. Si el intervalo entre las dosis es inferior a cinco meses, se debe administrar una tercera dosis al menos 6 meses después de la primera dosis.
- Los individuos inmunocomprometidos, así como las mujeres de 15 años y mayores también deben recibir la vacuna y necesitan 3 dosis (0, 1-2, y 6 meses) para estar completamente protegidos.
- La vacuna contra el VPH funciona mejor si se administra antes del inicio de la actividad sexual.
- Las niñas que ya son sexualmente activas también pueden recibir la vacuna contra el VPH, aunque tal vez su eficacia sea menor.
- No se recomienda la aplicación de la vacuna en mujeres embarazadas. (8)

Figura 7. Características de las vacunas contra el VPH.

Características	Tetravalente	Bivalente
Nombre comercial	Gardasil® Silgard® (Merck)	Cervarix™ (GlaxoSmithKline)
Tipos de VPH	6, 11, 16 y 18	16 y 18
Número de dosis	2 dosis, la segunda dosis seis meses después de la primera	2 dosis, la segunda dosis seis meses después de la primera
Duración de la protección	No se ha observado disminución en la protección durante el periodo de observación	No se ha observado disminución en la protección durante el periodo de observación
Presentación	Una dosis por vial	Una y dos dosis por vial
Método de administración	Inyección intramuscular de 0.5 ml de solución	Inyección intramuscular de 0.5 ml de solución
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna o posterior a su aplicación • Reacción febril severa • No recomendada durante el embarazo 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna o posterior a su aplicación • Reacción febril severa • No recomendada durante el embarazo
La coadministración con otras vacunas en el adolescente ha sido estudiada y se ha encontrado que es efectiva	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B • Difteria, tétanos/tos ferina • Poliomielitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Difteria/tétanos/tos ferina • Poliomielitis
Duración	• 36 meses a 2-8 C	<ul style="list-style-type: none"> • Vial con 1 dosis: 48 meses a 2-8 C • Vial con 2 dosis: 36 meses a 2-8 C

La citología cervical se realizará cada 3 años en aquellas mujeres con 2 citologías previas anuales consecutivas, con resultado negativo a infección VPH, displasias o cáncer; las mujeres con los problemas anteriores, se les dará seguimiento en una clínica de displasias y, cuando sean dadas de alta, reiniciarán la periodicidad anual. Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta que haya 2 resultados consecutivos negativos. (17)

Hace años, el tamizaje de infección por VPH se efectuaba con el estudio citológico, que identificaba a las pacientes que requerían análisis histológico guiado por colposcopia. Las pruebas moleculares actuales han demostrado mayor efectividad; se basan en el reconocimiento de secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH por medio de técnicas de reacción en

cadena de la polimerasa (PCR) como: captura de híbridos, PCR-RFLP, PCR en tiempo real y el sistema de línea reversa. (5)

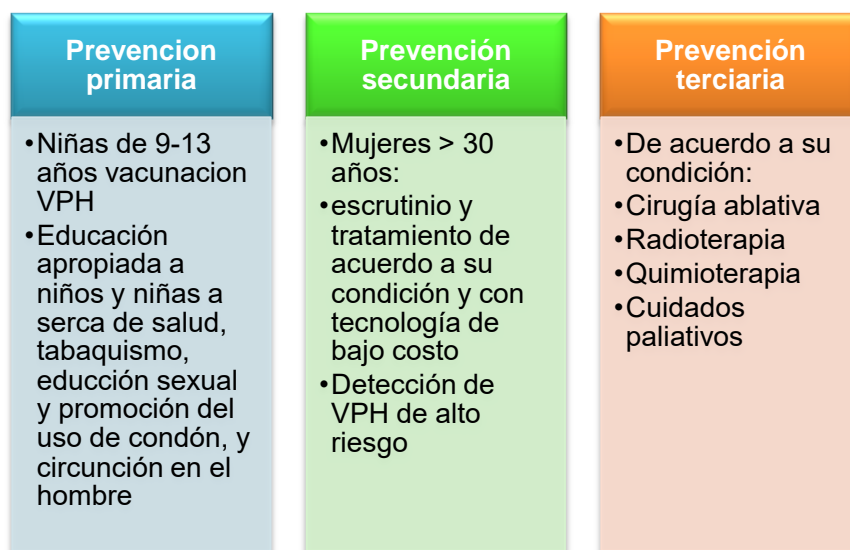


Figura 7. Acciones de prevención del cáncer cervicouterino por nivel de atención.

Tratamiento

Existen modalidades de tratamiento para preservar la función reproductora y disminuir la morbilidad. Actualmente se dispone de una serie de terapias: químicos, que actúan mediante citotoxicidad químicamente; tópicos, como el ácido tricloroacético y los antimetabolitos que comprenden el 5- fluoracilo y agentes antimicóticos, como la podofilina- podofilotoxina; y los métodos que permiten la destrucción del tejido dañado como: crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocoagulación, vaporización con LASER de CO2, asa dérmica y conización con bisturí e histerectomía, también antivirales y e

inmunorreguladores como el interferón-alfa, imiquimod y el ácido clicirricínico.
(4, 13, 15)

Métodos químicos

- Podofilina: Indicada sólo en el tratamiento de los condilomas acuminados producidos por virus del papiloma humano en la vulva, región perineal y perianal. No se aplica en lesiones del cuello uterino por su potencial poder oncogénico, ni en la embarazada por su efecto teratogénico. es una solución acuosa con poder antimicótico; su mecanismo de acción es por efecto inhibidor de metafase. Previene la unión de la polimerización de la tubulina requerida para el ensamble de los microtúbulos de los núcleos celulares. En altas concentraciones la también inhibe el transporte de nucleósidos a través de la membrana celular. (13)

- Ácido tricloracético: Es un agente cáustico muy utilizado en el tratamiento de LIEBG y acuminadas. Tiene la ventaja de poder aplicarse en cualquier sitio del aparato genital inferior y puede utilizarse durante el embarazo.

Antes de la aplicación del ácido tricloroacético se realiza una colposcopia de todo el aparato genital inferior con ácido acético al 5% para localizar la zona afectada y se aplica con un hisopo. En caso de lesiones del cuello uterino el esquema de aplicación es de una vez por semana durante cuatro semanas con ácido tricloracético al 90%.

Una desventaja es que la profundidad que se alcanza en el cuello no es óptima y se traduce en un alto índice de persistencias y recidivas, incluso de

40%. En caso de que las lesiones se encuentren en la vagina, vulva o región perineal y perianal se utiliza al 50% semanalmente hasta un máximo de 8 semanas; de persistir la lesión luego de este lapso damos por fracasado el método y utilizamos otra herramienta terapéutica. (13)

- 5-fluoracilo: La indicación son lesiones producidas por virus del papiloma humano en la vulva y la vagina. La experiencia acumulada con esta medicación es la remisión de los condilomas vaginales y de la lesión intraepitelial de la vagina en más de 80% de los casos. El esquema de aplicación es de 5 cm³ a través de un aplicador vaginal en forma diaria durante 5 días consecutivos, dejando un tapón vaginal y cubriendo con pasta la región perineal por el escurrimiento frecuente que puede ocurrir. La utilización del 5-fluoracilo se reserva para casos excepcionales debido a la intensidad y la alta frecuencia de los efectos adversos. (13)

- Interferón: El interferón posee un efecto antiviral, antiproliferativo e inmunomodulador. Su administración no está exenta de efectos indeseables como: fiebre, escalofríos y eritema en el lugar de aplicación, náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea y alteración de la función hepática. (13)

La aplicación del interferón se realiza por vía sistémica, intramuscular, subcutánea, o bien por inyección intralesional o perilesional. Sin embargo, el uso de interferón no debe considerarse de primera línea. (13)

- Imiquimod: El imiquimod pertenece a una nueva familia de moléculas (imidazoquinolinas) que actúan induciendo localmente la síntesis de

citosinas, sobre todo el interferón alfa, factor de necrosis tumoral y diversas interleucinas. Por su mecanismo de acción no lesiona el tejido sano perilesional y puede aplicarse con facilidad sobre el área a tratar tres veces a la semana antes de acostarse, permaneciendo la crema sobre el área afectada por espacio de 6-8 horas y sin sobrepasar 16 semanas. Su uso está contraindicado en lesiones vaginales, cervicales y en el embarazo. Es útil en el tratamiento de las verrugas genitales. (13)

Métodos físicos

- Criocirugía: Consiste en la destrucción mediante congelamiento del tejido a tratar. Para ello se utilizan gases refrigerantes que se aplican sobre el tejido. El éxito de la terapéutica depende de la habilidad del colposcopista, del cumplimiento de los criterios de selección y del gas refrigerante utilizado. El fundamento de la técnica consiste en el congelamiento y la cristalización del espacio intracelular, que produce un estado hipertónico con choque y deshidratación celular. Los gases refrigerantes utilizados son: nitrógeno líquido (punto de congelamiento entre -140 y -180°C); óxido nitroso (punto de congelamiento entre -80 y -92°C); y dióxido de carbono (punto de congelamiento entre -70 y -79°C). A mayor punto de congelamiento, mayor profundidad de destrucción. La técnica se basa en la aplicación de un criodo conductor de frío sobre la superficie del cuello uterino, consta de tres fases. Primera: congelamiento durante 2-3 minutos; segunda: descongelamiento durante cinco minutos y la

tercera: congelamiento durante 2-3 minutos. Entre sus ventajas cuenta ser un método ambulatorio, que no requiere anestesia y que preserva la fertilidad. Entre sus desventajas: necrosa el tejido sano periférico y abundante hidrorrea que puede durar de 3 a 4 semanas, hay ausencia de pieza para estudio histopatológico y existe la posibilidad de estenosis del cuello uterino. (13)

- Láser: El empleo de láser de CO₂ es aceptado como un tratamiento eficaz para la LEI. La energía óptica del láser de CO₂ tiene propiedades quirúrgicas únicas: el volumen de la lesión puede vaporizarse bajo control colposcópico, no hay necesidad de contacto mecánico con la lesión, la propagación del calor al tejido adyacente es mínima, los microorganismos en la zona de impacto del láser se destruyen automáticamente y los vasos menores de 0.5 mm se obstruyen por efecto térmico.

El tratamiento de las lesiones cervicales con el método de vaporización está exclusivamente reservado a las lesiones exocervicales. Este tratamiento se efectúa en forma ambulatoria, con anestesia total o peridural y tiene la ventaja de que pueden tratarse en forma simultánea lesiones sincrónicas en la vagina y en la vulva. El instrumental utilizado debe ser antirreflejante y el espéculo debe estar acoplado a un aspirador de vapor. El posoperatorio se caracteriza por un escaso flujo genital y una rápida cicatrización entre tres a cuatro semanas.

Además de la vaporización con láser, también puede efectuarse la conización láser, que en contraposición con la vaporización, permite un

examen histológico de la pieza quirúrgica. Las complicaciones hemorrágicas posoperatorias se encuentran en 4-6%. El éxito del tratamiento es de 85 a 95%. Una de las principales desventajas de la laserterapia es el aspecto económico y el poco personal capacitado. (13)

- Electrocirugía con ASA diatérmica (LEEP): La escisión de la zona de transformación con asa electroquirúrgica que se usa como tratamiento de la enfermedad cervical, combina las ventajas de la destrucción conservadora con la seguridad de un análisis histopatológico de todo el tejido, además de presentar escasas complicaciones y de poca gravedad, lo cual permite un seguimiento posquirúrgico adecuado.

En la destrucción de la lesión escamosa intraepitelial se han usado procedimientos de diatermia con electrocoagulación por más de 20 años, con muy buenos resultados y morbilidad mínima. El método se describió en 1989 y se basa en el principio de Joule, según el cual la corriente eléctrica, al atravesar un objeto electroconductor, pierde tensión y genera calor. El tejido recibe altas temperaturas, la intracelular es superior a 100°C, se evapora el agua intracelular, la célula aumenta de volumen y presión, con el consiguiente rompimiento de la membrana celular.

Lo común es que el procedimiento se efectúe en el consultorio, con anestesia local; la reepitelización completa dura de 21-28 días y el primer control colposcópico se realiza a los tres meses posteriores al procedimiento.

Las complicaciones son excepcionales, pero puede haber hemorragia mínima, la infección es poco frecuente porque se indican sistemáticamente antibióticos.

Existen ventajas teóricas claras del ASA sobre todos los procedimientos destructores de la zona de transformación: El tejido afectado se remueve y no se destruye, como en el caso de la criocirugía y la vaporización con láser; los cánceres invasores no sospechados no se destruyen; y se envía todo el espécimen para evaluación histológica; esto agrega una dimensión de seguridad extra al diagnóstico de cáncer invasor oculto. (5, 20, 27)

El examen citológico y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical han llevado a una disminución profunda en la incidencia y la mortalidad del cáncer cervical invasivo. (27)

La extirpación de la zona de transformación en múltiples fragmentos puede imponer dificultades en la evaluación histopatológica de la muestra de tejido. Cuando se elimina el tejido cervical en múltiples fragmentos durante el tratamiento con asa diatermica, conduce a una mayor gravedad de los artefactos térmicos junto con la pérdida de la orientación, que provocan dificultad para interpretar el estado del margen. Por lo tanto la extirpación del tejido cervical en más de una pieza, comparado con una sola toma, no ofrece ninguna ventaja para lograr una mayor extensión de la escisión o una menor recurrencia en el seguimiento. (28)

Persistencia de VPH

La escisión cervical se considera un procedimiento que puede erradicar eficazmente no solo las lesiones de NIC, sino también la infección por VPH. (21)

La persistencia o recurrencia se define como lesión intraepitelial escamosa de alto grado, que se diagnosticó a partir de una biopsia o una muestra quirúrgica posterior en cualquier momento después de que se realizó el asa electroquirúrgica inicial. La recurrencia y la progresión son los problemas más preocupantes causados por la lesión residual. (11, 22)

Varios estudios sobre la persistencia del VPH después del tratamiento, informan tasas persistencia del VPH a los 6 meses, que oscilan entre el 14.3% y el 33%. La persistencia de infección por VPH después de la conización es un factor de riesgo independiente para la recurrencia de LIEAG. La recurrencia después del tratamiento se produce principalmente en pacientes con infecciones persistentes por VPH de alto riesgo, independientemente de los resultados de la citología cervical. (11, 21, 23)

Se han realizado muchos estudios que han investigado los factores predictivos de lesión intraepitelial escamosa de alto grado persistente o recurrente como la edad, grado histológico de la muestra de conización, número de secciones de margen involucradas, ubicación y del margen de resección, carga del VPH preoperatorio, estado postoperatorio del VPH, patología del legrado endocervical y virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Un margen positivo después de asa electroquirúrgica (definido como un hallazgo histopatológico de NIC a lo largo del margen de la muestra) es un predictor bien definido de enfermedad persistente o recurrente. Las mujeres con LIEAG que son tratadas

con extirpación de la zona de transformación tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad recurrente. (19, 22, 23)

La obtención de márgenes negativos es importante, porque la escisión incompleta expone a las mujeres a un riesgo significativo de postratamiento residual y/o enfermedad recurrente, particularmente cuando la lesión afecta al canal endocervical. (20, 24)

Como la tasa de regresión espontánea de LIEAG es mucho más baja que las LIEBG, es razonable suponer que los pacientes con márgenes de LIEAG tienen más probabilidades de presentar persistencia o recurrencia que los pacientes con márgenes de LIEBG; por lo tanto, una estrategia de "esperar y ver" conllevaría un alto riesgo de persistencia o recurrencia en pacientes con LIEAG. (22, 25)

La mayoría de las infecciones por VPH se eliminan gradualmente después de la escisión cervical. La persistencia de la infección por VPH después del tratamiento es más frecuente en las mujeres mayores. En pacientes con lesión intraepitelial escamosa de alto grado que tienen márgenes de lesión positivos, una edad de 35 años o más es un factor de riesgo independiente para la enfermedad persistente o recurrente. Todavía no está claro por qué las mujeres mayores tienen más probabilidades de experimentar persistencia o recurrencia. Una posible razón puede ser la inmunidad alterada o la selección positiva a lo largo del tiempo hacia virus con un mayor riesgo oncogénico. Alonso et al.

demonstraron que la carga de VPH de alto riesgo (N1000 RLU) antes del asa electroquirurgica se asoció significativamente con un mayor riesgo de recurrencia, un importante predictor de recidiva es una prueba de VPH de alto riesgo positiva a los 6 meses después de la cirugía. La prevalencia relativa del VPH está fuertemente asociada con la actividad sexual después del tratamiento. (11, 22, 23)

Puede ocurrir una alta prevalencia de infección por VPH después del tratamiento en mujeres menopáusicas debido a la reactivación o al aclaramiento deteriorado en mujeres mayores luego de cambios hormonales y deterioro inmunológico. La infección persistente por VPH en mujeres de edad avanzada muestra que la función inmune celular puede estar fuertemente asociada con la duración de la persistencia del VPH. En estudios con mujeres posmenopáusicas después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado, informan que la tasa de persistencia de la infección por VPH de alto riesgo fue del 20.4% y la tasa de recurrencia fue mayor que en las mujeres más jóvenes. Por lo tanto, las mujeres menopáusicas con infección persistente por VPH de alto riesgo después del tratamiento deben seguirse de cerca porque tienen un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad. (21, 23)

Las pacientes ancianos con menopausia tienen un mayor riesgo de infección persistente por HPV de alto riesgo después del tratamiento para lesiones intraepiteliales de alto grado, y deben recibir un seguimiento intensivo después

del tratamiento para la detección temprana de la enfermedad recurrente. (11, 23)

Existen condiciones que promueven la persistencia de la infección por VPH como:

- El tipo de VPH.
- El estado inmunitario, puesto que las personas con afecciones inmunitarias son más propensas a desarrollar infecciones persistentes por VPH y progresión acelerada a lesiones premalignas y cáncer.
- Coinfección con otras infecciones de transmisión sexual como herpes simple, clamidia y gonorrea.
- Tabaquismo.
- Uso de anticonceptivos orales durante más de cinco años. (8)

MARCO REFERENCIAL

Existen pocos estudios a nivel mundial sobre la persistencia de lesiones intraepiteliales de alto grado posterior a tratamiento con asa diatérmica.

En nuestro país un estudio realizado en el Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, Michoacán, de enero de 2012 a junio de 2014 en 251 pacientes, se encontró que 53 de ellas (21.1%) presentaban recidiva durante el primer año de seguimiento. El tiempo promedio entre la resección del cono y el diagnóstico de persistencia de la lesión fue de 8.92 ± 3.2 meses. En el grupo de

recidiva postresección de cono la edad promedio de las pacientes fue de 36.1 ± 7.49 años.

Los factores de riesgo asociados en las pacientes con persistencia de lesión de alto grado fueron la edad promedio al primer coito entre 18.09 ± 3.06 años y 18.5 ± 3.3 , respectivamente. El número promedio de parejas sexuales fue de 2. En el grupo de pacientes con recidiva de lesión intraepitelial postcono 12 (22.6%) tenían hábito tabáquico. En el grupo de recidiva se encontraron 37 (69%) pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales por más de 5 años. Sin embargo el único factor de riesgo con diferencia estadísticamente significativa que se encontró fue la persistencia de híbridos oncogénicos.

MATERIAL Y MÉTODO

JUSTIFICACIÓN

El cáncer cérvico uterino ocupa el primer lugar en incidencia causada por tumores malignos y el tercero en mortalidad relacionada con las neoplasias malignas en la población en general.

En la población femenina el cáncer cérvico uterino es la primera causa de muerte por neoplasias malignas, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad. El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias que ocupa las primeras causas de muerte en la mujer a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados.

El principal factor etiológico del cáncer cervicouterino es el virus del papiloma humano (VPH). Se sabe que el 70% de los casos son causados principalmente por los tipos 16 y 18, en tanto que los otros tipos de alto riesgo corresponden al VPH 31, 33, 45 y 58.

El virus de papiloma humano (VPH) se considera el agente de transmisión sexual más común en todo el mundo. Múltiples estudios han asociado la infección causada por el VPH con el desarrollo de cáncer cervicouterino (CaCU) y lo han considerado como el principal factor etiológico de este tipo de cáncer. La prevalencia del VPH en población abierta varía de manera importante en distintas partes del mundo, desde 1.4 % hasta 25.6 %.³ Estos valores se

incrementan en mujeres con alteraciones neoplásicas y cáncer. De hecho, más del 90 % de los casos de CaCU están relacionados con la presencia del VPH.

En México la frecuencia de los casos nuevos de CaCu es de 10 186, lo cual representa una tasa estandarizada de 19.2 x 100 mil mujeres.

Los papilomavirus humanos han sido agrupados de acuerdo con su asociación con lesiones benignas o con tumores malignos, en virus de bajo y alto riesgo, respectivamente. Dentro de los VPH de alto riesgo se encuentran los tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59, 67, 68 y 70, entre los cuales los tipos 16 y 18 son los de mayor prevalencia en lesiones malignas de cérvix. Por otro lado, los tipos 6, 11, 13, 44 y 74 se consideran de bajo riesgo, ya que generalmente se encuentran asociados a lesiones benignas.

En los países en que se tienen campañas de detección adecuados con el estudio citológico cervical, se ha observado una importante disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico uterino, atribuible a la detección de las lesiones precursoras y preinvasoras, displasias o neoplasias intraepiteliales cervicales en las que el diagnóstico oportuno ofrece la posibilidad de tratamiento exitoso a un menor costo, tanto social como para los servicios de salud.

Los factores de riesgo asociados guardan estrecha relación con conductas como el inicio de la vida sexual a edad temprana, la multiparidad, la promiscuidad sexual y, especialmente, las infecciones de transmisión sexual como la causada por el virus del papiloma humano.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es un precursor del cáncer cervical. La NIC de alto grado no tratada aumenta significativamente el riesgo de cáncer invasivo.

La conización cervical es el estándar para el tratamiento conservador de las lesiones intraepiteliales de alto o bajo grado y de las lesiones precursoras de CaCu, Teniendo como factor etiológico el virus de papiloma humano, uno de los objetivos de esta terapéutica es la completa escisión de la zona de transformación que comprende la unión escamo-columnar. Hay factores que pueden dificultar este objetivo como la edad, la zona de transformación o una extensa lesión, Es por ello que la conización tiene la finalidad de escindir la totalidad del componente endocervical, y disminuir la posibilidad de lesión residual.

El tratamiento preciso y estandarizado de las lesiones cervicales, especialmente las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado, se considera el método más importante para prevenir el cáncer cervical. Actualmente, la conización es uno de los principales tratamientos para las lesiones precancerosas cervicales, que desempeña funciones tanto de diagnóstico como terapéuticas; ya que puede eliminar y aclarar la extensión de las lesiones cervicales. Tanto la conización con cuchilla fría, como la escisión electroquirúrgica con asa son la estrategia más comunes. Sin embargo, alrededor del 15-33% de las pacientes tratadas, recaen después de la cirugía.

La recurrencia y la progresión son los problemas más preocupantes causados por la lesión residual. La evidencia indica que la participación en el margen, el grado histopatológico de NIC, la afectación glandular, la infección persistente del virus del papiloma humano, la edad y la inmunosupresión son factores asociados con la persistencia, la enfermedad residual, y la recurrencia.

Se realizó un estudio clínico, en función de los siguientes ejes: transversal, descriptivo y retrospectivo.

Definición del universo: Expedientes con pacientes atendidas en la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán en el periodo comprendido del 01 de Enero de 2008 al 21 de Diciembre de 2016, que cumplan con citología cervical anormal, y colposcopia y/o biopsia con reporte de lesión intraepitelial de alto grado, a las cuales se les realizo cono con asa diatérmica.

Como instrumento de trabajo se utilizaron cédulas de recolección de datos del censo de expedientes clínicos con pacientes atendidas en la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán, que cumplan con los criterios de inclusión, en el periodo del 01 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2016.

Los datos obtenidos se registraron en la cédulas de recolección de datos electrónica para su análisis a través de estadística descriptiva, para obtener frecuencias y medidas de tendencia central, a través del programa Excel.

OBJETIVOS

General

- Determinar la frecuencia de la persistencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes post cono con asa diatérmica atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán durante el periodo del 01 de Enero de 2008 al 31 de Diciembre de 2016

Específicos

- Identificar los cofactores potencialmente asociados con la persistencia lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres sometidas a cono con asa diatérmica.
- Identificar el tipo de VPH más frecuente relacionado con la persistencia de la enfermedad.
- Identificar la ausencia de bordes libres del cono tomado con asa diatérmica como asociación a la persistencia de lesiones intraepiteliales de alto grado.
- Identificar el tiempo de aparición de la persistencia de lesiones de alto grado postratamiento con asa diatérmica.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes no gestantes
- Tener citología anormal
- Colposcopia y/o biopsia confirmativa de lesión intraepitelial de alto grado
- Que no exista evidencia colposcópica de carcinoma invasor.
- Ausencia de otra patología ginecológica que requiera tratamiento quirúrgico definitivo (mioma uterino, adenomatosis, hiperplasia atípica de endometrio).
- Que no haya infección pélvica o vaginal activa.
- Seguimiento colposcópico periódico.
- Mujeres que se les realice cono con asa diatérmico en el Hospital Materno Infantil Inguarán.
- Mujeres a las que se les realice su control colposcópico en dicho centro.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado u otras lesiones por reporte histopatológico.
- Mujeres a las que no se realice evaluación colposcópica de control posterior a tratamiento.
- Expedientes clínicos incompletos,

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Mujeres con diagnóstico de carcinoma invasor.
- Pacientes que no acudieron a seguimiento.
- Pacientes referidas a tercer nivel de atención.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLE

VARIABLE/CONSTRUCTO	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Contexto	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Paridad	Contexto	Número de embarazos que se han tenido	Cuantitativa continua	Números naturales
Parto	Contexto	Nacimiento por vía vaginal	Cuantitativa continua	Números naturales
Cesárea	Contexto	Terminación de embarazo por vía abdominal	Cuantitativa continua	Números naturales
Aborto	Contexto	Terminación de embarazo antes de las 22 semanas de gestación	Cuantitativa continua	Números naturales
Edad de inicio de vida sexual	Contexto	Edad en que la persona tuvo su primer relación sexual	Cuantitativa directa	Edad de inicio
Número de parejas sexuales	Contexto	Número de personas con las que se ha tenido relaciones sexuales a lo largo de su vida	Cuantitativa continua	Números naturales
Tabaquismo	Contexto	Consumo abusivo de tabaco	Cualitativa nominal	Si No
Uso de anticonceptivos orales	Contexto	Métodos anticonceptivos que liberan hormonas impidiendo que se produzca el embarazo	Cualitativa nominal	Si No
Lesión intraepitelial de alto grado (tamaño y localización de la lesión)	Compleja	Área de células anormales que se forman en la superficie del cuello uterino. El aspecto de la lesión escamosa intraepitelial de grado alto varía de un poco anormal a muy anormal. Esta lesión obedece a una infección crónica por ciertos tipos del virus del papiloma humano (VPH) y se encuentra cuando se realiza una prueba de Papanicolaou o una biopsia. Si no se tratan, es posible que estas células anormales se vuelvan cancerosas y se diseminen al tejido normal cercano.	Cualitativa ordinal	NIC 2 (displasia moderada) y NIC 3 (displasia grave)
Bordes libres de lesión	Contexto	Compromiso de los bordes de sección quirúrgica	Cualitativa nominal	Positivos Negativos
Persistencia de lesión intraepitelial de alto grado	Compleja	Existencia de lesión posterior a tratamiento	Cualitativa ordinal	NIC 2 (displasia moderada) y NIC 3 (displasia grave)
Tipo de VPH	Contexto	Virus que causa la formación de tejido anormal y otros cambios en las células. La infección durante largo tiempo por ciertos tipos de virus del papiloma humano a veces causa cáncer de cuello uterino.	Cualitativa ordinal	VPH de alto riesgo VPH de bajo riesgo

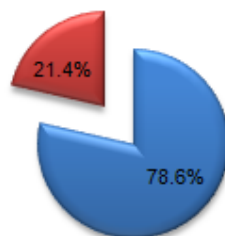
RESULTADOS

La muestra se conformó en total por 229 pacientes, a través de estadística descriptiva se obtuvieron frecuencias y medidas de tendencia central a través del programa Excel.

Los resultados se mostrarán de la siguiente manera, primero se muestra la frecuencia de la persistencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado, y posteriormente se describen los factores de riesgo asociados con la persistencia de la lesión.

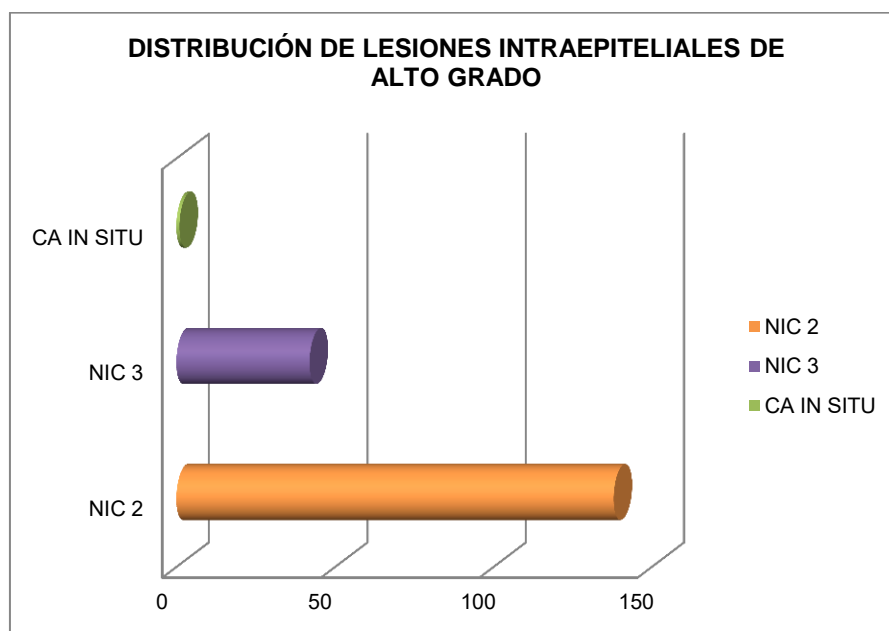
De las 229 pacientes que conformaron la muestra, 180 pacientes (78.6%) fueron incluidas en el estudio; se excluyeron del estudio 49 (21.4%) pacientes en total, de las cuales 47 (95.92%) pacientes se excluyeron por falta de expediente y falta de seguimiento posterior a tratamiento, 1 paciente (2.04%) por presentar cáncer microinvasor y 1 paciente (2.04%) por no acudir al tratamiento de electrocirugía con asa diatérmica. (Gráfica 1)

TOTAL PACIENTES
■ 180 INCLUIDAS ■ 49 EXCLUIDAS



Gráfica 1.

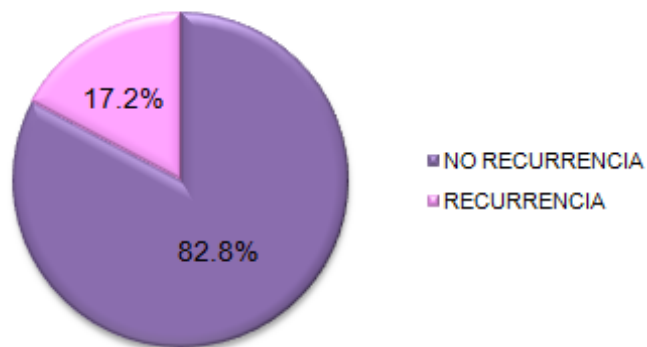
Las 180 pacientes con lesión intraepitelial de alto grado, detectadas mediante citología cervical, colposcopia y estudio histológico, recibieron tratamiento con electrocirugía con asa diatérmica, encontrando 138 pacientes con NIC 2, 42 con NIC 3 y 1 con cáncer in situ. (Gráfica 2)



Gráfica 2

Se realizó electrocirugía con asa diatérmica a las 180 pacientes, posteriormente se dio seguimiento a los 3, 6, 12 y 24. 149 pacientes fueron dadas de alta al no presentar lesión posterior a 24 meses de seguimiento. 31 pacientes presentaron recurrencia de lesión intraepitelial de alto grado en los meses posteriores al tratamiento; la frecuencia de la persistencia fue del 17.2%. (Gráfica 3)

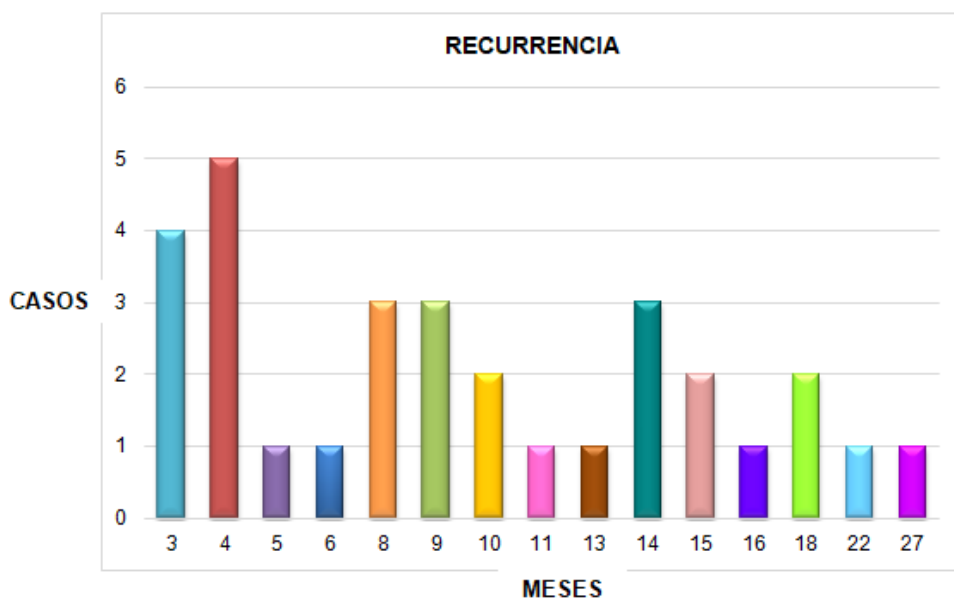
FRECUENCIA DE PERSISTENCIA



Gráfica 3

La persistencia de lesión intraepitelial de alto grado se presentó desde los 3 hasta los 27 meses postratamiento con asa diatérmica, con una media de 12.06 meses, con un rango mínimo de 3 meses y rango máximo de 27 meses.

(Gráfica 4, Tabla 1)



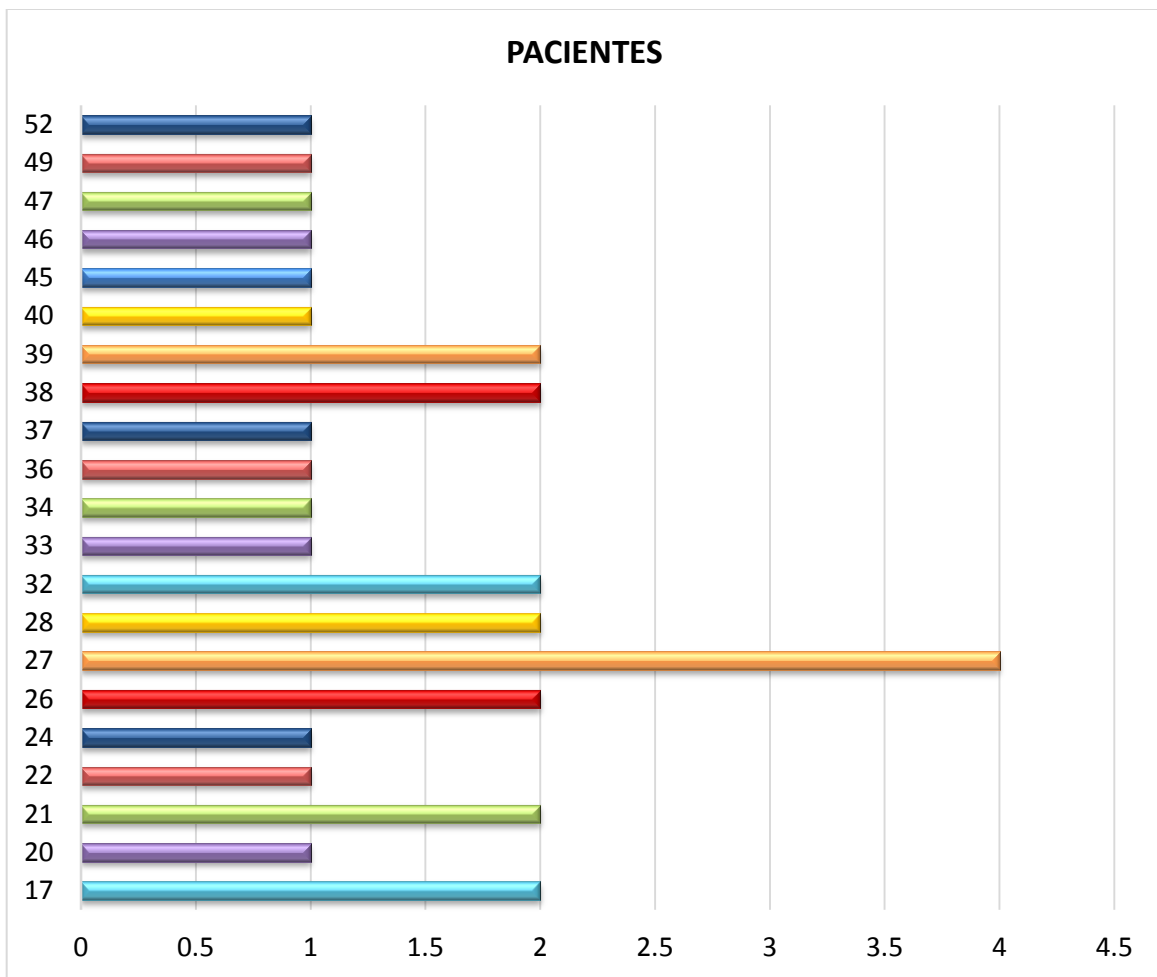
Gráfica 4

CASOS	4	5	1	1	3	3	2	1	1	3	2	1	2	1	1	MEDIA
MESES	3	4	5	6	8	9	10	11	13	14	15	15	18	22	27	12.06

Tabla 1

Los factores de riesgo asociados a la persistencia de lesión intraepitelial de alto grado presentes en las pacientes en estudio se describen a continuación

Con respecto a la edad de las pacientes con persistencia, se encontró una media de 33.95 años, con rango mínimo de 17 años y rango máximo de 52 años. (Grafica 5, Tabla 2)

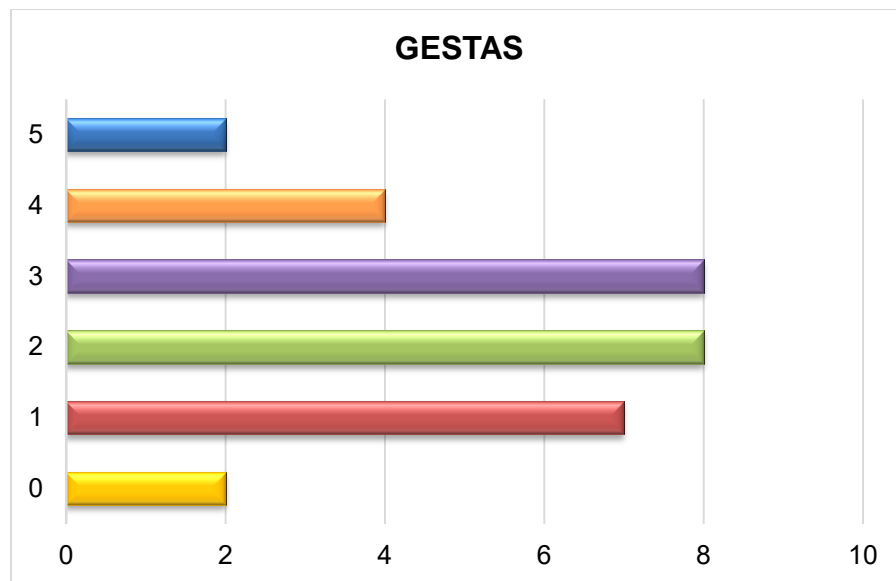


Gráfica 5

CASOS	2	1	2	1	1	2	4	2	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	MEDIA
AÑOS	17	20	21	22	24	26	27	28	32	33	34	36	37	38	39	40	45	46	47	49	52	33.95

Tabla 2

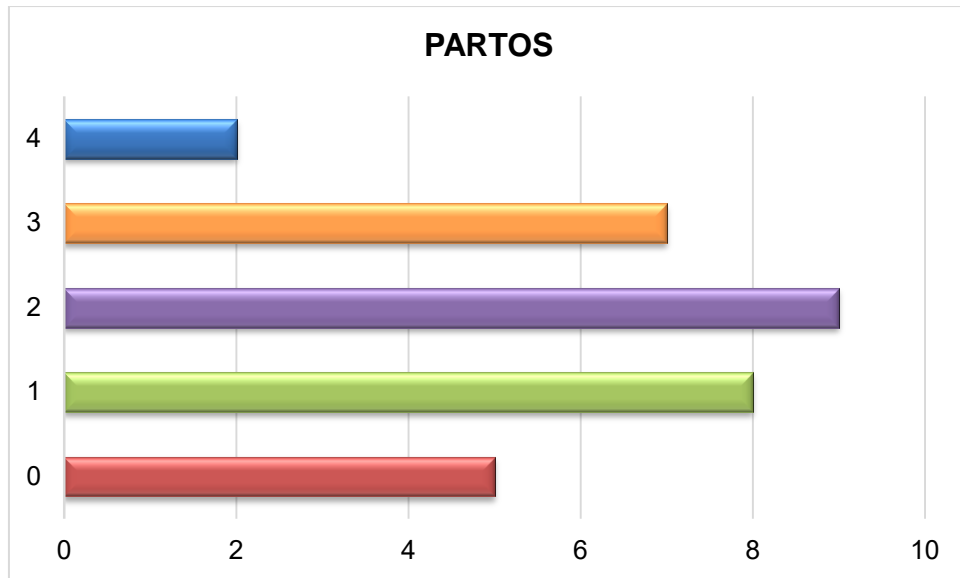
Con la paridad de las pacientes se encontró una media de 2.35 gestaciones con un rango mínimo de 1 y rango máximo de 5; partos vaginales con media de 1.77, con rango mínimo de 0 y rango máximo de 4; cesáreas con media de 0.15, con rango mínimo de 0 y rango máximo de 2; y abortos con media de 0.35 con rango mínimo de 0 y rango máximo de 2. (Gráficas 6 y 7 y Tablas 3, 4, 5, y 6)



Gráfica 6

PACIENTES	2	7	8	8	4	2	MEDIA
GESTACIONES	0	1	2	3	4	5	2.35

Tabla 3



Gráfica 7

PACIENTES	5	8	9	7	2	MEDIA
PARTOS	0	1	2	3	4	1.77

Tabla 4

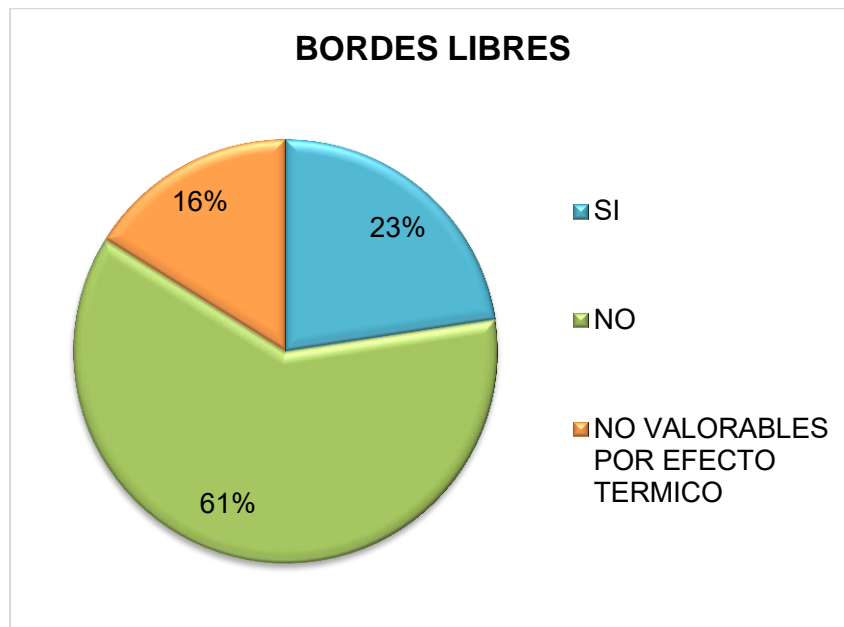
PACIENTES	27	2	2	MEDIA
CESÁREAS	0	1	2	0.15

Tabla 5

PACIENTES	20	10	1	MEDIA
ABORTOS	0	1	2	0.38

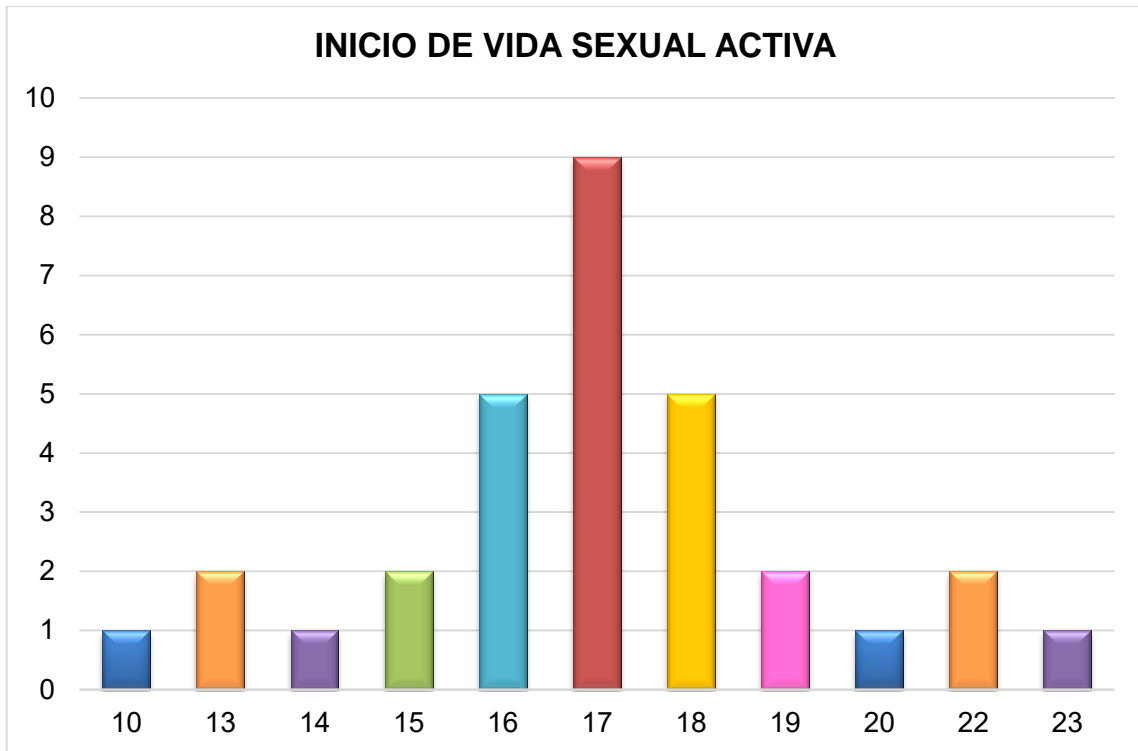
Tabla 6

El estudio patológico de las muestras obtenidas por electrocirugía con asa diatérmica para determinar bordes libres de lesión mostró, que de las 31 pacientes con persistencia, el 23% presentaron bordes libres para lesión, el 61% presentó lesión en bordes quirúrgicos y el 16% presentaron bordes no valorables por daño térmico. (Gráfica 8)



Gráfica 8

El inicio de vida sexual obtuvo una media de 16.72 años de edad, con un rango mínimo de 10 años y rango máximo de 23 años. (Gráfica 9 y Tabla 7)

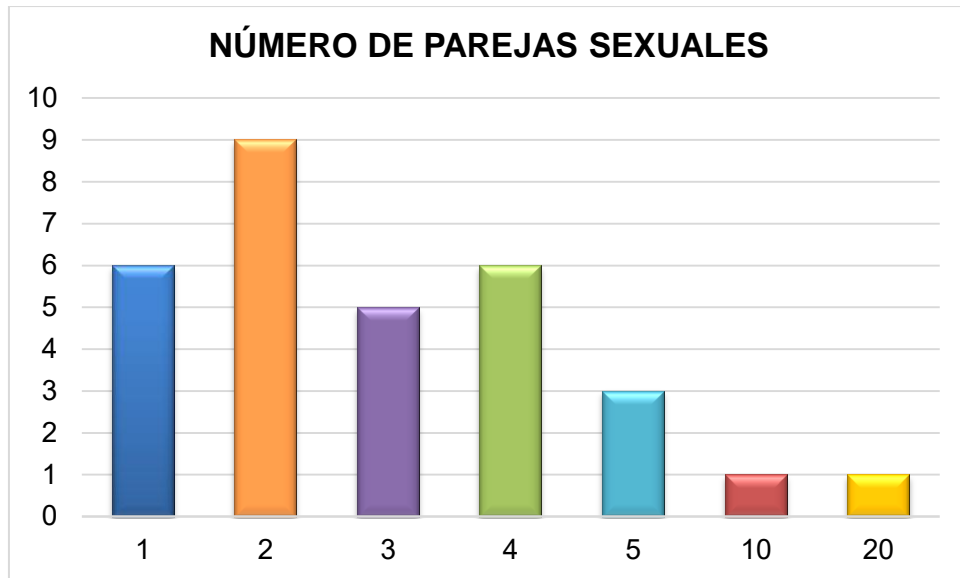


Gráfica 9

PACIENTES	1	2	1	2	5	9	5	2	1	2	1	MEDIA
IVSA	10	13	14	15	16	17	18	19	20	22	23	16.72

Tabla 7

El número de parejas sexuales tuvo una media de 6.42 parejas, con rango mínimo de 1 y rango máximo de 20. (Gráfica 10 y Tabla 8)



Gráfica 10

PACIENTES	6	9	5	6	3	1	1	MEDIA
PAREJAS SEXUALES	1	2	3	4	5	10	20	6.42

Tabla 8

El uso de anticonceptivos orales por 5 años o más estuvo presente en el 39% de las 31 pacientes, el 61% restante utilizaba otro o ningún método anticonceptivo. (Gráfica 11 y Tabla 9)

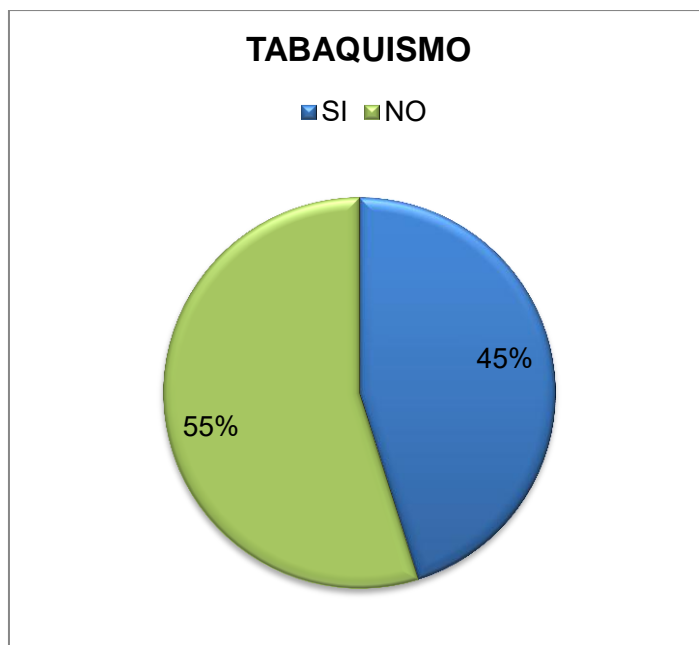


Gráfica 11

ANTICONCEPTIVOS ORALES		FRECUENCIA
SI	12	39%
NO	18	61%

Tabla 9

El 45% de las pacientes refirió tabaquismo, el 55% lo negó. (Gráfica 11 y Tabla 10)



Gráfica 12

TABAQUISMO		FRECUENCIA
SI	14	45%
NO	17	55%

Tabla 10

No se pudo evaluar el tipo de VPH que presentaban las pacientes, debido a que esta prueba no se tomó de rutina; al igual que las infecciones vaginales debido a que las pacientes no contaban con un exudado vaginal.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado fue un estudio clínico, retrospectivo, observacional, transversa y descriptivo; en el cual se obtuvo una muestra total fue de 229 pacientes, de las cuales únicamente se incluyó a 180 pacientes (78.6%) que cumplieron con los criterios de inclusión; se excluyeron del estudio 49 (21.4%) pacientes.

Posterior al tratamiento con electrocirugía con asa diatérmica se dio seguimiento a las pacientes por dos años, 149 pacientes fueron dadas de alta al no presentar lesión posterior a 24 meses de seguimiento. 31 pacientes presentaron recurrencia de lesión intraepitelial de alto grado en los meses posteriores al tratamiento. El objetivo general de este trabajo era determinar la frecuencia de la persistencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado, el cual fue de 17.2%, que coincide con lo reportado en la literatura a nivel mundial, la cual oscila entre el 15-33%.

El objetivo específico del estudio era identificar los factores de riesgo presentes en la población para cursar con persistencia de lesión.

En las pacientes que presentaron persistencia de lesión intraepitelial de alto, ésta se detectó desde los 3 hasta los 27 meses posteriores al tratamiento, con una media de 12.06 meses, El tiempo promedio entre la resección del cono y el diagnóstico de persistencia reportado es de 8.92 ± 3.2 meses.

La edad promedio de las pacientes con persistencia de lesión posresección fue de 33.95 años; lo reportado en la literatura es una edad promedio de 36.1 ± 7.49 años.

Con la paridad de las pacientes se encontró un promedio de 2.35 gestaciones con predominio de los partos vaginales con promedio de 1.77, a diferencia de lo reportado en la literatura con mayor persistencia en mujeres con 5 o más gestaciones.

La edad promedio de inicio de vida sexual de las pacientes del estudio fue de 16.72 años de edad, a diferencia de lo reportado (18.09 ± 3.06 años).

El número promedio de parejas sexuales fue de 6.42 parejas, por arriba de lo reportado de hasta 2 parejas sexuales.

El estudio patológico de las muestras obtenidas reportó 23% con bordes libres para lesión, 61 % presentó lesión en bordes quirúrgicos y 16% presentaron bordes no valorables por daño térmico. Lo cual reafirma la importancia de realizar una técnica adecuada para lograr bordes libres de lesión.

El 45% de las pacientes refirió tabaquismo. El uso de anticonceptivos orales por 5 años o más estuvo presente en el 39% de las pacientes.

No se pudo evaluar el tipo de VPH que presentaban las pacientes, debido a que esta prueba no se tomó de rutina; al igual que las infecciones vaginales debido a que las pacientes no contaban con un exudado vaginal.

CONCLUSIONES

Con los datos obtenidos en el estudio se puede concluir:

- La persistencia de lesión intraepitelial de alto grado en el Hospital Materno infantil Inguarán es del 17.2%.
- La persistencia de la lesión va desde los 3 hasta los 27 meses posteriores al tratamiento, con una media de 12.06 meses
- La edad promedio de detección de persistencia es de 33.95 años.
- La paridad de las pacientes incluidas fue en promedio de 2.35 gestaciones con predominio de los partos vaginales con promedio de 1.77.
- La edad de inicio de vida sexual fue de 16.72 años de edad, y el número de parejas sexuales fue de 6.42 parejas, lo que incrementa la persistencia de lesiones.
- El estudio patológico reportó 61 % ó lesión en bordes quirúrgicos y 16% bordes no valorables por daño térmico. Lo que favorece la persistencia de la lesión.
- El 45% de las pacientes refirió tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales por 5 años o más estuvo presente en el 39%,

RECOMENDACIONES

Con los resultados obtenidos en el presente estudio se recomiendan los siguientes puntos:

- Realizar una buena técnica quirúrgica, identificando y delimitando adecuadamente la zona de lesión, para su correcta escisión, para poder obtener bordes libres de lesión y reducir la frecuencia de la persistencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado.
- Realizar a todas las pacientes, previo tratamiento con asa diatérmica, prueba de exudado vaginal para identificar infecciones que pudieran estar relacionadas con la progresión de la lesión.
- Realizar prueba de PCR para la detección de VPH de alto grado, responsables de las lesiones intraepiteliales de alto grado, para poderlo comparar con lo descrito en la literatura, y promover la prevención de la infección por VPH.
- Educar a la paciente para disminuir la frecuencia de la persistencia de lesiones de alto grado, mediante la modificación de hábitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khieu M.; Butler S., **Cancer, Squamous Cell, High Grade Squamous Intraepithelial Lesion (HGSIL)**, Update: October 27, 2018.
2. Dou1 Y., Zhang X., er al..**Triage for management of cervical high-grade squamous intraepithelial lesion patients with positive margin by conization: a retrospective analysis**, Front. Med., January 23, 2017
3. Chen J., Wang S., **The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization**, Medicine, 10 September 2018
4. Vázquez-Bonilla W, Rotela-Fisch V, Ortiz-Martínez Y: **Virus del papiloma humano, revisión de la literatura**. *CIMEL*. 2017; No. 1, Vol. 22, Mar. 72-76.
5. Heredia-Caballero AG, Palacios-López GG, Castillo-Hernández MC, et al: **Prevalencia y tipificación de genotipos de virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del Valle de México**. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2017; No. 12, Vol. 85, Dic. 809-818.
6. Sudenga S, Shrestha S: **Key considerations and current perspectives of epidemiological studies on human papillomavirus persistence, the intermediate phenotype to cervical cancer**. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013; No. 4, Vol. 17. Apr. e216-e220.
7. Flores A José, Saldívar G Karla, Sarmiento A Josué, et al: **Tasa de infección por virus del papiloma humano diagnosticada mediante visualización directa con ácido acético y lugol (en pacientes del área rural)**. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2015; No. 7, Vol. 83, Jul. 429-436.
8. Francisco Javier Ochoa Carrillo, Diana Beatriz Guarneros de Regil y María Teresa Velasco Jiménez, **Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención**, Sociedad Mexicana de Onología A.C., Gaceta Mexicana de Oncología. 2015;14(3):157-163
9. Crosbie E, Einstein M, Franceschi S, Kitchener H: **Human papillomavirus and cervical cancer**. *The Lancet*. 2013; No. 9895, Vol. 382, Sep. 833-912.
10. Apgar Bárbara S, Brotzman Gregory L, Spitzer Mark. **Colposcopia. Principios y práctica**. 2a. Ed., Barcelona. Elsevier Masson. 2010. 560
11. Gianella L, Mfuta K, Gardini G, Rubino T, Fodero C, Prandi S: **High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization**. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015; Vol. 186, March. 68-74.
12. Vallejo R Verónica, Velázquez M Noé, Sánchez A Patricia, et al: **La oncoproteína E7 del virus de papiloma humano y su papel en la transformación celular**. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015; Vol. 53 Supl 2: S172-S177.
13. Carrillo P Adia, Hernández V Marcelino, Hernández Q Tomás, Zárate Arturo: **Terapéutica en infección por virus del papiloma humano**. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2012; No. 11, Vol. 80, Nov. 712-719.

14. Dávila G Heenry, Alvarez C Félix, Peña M Mario, et al: **Lesiones epiteliales asociadas al virus del papiloma humano.** *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia.* 2014; No. 4, Vol. 40, Oct-Dic. 388-398.
15. Boardman L, Kennedy C: **Management of atypical squamous cells, low-grade squamous intraepithelial lesions, and cervical intraepithelial neoplasia 1.** *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2008; No. 4, Vol, 35. Dec. 599-614.
16. Apgar Bárbara S, Brotzman Gregory L, Spitzer Mark. **Colposcopia. Principios y práctica.** 2a. Ed., Barcelona. Elsevier Masson. 2010. 560
17. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, **Para la prevención, tratamiento y control del cáncer del cuello del útero y mamario en la atención primaria,** para quedar como NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
18. García R Aristóteles, García R Erika, Barroso R Helena, Bueno R Ricardo: **Quality evaluation of cone biopsy specimens obtained by large loop excision of the transformation zone.** *Journal of Clinical Medicine Research.* 2015; No. 4, Vol. 7, Apr. 220-224.
19. Hansen J, Waibel J, Timme S, et al: **Validity parameters of the human papillomavirus detection test hybrid capture 2 with and without cytology after laser destruction and large loop excision of the transformation zone treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia lesions.** *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2017; No. 4, Vol. 21, Oct. 289-293.
20. Gianella L, Mfuta K, Gardini G, Rubino T, Fodero C, Prandi S: **High-grade CIN on cervical biopsy and predictors of the subsequent cone histology results in women undergoing immediate conization.** *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2015; Vol. 186, March. 68-74.
21. Merlos-Gutiérrez AL, Vargas-Espinosa JM, González-González G, et al: **Recidiva de lesión intraepitelial cervical en pacientes postresección de cono con asa diatérmica.** *Ginecología y Obstetricia de México.* 2016; No. 2, Vol. 84, Feb. 95-104.
22. Zhu M, He Y, Baak J, et al: **Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study.** *BMC Cancer* [Internet]. 2015; No. 744, Vol 15, oct. 1-10. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1748-1>
23. A S Kyeong, Ho L In, Jin K Tee, Heon L Ki: **Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion.** *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2019; No.1, Vol. 299, Jan. 223-227.
24. Carcopino X, Mancini J, Gondry J, et al: **Risk factors of inadequate colposcopy after large loop excision of the transformation zone: a prospective cohort study.** *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2018; No. 1, Vol. 22, Jan. 31-37.
25. Motamedi M, Bömer G, Neumann H, von Wasielewski R: **CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases.** *BMC Infectious*

- Diseases*[Internet]. 2015; No. 541, Vol. 15, Nov. 1-9. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1277-1>
26. Jave S Luis, Ratkovich G Sarah, Olimón A Vicente, Aguilar L Adriana: **Modulación de la apoptosis por el virus del papiloma humano.** *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 2015; Vol 53, Supl 2: S200-S205.
27. Moré V Alina, Moya T Carlos, Pino P Felipe, et al: **Comportamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado en la consulta de patología de cuello.** *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2013; No 4, Vol. 39, Dic. 354-367.
28. Papoutsis D, Panikkar J, Gornall A, Blundell S: **Does the number of tissue fragments removed from the cervix with excisional treatment for CIN pathology affect the completeness of excision and cytology recurrence at follow-up? An observational cohort study.** *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2016; No. 2, Vol. 36, Feb. 251-256.
29. Papoutsis D, Panikkar J, Underwood M, et al: **Endocervical crypt involvement by CIN2-3 as a predictor of cytology recurrence after excisional cervical treatment.** *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2015; No. 4, Vol. 19, Oct. 311-318.
30. Schwartz T, Kolben T, Gallwas J, et al: **Comparison of two surgical methods for the treatment of CIN: classical LLETZ (large-loop excision of the transformation zone) versus isolated resection of the colposcopic apparent lesion – study protocol for a randomized controlled trial.** *Trials* [Internet].2015; No. 225, Vol. 16, May. 1-7. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-0736-8>
31. Motamedi M, Bömer G, Neumann H, von Wasielewski R: **CIN III lesions and regression: retrospective analysis of 635 cases.** *BMC Infectious Diseases*[Internet]. 2015; No. 541, Vol. 15, Nov. 1-9. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1277-1>