

11217  
141  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
ISSSTE  
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

	FACULTAD DE MEDICINA
<input type="checkbox"/>	MAYO 19 1993 <input type="checkbox"/>
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES DEPARTAMENTO DE POSGRADO JRLB	

**CORRELACION ENTRE VIRUS DE PAPILOMA  
HUMANO Y DISPLASIA**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A :  
DR. ANGEL GERARDO SOLIS RODRIGUEZ**

ASESOR: FRANCISCO CERVANTES CHAVEZ



**ISSSTE**

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1993



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 está 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.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## I N D I C E

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ANTECEDENTES.....	4
OBJETIVOS.....	26
MATERIAL Y METODOS.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	31
CONCLUSIONES.....	34
CUADROS Y FIGURAS.....	35
ANEXO I.....	45
BIBLIOGRAFIA.....	47

## RESUMEN

Se realizó estudio en la clínica de displasias del Hospital Regional " 20 de Noviembre " del I.S.S.S.T.E. de julio de 1988 a octubre de - 1991, para conocer la frecuencia de infección del virus de papiloma humano , considerado como precursor de la neoplasia cérvical intraepitelial (NIC), evaluar el diagnóstico citológico y su correlación con la colposcopia y estudio histopatológico , conocer la frecuencia de - persistencia, recurrencia, progresión de las lesiones y la evaluación de los métodos utilizados.

De las 91 pacientes incluidas se confirmó el virus del papiloma humano en 59.9%. La correlación citológica por medio de colposcopia fue de 67.2%. La correlación de diagnóstico citológico histopatológico -- fue de 72,2% para los diversos grados de NIC. La persistencia de NIC y HPV se encontro en 28.3% siendo el 100% para la infección de HPV. La mayor persistencia de NIC y HPV fue para el tratamiento con 5-Fluoracilo (47.4%). La recurrencia de NIC e infección de HPV se encontro en el 14% y la progresion de la NIC asociada a HPV fue de 10% ,correspondiendo el 80% para NIC I.

## I N T R O D U C C I O N

La neoplasia intraepitelial c3ervical (NIC), continua siendo un grave - problema en la consulta de ginecolog3a, encontrandose como precursor - del carcinoma escamoso invasor del c3ervix (1,2,5) ocurriendo evoluci3n hacia la forma invasora de manera aleatoria e impredecible.

El virus del papiloma humano, se ha relacionado directamente con la -- NIC en sus diferentes grados, as3 como con el c3ncer c3ervicouterino - invasor.

La infecci3n por HPV se encuentra incrementada en pacientes cada vez - m3s j3venes con vida sexual activa, se ha visto relacionada con la pro- miscuidad sexual, uso de anticonceptivos orales, el h3bito de fumar, - embarazo y el antecedente de verruga genital (1,2,5,8,9,14,21,26)

El c3ncer cervicouterino es un problema de salud p3blica en M3xico, -- siendo la segunda causa de mortalidad general en la mujer y la primera causa de muerte por tumores malignos(30,31).

Informes nacionales han demostrado mediante citolog3a, una asociaci3n - entre el c3ncer cervicouterino y papiloma virus humano que va de 20.9 al 56.9% (20).

La asociación de infección por HPV, con el cáncer cervicouterino y NIC es de 67.2% con un riesgo de 24% de desarrollar un NIC o cáncer si se padece condiloma plano(20).

Se ha demostrado un alto índice de seguridad diagnóstica realizando colposcopia, citología y estudio histopatológico (17,18,28,29).

La edad, la paridad de la paciente, y el grado de NIC deben de ser determinantes para elegir el tratamiento, lo cual lo hace controversial, siendo necesario una valoración postratamiento con fines diagnósticos y terapéuticos de la efectividad de los mismos en el manejo de las lesiones precursoras de cáncer cervicouterino.

En el Hospital regional 20 de Noviembre del ISSSTE, con capacidad técnica médica y estructural de tercer nivel en atención especializada, se cuenta con la clínica de displasias; la cual se encarga de captar a todas las pacientes que son portadoras de lesiones precursoras de NIC. Dada la usencia de información acerca de la frecuencia de la NIV e infección por HPV, en nuestro hospital se realizó el presente estudio para evaluar la correlación citocolposcópica para los diferentes grados de NIC e infección por HPV, conocer la persistencia, recurrencia y progresión de las lesiones, así como evaluar los métodos utilizados en su tratamiento.

## ANTECEDENTES

El cáncer epidermoide del cuello uterino es una enfermedad que es precedida por una gama de lesiones premalignas que abarca un aspecto de alteraciones displásicas del epitelio ectocervical. Richard las ha denominado como " neoplasia intraepitelial cervical " (NIC).

La NIC, continua siendo un problema grave en la consulta de ginecología. Actualmente esta neoplasia, la cual se cree es la precursora del carcinoma invasivo del cérvix, se encuentra incrementada en pacientes cada vez más jóvenes, esto se ha visto en años recientes(1,2,5,6).

La displasia se ha definido como todo epitelio escamoso situado sobre la superficie o en las glándulas que muestran alteraciones en la diferenciación, sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza al carcinoma in situ. De forma general puede decirse que la displasia comprende epitelio muy semejante histologicamente al carcinoma in situ, pero en los que las anomalías del epitelio no afectan todo su espesor .

El carcinoma in situ se ha definido como todo epitelio en el que no existen signos de diferenciación en todo su espesor y no hay invasión.

Según la proporción de las células indiferenciadas, se ha establecido una clasificación en:

- a) NIC Grado I (Displasia leve)
- b) NIC Grado II (Displasia moderada)
- c) NIC Grado III ( Displasia severa y carcinoma in situ)

La NIC I comprende lo que clásicamente se denominó displasia leve. En ella las alteraciones del epitelio, es decir, la ausencia de diferenciación afecta aproximadamente el tercio inferior del epitelio. Las anomalías del epitelio comprenden:

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

En una infección por HPV, se encuentran en las capas superficiales donde se puede observar la atipia coliocítica, que se caracteriza por la presencia de un halo claro que rodea un núcleo picnótico o ligeramente anormal, atravesado por un puente de citoplasma, puede existir edema intracelular e infiltrado inflamatorio. Estas lesiones también pueden observarse en la capa intermedia.

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

La NIC grado II corresponde con la displasia moderada. En ella se aprecian las alteraciones descritas anteriormente pero además se extienden entre un tercio y dos tercios de todo el espesor del epitelio.

La NIC grado III se denominó displasia grave o carcinoma in situ, lo que sin duda es un acierto ya que la diferenciación de ambos conceptos resulta artificiosa y subjetiva (3).

Durante los años cincuenta la displasia fue raramente encontrada en - mujeres que fueran menores de 25 años: el cáncer invasivo fue raramente encontrado en mujeres menores de 40 años (4).

Anteriormente la prueba de revisión citológica fue restringida a las - mujeres mayores de 30 años. Esta práctica fue basada en la creencia de que las anomalías propias del epitelio cervical de carácter neoplásico se presentaba en mujeres con factores de alto riesgo para desarrollar cáncer o que sobrepasan la edad de 30 años: actualmente el uso - de esa norma que limita la edad, nos permitiría diagnosticar pacientes que probablemente tendrían displasia o alguna otra alteración cervical (1).

En vista de lo anteriormente mencionado, actualmente se sugiere ini--ciar exámenes ginecológicos en etapas más tempranas de la vida. Por - ejemplo la Sociedad Americana del Cáncer, sostiene la idea que se debe efectuar citología a todas las mujeres de 20 años o menores si tienen vida sexual activa. En contraste al Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia conjuntamente con el Colegio Americano de Patólogos recomiendan que todas las mujeres que han tenido vida sexual activa o que - han sobrepasado la edad de 18 años deben de tener una citología y un - examen pélvico anual. Después de 3 o más exámenes anuales consecutivos que se hayan reportado normales, esta prueba podría realizarse con menor frecuencia (1).

Walton y Cols, conjuntamente con la Sociedad Americana del Cáncer recomienda abandonar la toma de papanicolaou en mujeres mayores de 65 -- años. En el extremo opuesto, Roberts y Cols, reportan una incidencia - de NIC del 8% en mujeres menopáusicas que fueron sometidas a colposcopia con citología normal y sugirieron que la colposcopia con la cito--logía podrían mejorar el diagnóstico de anomalías cervicales(7).

El cáncer de células escamosas del cérvix y sus precursores raramente ocurren en mujeres vírgenes; las mujeres que tienen alto riesgo de desarrollar estas lesiones se correlacionan fuertemente con las que tienen o han tenido varios compañeros sexuales así como el número de compañeros sexuales que ha tenido su pareja sexual.

Los precursores del carcinoma cervical son enfermedades de transmisión sexual justamente con la sífilis, blenorragia, clamidia y otras enfermedades de transmisión sexual; se cree que hay un largo período entre la infección y la aparición de la enfermedad clínicamente - obvia. Hay muchos candidatos para ser el principal agente etiológico de la transmisión venérea del cáncer cervical; en años recientes se ha visto que los agentes virales son el factor etiológico más importante (8, 9, 21).

Por la década de los 70s el virus del herpes simple fue el primer -- candidato y se reportó que, una significativa mayoría de pacientes -- con neoplasia cervical tenían anticuerpos del herpes virus tipo II.

Evidencias significativas sugieren que el virus del papiloma humano (HPV) puede ser un agente transmisor y transformador. El condiloma acuminado gruesamente visible que generalmente afecta a los genitales externos, perineo y ano, ha sido reconocido por muchos años como una enfermedad de transmisión sexual conjuntamente a las infecciones por el virus del papiloma humano. Se ha comprobado que en algunos -- casos en los que persisten estas lesiones por largo tiempo pueden -- progresar a lesiones de tipo de cáncer escamoso.

En 1974, Zur Hausen postuló que el virus del papiloma humano era el principal candidato de los agentes transmisibles sexuales que podrían resultar en una neoplasia escamosa del tracto genital. En 1977, Meisels y Col., prestaron atención a las lesiones del cérvix inducidas por el virus del condiloma y describieron la presencia de HPV intra-

nuclear en las células koilocíticas de los precursores del cáncer escamoso.

Los virus del papiloma humano han sido numerados de acuerdo al orden de descubrimiento. La aplicación de estas técnicas de biología molecular y la clasificación de los virus del papiloma humano han sido bien descritas por varios investigadores y publicados en revistas recientes. En el tiempo actual hay aproximadamente 56 virus conocidos y numerados del papiloma humano, y cada año se identifican muchos más; de éstos, 9 hay sido comunmente encontrados en el tracto genital femenino. Los tipos 6 y 11 del HPV son frecuentemente encontrados en verrugas genitales benignas planas y exofíticas, así como displasias de bajo grado. El tipo de HPV más frecuentemente encontrado en displasia de alto grado y carcinomas de la mucosa del aparato genital es el HPV 16 seguido por HPV 18. Los tipos HPV 31, 33, 35, 39, 42 son menos frecuentes pero también pueden relacionarse con displasias y cánceres invasivos de los genitales externos. Otros tipos de HPV, incluyendo 3, 10, 30, 34 son raramente encontrados de las lesiones genitales pero su aparición no juega un papel importante en la neoplasia cervical. (14).

En los estudios iniciales del cáncer de las células escamosas del cérvix se reporto que aproximadamente del 60 al 70% contenían HPV, sin embargo los estudios iniciales fueron realizados en un tiempo en que sólo se conocían los tipos 6, 11, 16, 18. Gissmann reportó que en los grupos europeos fué posible detectar HPV en un 90 a 95% de todos los cánceres de células escamosas que fueron examinados, y se podría especular que el 5% de los casos en los cuales no se encontró el HPV podrían ser tipos virales difíciles de identificar, o cánceres en los cuales el número de partículas virales es tan baja que hicieron difícil su detección (9).

Mitchel reporta que el 13% de las pacientes que se identifican HPV cervical, produzcan displasias o carcinoma cervical en un periodo de 6 años (24).

Así Syrjänen reporta 25% de las pacientes hay regresión, 61% persistencia, y el 14% progresión a NIC. Brux refiere en 764 pacientes estudiadas una regresión de 26.8%, persistencia en 52.9% y una progresión a NIC del 20.3% en un lapso de 18 meses (19).

Es indispensable un conocimiento claro de la biología, expresión - morfológica e historia natural de la infección de papiloma virus - cervical para el control racional de la neoplasia cervical.

Los condilomas acuminados genitales, son muy contagiosos, con una tasa de infectividad de al menos 64%. La infectividad de los condilomas subclínicos tal vez es similar del 65%.

#### Fase de Incubación:

El periodo de incubación varía de tres semanas a ocho meses y a veces más, con un promedio de 2.8 meses. Durante este lapso la infección viral latente puede producir proliferación epitelial y capilar (14).

#### Fase de expresión activa:

Un gran porcentaje de los individuos expuestos se mantiene con infección latente durante un periodo prolongado. En huéspedes susceptibles, la colonización viral va seguida de la expresión viral activa, que produce alteración pronunciada de crecimiento celular, aparición de efectos citopáticos virales en células en maduración, y aumento notorio de la velocidad de replicación viral. El progreso de la replicación viral episódica a la productiva depende de la participación de permisividad celular, el tipo viral, la susceptibilidad del huésped y la actividad de cofactores (22). Aunque la in-

fección latente por HPV es un fenómeno difuso esencialmente regional, ocurre expresión activa sólo en sitios particulares (14).

#### Fase de contención del huésped:

Casi tres meses después de la aparición de cualquier lesión clínica o subclínica ocurre respuesta inmunitaria del huésped (21). La inmunidad celular tiene una participación importante en la defensa de infecciones por HPV, sin embargo la respuesta de anticuerpos observada en ocasiones en pacientes con regresión de verrugas, indica que los linfocitos B también pueden influir. Durante esta fase los condilomas externos sufren una regresión espontánea en casi 20%, la destrucción localizada o de solo los condilomas vulvares obvios llevan a la remisión clínica duradera. En el 20% restante, las infecciones de HPV entran en la fase de contención y se mantienen refractarias a los tratamientos de consultorio estándar.

Las mujeres con antecedente de atipia collocitótica en el frotis cervical tienen mayor riesgo de NIC con progresión al cáncer invasor (24). Casi 33% de las lesiones de grados menores evolucionan hacia NIC III, 33% remiten y 33% se mantienen sin cambios durante años.

Evans y Monaghan, demostraron progresión de NIC II - III, en el 16% de las infecciones subclínicas por HPV (22). La fase de regresión espontánea es baja 11%.

#### Fase tardía:

Después de casi nueve meses, las pacientes se dividen en dos grupos: las que continúan con remisión clínica sostenida y las que recaen hacia la expresión activa persistente de la enfermedad. Aunque las mujeres del primer grupo ya no desarrollan nuevos condilomas, puede persistir una infección latente de HPV en la región anogenital, los

cuales pueden mantenerse contagiosos para otros compañeros sexuales; por lo contrario las pacientes que se mantienen en expresión activa de la enfermedad o que "recaen" después de un intervalo sin lesiones re-presentan el subgrupo que con mayor posibilidad tendrá neoplasia. La prevalencia de la infección subclínica varía considerablemente según la definición utilizada. Diversos estudios demuestran una prevalencia de 10 a 16.1 % de infección por HPV en la población general estudiada (22).

Existe en la actualidad una gran cantidad de bibliografía respecto al tabaco como factor de riesgo. Wilkenstein comenzó a estudiar tal variable al observar ciertas analogías entre el carcinoma bronquial y el del cérvix; ambos en su mayoría de origen epitelial escamoso. En Suecia Cederlof en 1975 encontró una alta incidencia de padecer carcinoma de cervix en las fumadoras. Mayberry y Cols, advirtieron que el tabaco y la exposición al virus del herpes simple tipo II eran riesgos sinérgicos, que apoyan la hipótesis enunciada por Wilkenstein de que el tabaco es el iniciador de las lesiones y estas son luego incrementadas por el virus, (2,5). Esta claro ahora que el tabaquismo produce inmunosupresión, lo que puede permitir crecimiento por HPV o puede hacer su control más difícil (13).

Varios estudios epidemiológicos concluyeron que el carcinoma del cérvix tiene una alta incidencia en mujeres de clase social muy baja, y en mujeres con alta paridad y en aquellas con comienzo de vida sexual activa temprana o varios compañeros sexuales (26).

La influencia de contraceptivos orales en el cérvix uterino ha sido sujeto de muchos estudios en las últimas dos décadas. En el presente no hay evidencia de la relación casual entre los anticon-

ceptivos orales y el carcinoma escamoso; sin embargo una posible relación entre los anticonceptivos orales y el adenocarcinoma todavía esta en disputa.

Es bien conocido que los anticonceptivos orales son causa de un marcado incremento en la proliferación del epitelio cervical -- glandular escamoso. Además la hiperplasia microglandular es ahora bien conocida como lesión propia de los contraceptivos orales.

Finalmente, nosotros no podemos confirmar que el uso de contraceptivos orales es un factor causal en el desarrollo del carcinoma - endocervical (15).

La raza como factor de riesgo, esta fuertemente comprometida por los condicionamientos culturales de cada etnia y por el nivel de desarrollo de éste. De los diferentes estudios se deduce que el grado de riesgo para las razas de menor a mayor riesgo son: judía, blanca, hispano-americana y negra (2).

En el nivel socioeconómico, la incidencia aumenta conforme la clase social desciende. Cuando se estudio este factor, se puede presentar un sesgo de selección, ya que son las personas de mayor - - riesgo (las de nivel educativo y clase inferior), las que menos -- participan en la investigación diagnóstica (2).

Wahi y Cols, 1969, Barron y Richart, han señalado que entre las mujeres multíparas sería mayor la probabilidad de padecer un carcinoma del cuello uterino, que con las que no han tenido ningún hijo. Algunos autores han observado que en las mujeres que tienen su primer hijo muy jóvenes, es mayor la probabilidad de padecer un carcinoma del cérvix que en las que los tienen a edades avanzadas, (Boyd y Doll, Christopherson y Parker), (3).

Durante algún tiempo se considero que la circuncisión del varón - podría prevenir a la aparición del cáncer cervical, por cuanto se consideraba que el esmegma podría tener un efecto cancerígeno. Actualmente se ha puesto en duda esta afirmación (3,16).

La influencia del compañero sexual, el varón, en la epidemiología de la enfermedad, con estudios se ha demostrado que una relación - directa entre el carcinoma cérvical y el nivel socioeconómico, -- ocupación y hábitos sexuales de aquél. En 1982 Baggish, señalaba - incidentalmente que el 82% de los compañeros sexuales de mujeres - con condiloma recidivante tenían condiloma peneano subclínico. Hans B reporta el 76% de los compañeros no habían percatado lesiones peneanas y solo el 7% tenían síntomas: como lesiones peneanas que no curan, prurito peneano, secreción uretral o eyaculación sanguinolenta(25).

Un mejor entendimiento de la historia natural de los precursores - del cáncer cérvical en la década pasada influyó para el manejo externo de la mayoría de las pacientes con NIC. Un criterio diagnóstico rígido incluye una apropiada citología, colposcopia, curetaje endocervical y múltiples biopsias que han sido recomendadas para obtener buenos resultados terapéuticos por una parte y para asegurarse de que no se escape cáncer invasivo del cérvix (17).

La principal función de la citología cévical es el atraer la atención de las anomalías epiteliales que de otra manera no podría detectarse por la poca expresividad clínica que demuestran estas lesiones. La exactitud en predecir las anomalías epiteliales cervicales es ahora ampliamente aceptada. Una característica -- esencial en la promoción y el mantenimiento de esta precisión - diagnóstica es el monitoreo interno continuo regular en re-

visiones retrospectivas. Debido a su alta naturaleza subjetiva - los procedimientos de control de calidad son difíciles de implementar en la citología. Otro aspecto sin embargo es la evaluación del procedimiento en citología, es la comparación del cito-diagnóstico con las últimas apariencias del tejido (estudio histopatológico).

El control de calidad en citología concierne principalmente a la - precisión diagnóstica del cáncer o lesiones precancerosas o contra riamente a la certeza de su ausencia. Esta precisión es monitorea da ultimamente por el diagnóstico histológico y la correlación de biopsias con frotis debería ser mínima su variación. La citología y la histología son ambas disciplinas subjetivas y la causa de dis crepancia entre los frotis cervical y el diagnóstico histológico - deriva principlamente de errores en la muestra clínica e interpre tación de laboratorio, principalmente la primera. Los falsos nega tivos pueden ser explicados en varios fundamentos: 1) La lesión sobre el cérvix puede ser tan pequeña que puede ser completamente removida por el frotis, 2) Las muestras quirúrgicas tomadas no - representan las lesiones del cérvix, puede que no se seleccione el bloque adecuado habiendo lesiones que no podrían ser identificadas a simple vista. 3) Lesiones pasadas por alto. 4) Diagnósticos hechos sobre lo habitual en frotis.

La mayor precisión en el control de calidad base, para correlacio nar entre frotis y diagnóstico histológico debería de esperarse -- que descansara sobre las biopsias colposcópicas donde la mayoría - de las lesiones cervicales pueden ser visualizadas (17, 18).

La colposcopia ha desempeñado un papel importante en el diagñósti co de las lesiones causadas por HPV asociadas con el cáncer y la - relación frecuente de ciertos subtipos con el NIC, de ahí la impor

tancia de su diagnóstico oportuno.

Las características clínicas observadas por el colposcopio en los papilomas cervicales exofíticos, son aquellos que pueden afectar - la zona de transición cervical o del epitelio plano original, se - observan como agregado de papilas pequeñas, cada uno con un asa -- vascular bajo el epitelio superficial translúcido, la aplicación - de ácido acético al 3.5% produce blanqueo y endurecimiento de las papilas individuales. En otros casos se presentan como placas o - micropapilares de leucoplasia. La angiogénesis con papilas múlti- ples puede producir asas capilares burdas, algunas de orientación horizontal.

Las lesiones de bajo grado se manifiestan colposcópicamente en dos formas generales. Algunas muestran micropapilas y asas vasculares finas, análogas a los condilomas miniatura, en tanto que otras se manifiestan como placas de epitelio blanco que semejan una NIC de alto grado.

La topografía de la NIC de alto grado tiende a confinarse a la zo- na de transición, en tanto que la infección subclínica por HPV pue- de afectar el epitelio plano originando la zona de metaplasia inma- dura, apenas proxima a la unión plano-cilíndrica., la aplicación - de ácido acético mostrará lesiones asimétricas, satélites, como de mapa que no son contiguas con el resto de la zona de transición.

La configuración superficial pueden observarse de manera menos es- pectacular micropapilas o microconvoluciones más amplias. Estos - desarreglos epiteliales cerebroides suelen contener una variedad - de capilares de calibre uniforme no dilatados.

La expresión viral tiene un efecto característico sobre la orienta- ción de los filamentos de queratina en las capas superficiales del epitelio plano infectado por HPV. Después de la aplicación de áci- do acético las zonas de las lesiones adquieren un color blanco lus-

troso puro. Por el contrario, el ácido acético produce en la NIC II - III un color blanco ostra opaco.

Los patrones vasculares triviales en epitelio condilomatoso o levemente displásico pueden tener orientación vertical u horizontal. Los vasos verticales constan de esas capilares de calibre uniforme con aspecto puntiforme, los vasos horizontales producen patrones - mal definidos en mosaico, con límites menos completos que los de - un mosaico verdadero.

Debido a pérdida de glucógeno, las lesiones de bajo o alto grado - no se tifen color caoba con yoduro de lugol.

Las displasias de alto grado se distinguen por un contorno plano, una forma asimétrica, un borde periférico recto y color blanco o - stión (ostra) opaco, dado que la unión plano-cilíndrica se dirige - en sentido cefálico con la edad, las zonas de neoplasia plana de - alto grado suelen formar el borde proximal de un campo preexistente de atipia de menor grado. Por ello, la detección colposcópica de una línea interna de demarcación (que separa una zona central - de atipia notoria con un campo periférico mucho más grande de blan - queo con ácido acético de menor grado) es una señal fácilmente de - tectable de la presencia de NIC II-III. Conforme aumenta la tasa metabólica en las lesiones de alto grado, la dilatación vascular - puede resistir la constricción por el edema epitelial. Por tanto, el punteado y mosaicismo clásico que se observan en un pequeño por - centaje de lesiones de alto grado incluyen vasos dilatados burdos, más que los de calibre uniforme delgado. La dilatación de vasos - de orientación vertical produce un arreglo de estructuras simila - res a una espiral, dirigidas al azar y con enrollamiento irregular; de manera similar, el factor angiogénico producido por lesiones de alto grado, puede transformar epitelio superficial en una serie de

bloques individuales. Conforme aumenta la gravedad, se entremezclan a menudo combinaciones de estructuras puntiformes y en mosaico: los patrones se hacen menos definidos y puede aumentar la distancia intercapilar (27).

El tratamiento de la NIC se basa en el diagnóstico e incluye no sólo el grado histopatológico de la neoplasia, sino la localización y extensión de la lesión. El mejor paso inicial es la colposcopia con biopsia dirigida, ya que es precisa, habiendo concordancia de 85.9% al 91.2% (28,29) entre el papanicolaou y los resultados de la biopsia por colposcopia, diferenciando entre pacientes con enfermedad mínima pero importante y aquellas sin cambios requieren valoración o tratamientos adicionales.

La capacidad de discriminación es indispensable para regular costos vinculados con la prevención al carcinoma cervicouterino mediante detección de grandes grupos y prevenir la morbilidad innecesaria relacionada con el tratamiento de cambios considerables que no representan riesgo de evolucionar hacia el cáncer.

Se han propuesto diversos tratamientos, de los cuales se mencionan a continuación :

#### QUIMICO

Podofilina  
Acido bicloroacético, tricloroacético  
5- Fluoracilo  
Bleomicina  
Colquicina  
Cartaridina  
Azul de metileno

#### QUIRURGICOS

Electrocauterio  
Crioterapia

	Láser
	Extirpación local
	Vulvectomía
INMUNOLOGICOS	Levamisol
	Dinitroclorobenceno
	Interferón alfa y beta
	Vacuna autóloga
QUIMICOS / QUIRURGICOS	Quimioterapia
PSICOTERAPIA	Sugestión e hipnosis
RADIOTERAPIA	Tratamiento con rayos X.

Describiremos las formas actuales de tratamiento.

#### ACIDO TRICLOROACETICO

Se utiliza en solución al 50-85% en alcohol de 70%. La aplicación tópicamente produce irritación cutánea intensa que dura de tres a cinco minutos en tanto que los condilomas se tronan blancos como resultado de la cauterización química. Si el ácido se aplica cuidadosamente con un pequeño aplicador con punta de algodón sólo en las lesiones, no hay necesidad de proteger la piel circundante, ni lavar el agente después de varias horas. Malviga y cols, reportan un tratamiento exitoso usando -- ácido tricloroacético al 85% basado en una evaluación de 4 meses por -- criterio histológico y citológico (43).

#### 5-FLUORACILO (5-FU)

El 5-FU es un análogo de pirimidina fluorado, que compete por la timidilato sintetasa e impide así la síntesis de DNA y la división celular. También puede impedir la síntesis de RNA, ya que compete con enzimas -- de uracilo activas y evita la incorporación de uracilo al ácido. Cuando

se incorpora al RNA, el 5-FU causa la producción de proteínas falsas, que originan pérdida de la función celular y tal vez una mayor detección y respuesta inmunitarias a las proteínas extrañas de la pared celular. La reacción de hipersensibilidad tardía resultante puede aumentar los efectos citotóxicos de 5-FU. La aplicación diaria de 5-FU al 5% produce eritema y edema en el epitelio queratinizado después de dos a catorce días. El 5-FU es eficaz para el tratamiento de displasias y condiloma acuminado de la porción distal del aparato genital - uretra y ano. Suele ser suficientes 10 semanas de tratamiento para lograr la involución de las lesiones. Los pacientes con sistema inmunitario intacto habrán desarrollado inmunidad al HPV para la fecha que se interrumpe el tratamiento. El efecto profiláctico del esquema de mantenimiento con 5-FU ha resultado útil después de la ablación de las lesiones relacionadas con HPV por otros métodos. Los efectos secundarios del tratamiento periódico con 5-FU fueron mínimos en casi todos los casos y consistieron en irritación vulvar y secreción vaginal(44).

### CRIOTERAPIA

La crioterapia destruye las capas superficiales del epitelio cervicouterino mediante la cristalización del agua intracelular que produce la rotura física de la célula y destrucción de los organitos celulares así como trastornos bioquímicos. El óxido nítrico, que produce una temperatura de  $-89^{\circ}\text{C}$ , y el dióxido de carbono con  $-65^{\circ}\text{C}$  son los más utilizados, porque no solo producen temperaturas satisfactorias sino que se encuentran disponibles y baratos. El congelamiento rápido y la conservación de temperaturas frías son factores importantes para producir resultados satisfactorios. La esfera de hielo se forma rápi-

damente y extiende 4-5 mm fuera del borde de la sonda. Esto indica que se ha obtenido una profundidad adecuada de congelamiento dentro del cuello . La profundidad inadecuada de congelamiento produce fracaso del tratamiento por falta de destrucción de la NIC en las criptas glándulares. Las pacientes presentan una secreción acuosa durante algunas semanas. Las complicaciones son raras, en ocasiones ocurre estenosis cervical y en raras ocasiones hemorragia postratamiento. Una vez obtenida la curación, el riesgo de recidiva de NIC fue menor al 1%. El éxito de la crioterapia para la NIC ha sido según varios autores de 80a 98% (45).

### VAPORIZACION CON LASER

En los últimos 15 años, la técnica de vaporización de NIC con láser de dióxido de carbono ha adquirido cada vez mayor popularidad. El láser se guía con el colposcopio y puede controlarse para producir vaporización cervical de cualquier forma y hasta cualquier profundidad que permita la destrucción precisa de la lesión cervical. Esto es valioso cuando se tratan lesiones que descienden un poco dentro del conducto endocervical o aquellas que afectan glándulas endocervicales, donde la posibilidad de destrucción es importante. Por otro lado el equipo de láser es caro y se requiere algún entrenamiento especializado. La energía láser llega a las células del cuello donde su poder lumínico produce calor, e instantáneamente hace hervir el agua intracelular y produce vapor que explota la célula. El daño producido por el láser depende de la densidad del poder, el tiempo de incidencia en el tejido y las características físicas de la longitud de onda.

Una de las ventajas de la vaporización láser en comparación con la crioterapia y electrocauterización es la posibilidad de tener la --

unión escamocilíndrica en el orificio externo después del tratamiento. Se ha demostrado que la destrucción de toda la zona de transformación produce mejores resultados de curación .

La profundidad de la vaporización cervical hasta 7 mm ha mejorado las tasas de curación de 68 a 87%. Wright recalcó la importancia de una --vaporización cilíndrica de la zona de transformación, para destruir -- las criptas glándulares que pudieran afectarse con la neoplasia intraepitelial. El fracaso del tratamiento no parece relacionarse mucho con el grado de NIC, sino más bien con la presencia concomitante de lesiones condilomatosas en el cuello.

Las complicaciones de la vaporización láser en la NIC son pocas. La -- principal es la hemorragia, que ha sido problemática en el 3 al 5% de los casos comunicados. Es rara la estenosis cervical después de la vaporización con láser en la NIC (45,46).

#### CAUTERIO

La punta caliente del cauterio hasta un rojo cereza se ha utilizado durante años para tratar la "cervicitis crónica" y la "erosión". La Técnica es fulguraciones radiales del conducto endocervical hacia fuera, -- no es muy satisfactoria para el tratamiento de la NIC, no obstante, -- pu esto que pueden sobrevivir islas de displasia variable entre las líneas diales. Shurumans y cols refieren que la tasa inicial de curaciones -- para NIC es del 85%. Chanen y cols, destruyen toda la zona de transformación y de tejidos de mayor profundidad mediante un electrodo de agujas calientes introduciendo repetidamente hasta una profundidad de 1.5 cm en el cuello, requiriendo el uso de anestesia general, con una incidencia de 2.7% de persistencia de la enfermedad . Ellos tuvieron una tasa de complicaciones de 2.5%, La mayor parte debida a la hemorra---

gia excesiva, aunque unos cuantos pacientes tenían estenosis cervical o infección pélvica(45).

### BIOPSIA EN CONO

Antes del uso amplio de la biopsia dirigida por colposcopia, el estándar para valoración de mujeres con frotis de Papanicolaou anormal sin lesión microscópica cervical era la biopsia en cono, recurso diagnóstico eficaz para excluir cáncer invasor oculto y valorar las lesiones del conducto endocervical incluyendo adenocarcinoma in situ. También se usa mucho la biopsia en cono como procedimiento terapéutico, en cuyo caso tiene la ventaja de que se dispone de la muestra tisular para el estudio histológico. Esto contrasta mucho con las formas destructivas del tratamiento (crioterapia, electrocauterización y láser) donde no se obtiene tejido para reconfirmación microscópica del diagnóstico. Sus indicaciones que propone Howard W. son:

#### INDICACIONES DIAGNOSTICAS.

Cuando hay una lesión importante pero no pueden observarse sus límites.

Cuando hay lesión considerable, pero no puede observarse la unión plano cilíndrica.

Cuando es positivo el legrado endocervical.

Cuando hay lesión importante y falta la correlación entre citología, colposcopia y biopsia dirigida.

Cuando se diagnostica carcinoma microinvasor o se sospecha por citología, colposcopia o biopsia en sacabocado.

Cuando la experiencia del colposcopista es inadecuada para descartar una lesión invasora.

#### INDICACIONES TERAPEUTICAS

En caso de NIC III donde hay una gran lesión.

Cuando la vigilancia de la evolución de la paciente es problemática.

Los autores recomiendan el tratamiento de pacientes con NIC II o peor y aquellas con grados menores de anomalías que han evolucionado o persistido durante seis meses o más. El legrado endocervical positivo es indicación sólida de biopsia cono. Desde el punto de vista de diagnóstico raras veces se puede identificar y clasificar en grados la intensidad de NIC o inclusive eliminar la posibilidad de un cáncer invasor - con base en los fragmentos tisulares obtenidos por legrado endocervical. Siempre se indica biopsia en cono cuando se sospecha de un cáncer micro invasor, ya que sólo los cortes múltiples de toda la zona de transformación permitirán al ginecólogo y patólogo hacer un diagnóstico preciso de la extensión de la enfermedad(45).

#### CONO CON BISTURI DE LASER

Utilizando densidades elevadas con un punto pequeño, se puede usar el láser de CO<sub>2</sub> como escapelo para cortar un cono, requiere de alta potencia láser y un tamaño pequeño de haz, más que el que se usa para vaporización. La pérdida sanguínea es menor en promedio de 6.8 ml en comparación con bisturf frío, además de la hemostasia, los conos de láser casi siempre son más pequeños, pues se cortan de manera precisa, mientras que el cirujano observa a través del colposcopio. Las complica-

ciones como estenosis cervical, infección, perforación uterina y lesión de vejígo recto son menos frecuentes. Con respecto a la fecundidad después de la biopsia en cono. No hay pruebas sólidas que sugieran que la tasa de fecundidad o aborto espontáneo temprano se modifiquen con la biopsia en cono. La incidencia de recidivas después de biopsia en cono con margen negativo es de 2.4 a 7.7% y con margen positivo en promedio es de 35%. Es claro que la incidencia de NIC persistente o recidivante es mayor si los bordes son positivos, pero inclusive con bordes negativos ocurren recidivas de NIC. Esto recalca la importancia de un estudio cuidadoso de muchos cortes de la biopsia en cono y la posibilidad de aparición de nuevas zonas (45).

#### CONO CON ASA DE DIATERMIA DE BAJO VOLTAJE

El asa de diatermia de bajo voltaje es un método efectivo y simple: y la técnica puede ser aprendida rápidamente, ya que existe la necesidad de que las mujeres acudan solo 1 vez a la clínica de colposcopia, ya que una visita subsecuente no es necesaria en muchos de los casos debido a que la examinación histológica indica si la lesión es completamente excidida, y permite conocer su severidad. Una visita preliminar es innecesaria ya que el 95% de las mujeres con lesiones visibles y frotis anormales serán las que requieran tratamiento.

La técnica en la clínica, consiste en una examinación estándar colposcópica, si la zona de transformación es visible, y una anomalía es identificada en el cervix se realiza una excisión en cono de toda la zona de transformación usando el asa de diatermia de bajo voltaje bajo anestesia local, el asa tiene un diametro de 1 a 1.5 cm.

Antes que la paciente deje la clínica se le da información futura, se le pide no use protección sanitaria interna y que no tenga relaciones sexuales por un mes, los frotis cervicales son hechos cada 4-10 meses y anualmente.

La persistencia de la lesión se encontro solo en el 4.1% de las pacientes, por excisión incompleta de la lesión, siendo necesario excisión repetida con asa de diatermia, lo que la compara favorablemente con grados residuales encontrados despues del tratamiento con láser.

Las complicaciones a corto plazo son raras, la hemorragia secundaria es minima con respecto al cono con láser. (46).

### HISTERECTOMIA

En pacientes con NIC, la histerectomía sigue siendo el tratamiento con la menor tasa de recidivas, especialmente útil para la paciente que es mala candidata para una buena vigilancia regular de evolución. En la revisión de las publicaciones se indica que cuando ocurre recidiva vaginal de neoplasia intraepitelial o invasora después de histerectomía en la paciente con otras indicaciones de la operación o síntomas que pudieran mejorar con ella. Se requiere biopsia en cono para un diagnóstico preciso de "microinvasión" y a veces se utiliza un cono amplio con bordes negativos como tratamiento en la paciente seleccionada, con su pleno conocimiento. (45).

## O B J E T I V O S

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Conocer la frecuencia de infección del virus del papiloma humano en las displasias.
2. Evaluar el diagnóstico citológico a través del diagnóstico colposcópico e histológico en la neoplasia intraepitelial cervical y la infección de virus de papiloma humano.
3. Conocer la frecuencia, la persistencia, recurrencia, y progresión de las lesiones de la neoplasia intraepitelial cervical, e infección del virus del papiloma humano.
4. Evaluar los métodos utilizados en el tratamiento de las lesiones precursoras de neoplasia intraepitelial cervical .

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio retrospectivo, transversal, comparativo, mediante la revisión de 91 expedientes clínicos de pacientes que acudieron a la clínica de displasias del Hospital Regional 20 de Noviembre de - Julio de 1988 a Octubre de 1991.

Se incluyó a todas las pacientes que llegaron a la consulta con el diagnóstico citológico de displasia grado I a III, con o sin infección de HPV, así como a las pacientes portadoras de infección por HPV. En caso de contar con un diagnóstico ajeno al Hospital, se repitió el estudio citológico y se practicó colposcopia, en caso de ser positivo éste, se realizó biopsia dirigida por colposcopia en aquellas pacientes con NIC II y NIC III.

Se obtuvieron datos sobre edad, tabaquismo, inicio de vida sexual activa, número de compañeros sexuales, método de planificación familiar, - paridad, antecedente de infección vaginal, resultado citológico, histológico, resultado de colposcopia, colposcopias de control, tratamiento realizado y controles citológicos realizados postratamiento a los 3-4, 6 y 12 meses o más hasta su egreso del servicio. Siendo egresadas del - servicio como mínimo con 3 citologías negativas, se evaluó la persistencia, recurrencia, progresión de NIC, y los tratamientos instituidos.

Se definió como persistencia, si los diagnósticos fueron obtenidos posterior al tratamiento inicial, y recurrencia, si después del seguimiento postratamiento se obtuvo diagnóstico de NIC.

El análisis de los datos se basó en porcentaje y desviación estándar.

## RESULTADOS

De las 91 pacientes incluidas en el estudio, la edad mínima encontrada fue de 22 años y la máxima de 78 años, encontrando 59 pacientes comprendidas - entre los 30 y 49 años (64.8%). El promedio de edad fue de 41.7 años con - una desviación estandar de 11.6 años . Cuadro I

El tabaquismo se asocio poco entre las pacientes con neoplasia intraepite- lial cervical e infección de HPV, representando solo 14 pacientes con 15.4%.

La paridad, una gran proporción de las pacientes tuvieron más de 2 hijos - con un 74.4% y solo en 4.4% de las pacientes(4) fuerón nùliparas con un - promedio de 4.31 hijos y una desviación estandar de 3.12. Fig I

El inicio de vida sexual activa antes de los 20 años se encontro en 60 pa- cientes con un promedio de 63.7%, siendo la más joven de 13 años y la mayor de 39 años, con un promedio de 20.2 años y una desviación estandar de 5.47 años Fig. 2

La mayoría de las pacientes tenía un compañero sexual, existiendo en este - drupo 56 pacientes (60.4%), y 35 pacientes tenían más de 2 compañeros sexua- les con un 38.5%. Una sola paciente aún no había iniciado vida sexual activa (1.1%), y la que más compañeros sexuales tenía fue de 10. Fig-3

Con respecto al método anticonceptivo utilizado 34 pacientes (37.4%) utili- zaba hormonales orales y parenterales, 16 más (17.5%) eran portadoras de - dispositivo intrauterino, 22 de ellas (24.2%) con antecedente de salpingo - clasia bilateral, y en 17 (18.7%) no tenían método anticonceptivo. Fig-4.

Desde el punto de vista de infecciones de transmisión sexual se confimo - que 50 pacientes (54.9%) tenían antecedente de infección viral correspon- diendo al 96.2% al virus del papiloma humano y 2 pacientes se encontro aso- ciado al herpes virus (3.8%).

De las pacientes con infección por HPV, 18 pacientes (36%) correspondieron al grupo de NIC I, 14 (28%) para el grupo de NIC II, y 11 pacientes (22%) para el grupo de NIC III, 7 casos (14%) en donde se encontro únicamente -- infección por HPV sin NIC . Fig 5

En 36 pacientes (39.6%) se encontro los siguientes agentes de transmisión sexual asociado a NIC y / o infección de HPV, o como agentes únicos con la siguiente frecuencia: Gardnerella 51.2%, Clamidia 33%, Tricomona con 10.3% y herpes virus en el 5.2%. Fig 6.

La infección asociada de HPV a la NIC se detecto mediante citología en 67 - pacientes (73.6%), para la NIC I, 23 pacientes (34.3%), para NIC II, 23 - (34.3%) , para NIC III , 12 acientes (18%), y solo 9 pacientes se encontro infección por HPV.

De las 67 pacientes con citología positiva para NIC y HPV, se corrobora - el diagnóstico por colposcopia en 45 pacientes (67.2%), no corroborandose la presencia de HPV en 32.8%.

Del total del biopsias realizadas para las displasias grado II y III, se encontro una correlación del diagnóstico citológico en 72.2%, con una falsa positiva de 27.8% de los casos.

El tratamiento inicial de las pacientes con NIC en sus diversos grados - con infección por HPV se realizo en 5 grupos:

El primer grupo como método de tratamiento la electrofulguración, que fue realizada en 11 pacientes (16.9%) en aquellas lesiones exofiticas visibles en el perine o cérvix.

El segundo grupo basado en la aplicación de 5- Fluoracilo en el canal endo cervical y exocervix por medio de cotonete 2 veces a la semana en 8 sesiones, comprendiendo a 19 pacientes(29.2%), cuando las lesiones cubrian gran parte del exocervix.

El tercer grupo el método utilizado fue la criocirugia en 19 pacientes --

(29.2%), cuando las lesiones cubrían gran parte del exocervix.

El cuarto grupo considerado el cono biopsia como tratamiento, si no se encontraba en los bordes lesión residual, y la biopsia cuando las lesiones se extendían en el canal endocervical, o por duda en el diagnóstico citológico o por progresión de la lesión en 5 casos (7.7%).

El quinto grupo constituido por la histerectomía, realizada en 5 pacientes (7.7%), la indicación fue por causa ginecológica asociada en 4 casos (miomatosis uterina), y en 1 caso por Cáncer cervicouterino in situ con antecedente de cono cervical con bordes con lesión residual.

La persistencia se encontró en 19 pacientes (28.3%), correspondiendo al 100% para NIC e infección por HPV. Se encontró una persistencia para los métodos utilizados con la siguiente frecuencia: para 5- FU el 47.4%, para la criocirugía 26.3% (5 pacientes), para la electrofulguración el 21% y para cono cervical 5.3%. Cuadro -3

La persistencia para todos los métodos utilizados para los diversos grados de NIC fue la siguiente: Para NIC I y HPV 6 pacientes (31.6%). Para NIC II y HPV 6 pacientes (31.6%) y para NIC III y HPV 5 pacientes-- el 26.3%, para la infección de HPV 3 pacientes 10.5%. Fig 7

La recurrencia se presentó en 7 pacientes (14%) para NIC y HPV en el 100% de los casos. Correspondiendo 4 pacientes (57.1%) para NIC I y HPV, y 3 pacientes (42.9%) para NIC II y HPV.

La progresión se presentó en 10% de las pacientes (5). Correspondiendo a NIC I 4 pacientes (80%) de las cuales progresaron 2 a NIC II en promedio de 6 meses, y 2 pacientes con progresión a NIC III en un promedio de 18 meses. Para NIC II una paciente con tendencia progresiva de la displasia.

## D I S C U S I O N

El promedio de edad de las pacientes comprendidas en el estudio de NIC y HPV estuvo comprendido en la cuarta decada de la Vida (69.8%), estos resultados son similares a los reportados por Rodriguez (32), corrigiendo la edad para menores de 40 años se presento displasia en 46.1%, cuyos datos son similares a los obtenidos por Uribarren (20). Luthra en un estudio prospectivo de 66.736 exámenes citológicos encontro un rango de edad entre los 33.8 y 40.2 años entre las pacientes con displasia (33).

Por lo que se refiere a la paridad la cuales un factor predisponente en la génesis del cáncer cérvical es notorio haber encontrado que el 74.4% de las pacientes de nuestro estudio tuvieron más de 2 hijos, lo que concuerda con los reportes de la literatura (5,16,20,32,33).

El inicio de vida sexual activa iniciado antes de los 20 años fué encontrada en el 67.7% del grupo de estudio, el cual se considera factor para el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer cérvical(2,16,20,32,33). Rotkin en una revisión exhaustiva de varios estudios epidemiológicos -- sobre cáncer cérvical concluyo que el inicio de vida sexual activa en edades tempranas es un importante factor de riesgo para desarrollar NIC (34)

En el 38.5% de nuestras paciente tienen el antecedente de tener más de -- 2 compañeros sexuales, lo que en estudios epidemiológicos a nivel mundial coinciden que el tener múltiples compañeros sexuales es un factor de riesgo para desarrollar lesiones premalignas cervicales (33,35).

De los agentes de transmisión sexual en 50 pacientes(54.9%) se corroboró la presencia de HPV en la NIC, Bernstein reveló la prevalencia del diagnóstico histológico de infección de HPV en 36.5% de muestras cervicales obtenidas, lo cual muestra que existe aumento notorio de las infecciones por HPV (36), siendo una prevalencia mayor en nuestro grupo de estudio. Uribarren (20) demuestra en nuestro medio que el 67.2% de su grupo de estudio de NIC y HPV estaba asociado el condiloma plano.

La correlación diagnóstica citológica a través de la histopatología de la displasia y HPV fue de 72.2% del total de los casos siendo mayor para la NIC III en el 80% lo que concuerda con Irish (17), refiriendo que la correlación exacta entre el diagnóstico de biopsia y frotis fue presentado en el 75% de los casos.

David W. refiere que el grado de anomalías del frotis es relacionado con los resultados de las biopsias, habiendo una concordancia de 85.9% entre el Papanicolaou y los resultados de la biopsia por colposcopia (28).

La correlación cito-colposcópica en nuestro estudio fue de 67.2% lo que concuerda con lo referido por Shneideren el que la colposcopia pudo identificar 70% de casos positivos, concluyendo que el diagnóstico microscópico de infección por HPV mediante frotis es altamente específico pero no muy sensible (37).

La persistencia posterior al tratamiento médico y quirúrgico se encontró en el 28.3% de las pacientes estudiadas, llamando la atención que las pacientes tratadas con criocirugía presentaron una recurrencia de 26.3%. Savage y cols encontró que las mujeres con afección de las glándulas endocervicales tenían una tasa de fracasos de 27% por criocirugía, siendo factores de alto riesgo para enfermedad persistente o recidivantes cuando se tratan con crioterapia(42).

La persistencia que demostro el 5-FU fue de 47.4% lo que contrasta con -- Krebs, que reporta que el tratamiento periódico de 5-FU resulto eficaz en más del 80% de las mujeres tratadas con condiloma vaginal, displasia y condiloma uretral(39). Esto probablemente por la menor dosis que utilizamos en comparación de las dosis promedio utilizadas por este. La persistencia observada por nosotros es similar a las realizadas con tecnología más sofisticada y costosa como lo es el tratamiento de la NIC y HPV con láser - (40).

La progresión de NIC del 10% en nuestro estudio es similar a la referida por Evans y Monogham donde encuentran una progresión del NIC II al III - en el 16% (22).

## CONCLUSIONES

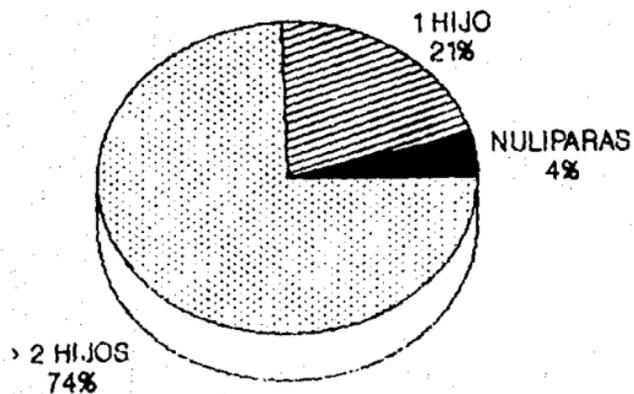
1. En el estudio que se realizó se observó que el virus del papiloma humano se encontro presente el la NIC en el 54.9%.
2. La NIC se presentó primordialmente entre la cuarta y quinta decada de la vida.
3. La citología , colposcopia, e histopatología son complementarias entre sí.
4. En las lesiones persistentes de NIC se encontro HPV en el 100% de los casos.
5. El 5- Fluoracilo se encontro una alta frecuencia (47.4%) de persistencia postratamiento.
6. La recurrencia de NIC se presento en el 14% para NIC y HPV en el 100%.
7. La progresión se presento en el 10% . El 80 % correspondio a NIC I y el 20% a NIC II , asociado a infección por HPV.

## CUADRO 1

### DISTRIBUCION POR EDAD EN EL GRUPO DE ESTUDIO

GRUPOS DE EDAD	NUMERO	PORCENTAJE
20 a 29	10	11 %
30 a 39	32	35.1%
40 a 49	27	29.7%
50 a 59	15	16.5%
más de 60	7	7.7%
TOTAL	91	100

# CORRELACION N.I.C. Y H.P.V. PARIDAD



H.R. 20 NOV. 1988TE  
FIGURA: 1

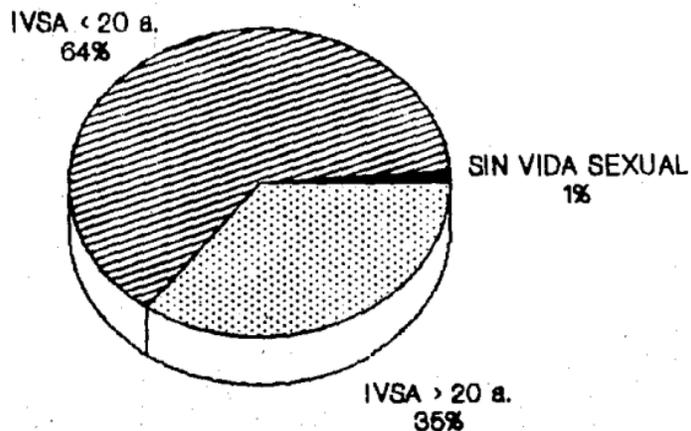
**C U A D R O 11****DISTRIBUCION POR EDAD DE INICIO DE****VIDA SEXUAL**

---

<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<b>NUMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SIN VSA</b>	<b>1</b>	<b>1.1 %</b>
<b>MENOR DE 15</b>	<b>6</b>	<b>6.6 %</b>
<b>15 a 20</b>	<b>52</b>	<b>57.1 %</b>
<b>21 a 30</b>	<b>26</b>	<b>28.6 %</b>
<b>MAYOR DE 31</b>	<b>6</b>	<b>6.6 %</b>
<b>TOTAL</b>	<b>91</b>	<b>100.0 %</b>

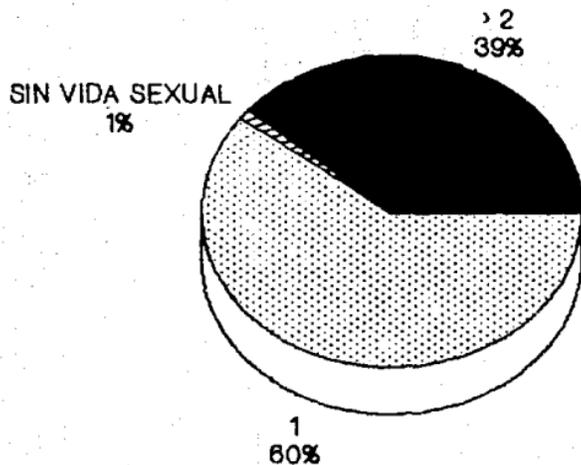
---

## CORRELACION N.I.C. Y H.P.V. INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA



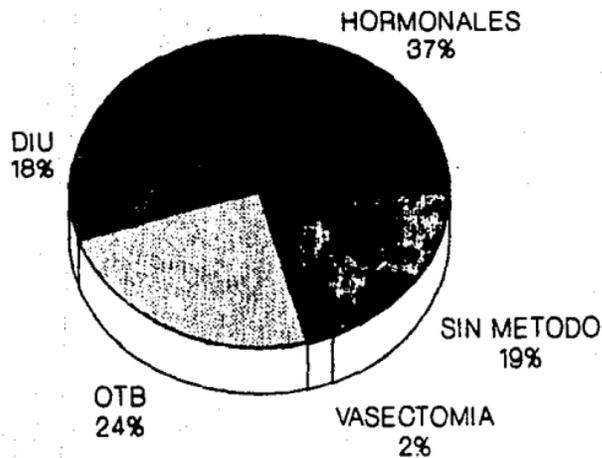
H.R. 20 NOV. 1997E  
FIGURA: 2

## CORRELACION N.I.C. Y H.P.V. COMPAÑEROS SEXUALES



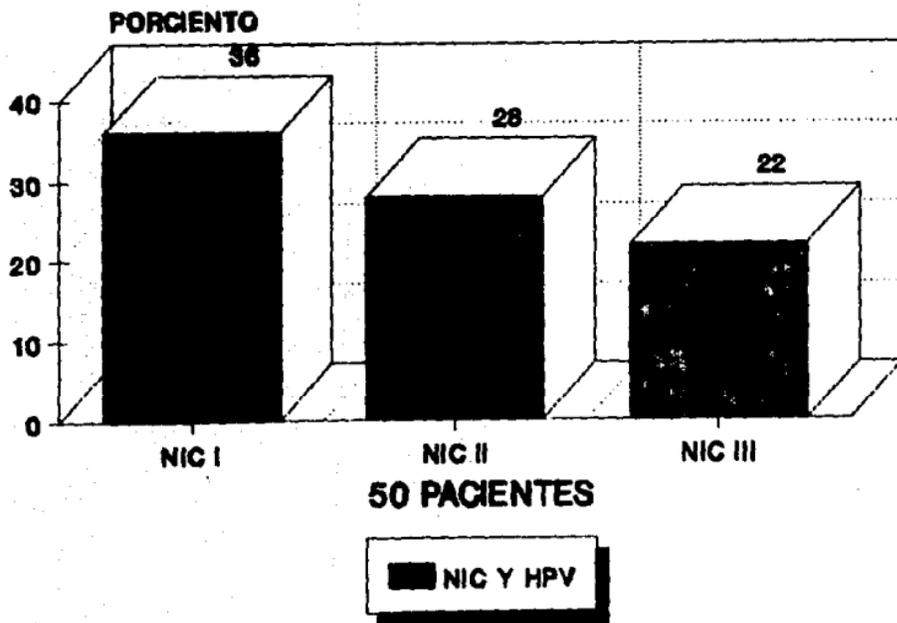
H.R. 20 NOV. 1988TE  
FIGURA: 3

## CORRELACION N.I.C. Y H.P.V. METODO ANTICONCEPTIVO



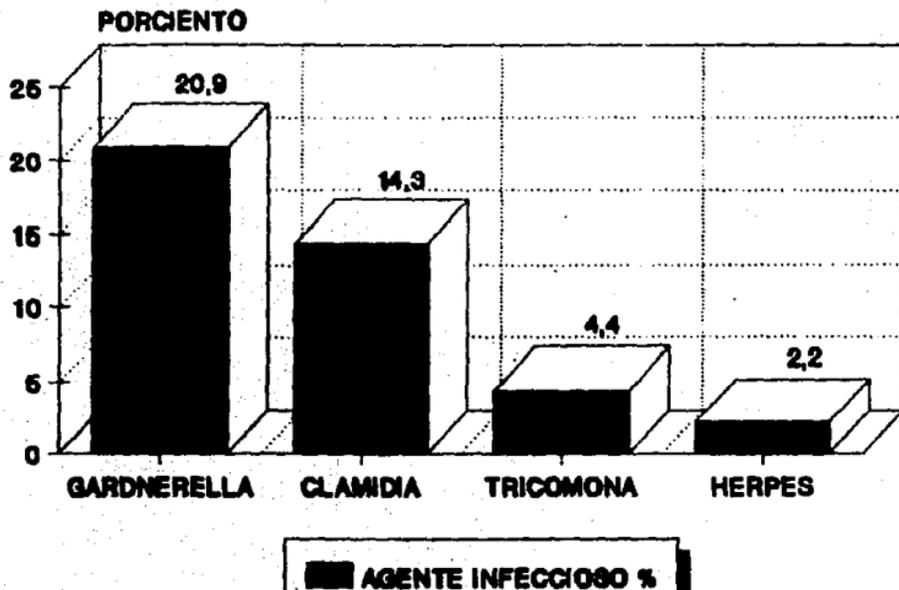
H.R. 20 NOV. 1985TE  
FIGURA: 4

## CORRELACION DE N.I.C. Y H.P.V. DE ACUERDO A SU GRADO HISTOPATOLOGICO



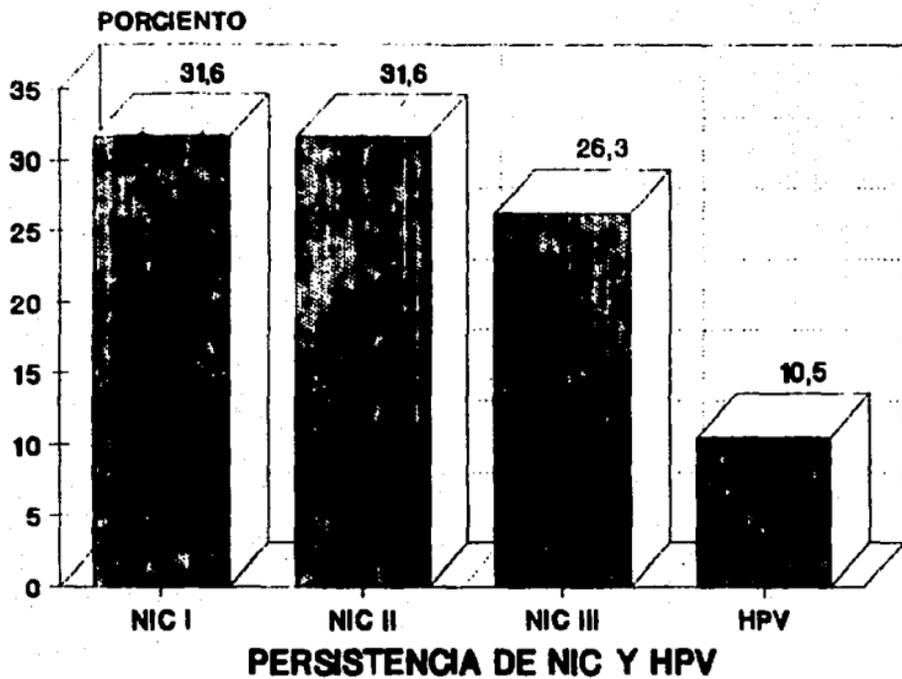
H.R. 20 NOV. 1988TE  
FIGURA: 5

## CORRELACION N.I.C. Y H.P.V. INFECCIONES ASOCIADAS



H.R. 20 NOV. 1988TE  
FIGURA: 6

## CORRELACION N.I.C y H.P.V.



H.R. 20 NOV. 1988TE  
FIGURA: 7

**C U A D R O 3**  
**PERSISTENCIA DE NIC Y HPV**  
**AL TRATAMIENTO**

METODO	PORCENTAJE
ELECTROFULGURACION	21.0 %
5- FLUORACILO	47.4 %
CRIOCIRUGIA	26.3 %
CONO CERVICAL	5.3 %
<b>TOTAL</b>	<b>100.0 %</b>

FORMA DE REGISTRO DE DATOS .

MANEJO DE NEOPLASIA INTRACERVICAL / VIRUS DE PAPILOMA HUMANO.

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

No de Expediente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años. Sexo:  Masculino .

Tal. pulso: Positivo \_\_\_\_\_ No de cigarrillos \_\_\_\_\_ Dedicación: \_\_\_\_\_  
 Negativo \_\_\_\_\_ Toxicomanías: \_\_\_\_\_

Habitos higienicos: \_\_\_\_\_

Enfermedades matriciales: \_\_\_\_\_

ASC: M \_\_\_\_\_ años. RM \_\_\_\_\_ IVGA \_\_\_\_\_ No de compañeros sexuales: \_\_\_\_\_  
 CF: DIU: \_\_\_\_\_ años. H.O \_\_\_\_\_ años.  
 H.P \_\_\_\_\_ años Otros: \_\_\_\_\_  
 G \_\_\_\_\_ F \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_.

Antecedente de enfermedad sexual transmitida:  si   no  ;  
 cual: \_\_\_\_\_ fecha: \_\_\_\_\_

RAF: anorectal (clínica de referencia) . fecha: \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_ Patron hormonal \_\_\_\_\_

Patron celular: \_\_\_\_\_

Alteraciones: \_\_\_\_\_

Patron Microscopico \_\_\_\_\_

Datos complementarios: \_\_\_\_\_

RAF: (tomada en la clínica de displasia) fecha \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_ Patron hormonal \_\_\_\_\_

Patron celular: \_\_\_\_\_

Alteraciones: \_\_\_\_\_

Patron microscopico \_\_\_\_\_

Datos complementarios: \_\_\_\_\_

Colposcopia: \_\_\_\_\_ Colposcopia:  satisfactoria

Resultado: \_\_\_\_\_

colposcopia satisfactoria  si   no

si no virgido:  si   no  ;

resultados Positivos: \_\_\_\_\_ Negativos: \_\_\_\_\_

Logros endocervicales:  no  Positivo \_\_\_\_\_

Negativos: \_\_\_\_\_

Geno Lapsia (displasia): Positivo \_\_\_\_\_ Negativo \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_ Invasor \_\_\_\_\_

Resultado: \_\_\_\_\_ Tratamiento: \_\_\_\_\_

## B I B L I O G R A F I A

- 1) Behnard SS, Ahmad FS, Robboy. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a Nationwide parenthood Population. Cancer 1988;61:-2539-61.
- 2) Rodriguez - Escudero . Clínica de Ginecología. Progresos en oncología ginecológica . Vol 11/1 :3 -80 Editorial Salvat, Barcelona 1987.
- 3) Robertson AJ. Histopathological grading of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is there need for change?. Pathol 1989;159:273-75.
- 4) Rodriguez RG, Ramos AA, Morales JC. Importancia de la citología y - clínica en el cáncer del cérvix. Ginec Obstet Mex. 1988;56;95-98.
- 5) Devesa SS, Young JI, Brinton LA, Fraumeni JP. Recent Trends in cervix uteri . Cancer . Cancer 1989; 64:2184-90.
- 6) Johnson Rowlands, MD .Diagnosis and treatment of neoplasia intraepithelial cervical an general practice. Br. Med Journal 1986;299: 1083-6.
- 7) Kaminetsky H. American College Obstetricians and Gynecologist 1987 (proposed policy, to be announced).
- 8) Koss LG. Cytologic and histologic manifestacions of human papilloma virus infeccion of the female genital tract and their clinical signi ficance. Cancer 1987;60:1942-50.
- 9) Richart RM . Causes and maagement of cervical intraepithelial neo-- plasia . Cancer 1987; 60:1951-59.
- 10) Gupta JW, Saito K, SaitoA, Fu YS, Shah KV. Human papillomaviruses - and pathogenesis of cervical neoplasia. Cancer ,1989;64;2104-2110.

- 11) Rosales J.E , Martínez M.M, López R.G. Neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano. Ginecol Obstet mex 1988;56:87-90.
- 12) Toon LG Arrand JR, Wilson LP, Sharp DS. Human papillomavirus infection of de uterine cervix of woman with out cytological signs of neoplasia - Br. Medical Journal 1986; 293:1261-64.
- 13) Stanley A.Gall, Lisa Constantine,RN, and Doril Koukol, RN. Therapy of - persistent papillomavirus disease with two different interferon species. Am.J. Obstet Gynecol 1991;164:130-4
- 14) David Snotkin MD, PhD. Virologia del papiloma humano. Clin Obstet Ginecol 1989;1; 117-124.
- 15) Jones MW, Silverberg SG. Cervical adenocarcinoma in young women: posible relationship to microglandular hyperplasia and use of oral contraceptives. Obstetrics& Gynecology. 1989;73: 984-988.
- 16) Ricaud RL. Neoplasia intraepitelial del cérvix. Actualización en ginecológia y Obstetrícia 1985; 2: 5-23.
- 17) Irish J, MD. Correlation of cervical cytodiagnosis and histopathology an exercise in quality control. I.J.M.S 1986;155:11 : 381-86.
- 18) Kealy WF Correlation of cervical cytodiagnosis and histopathology an exercise in quality control. . Science 1986; 155:381-288
- 19) Vasconcelos Allende M. Aranda Carlos. Ruiz M .JA.Paz Fuentes E. Busqueda, detección y control del virus del papiloma humano. Ginecol Obstet Mex 1992;60:37-41
- 20) Urribarren BO, Lara CJ. Condiloma plano, su frecuencia y asociación con cáncer cervicouterino y displasias. Ginecol Obstet Mex. 1992;60:45-47.

- 21) Reid R. Human papilloma viral infection the key to rational trian  
ge of cervical neoplasia. Obstet Gynecol . Clin North Am. 1987: 14-40/.
- 22) Richard Reid, MD. Lesiones del cuello uterino relacionado con papilo  
ma virus humano: biología y características colposcópicas . Clin ---  
Obstet Ginecol. 1989; 1: 151-171.
- 23) Reid R. Laverty, CR. Coppelson M, Wiwatwong, Isarangkul MB, Hill E .  
Non condylomatosis cervical wart virus infeccion . Obstet Gynecol -  
1980; 55:476.
- 24) MitchellH, Drake M, Medly G Prospective evaluación of risk of cervi-  
cal cancer after cytological evidence of human papillomavirus infe-  
ccion . Lancet 1986; 1:573.
- 25) Hans B Krebs MD. Infecciones genitales por papilomavirus humano en  
varoes. Clin Obstet Ginecol. 1989;1:173-182.
- 26) Luthra IK, Prabhakar AK, Seth P, y cols. Natural history of precan-  
cerous an early cancerous lesions of de uterine cervix. Acta Cito-  
logica 1987:31;226-234.
- 27) Richard Reid, MD. Lesiones del cuello uterino relacionado con papi-  
tomavirus humano: biología y características colposcopicas. Clin  
Obstet Ginecol 1989;1:151-171.
- 28) David W. Wetrich , MD . An analysis of the factors involved in the  
colposcopic evaluation of 2194 patient with abnormal Papanicolau  
smears. Am. J. Obst. Gynecol; 1986: 154:1339-49.
- 29) Gonzalez SJL, Pérez HJJ, Chávez BJ, Mendez VJ, Rodríguez SJP. El ín-  
dice colposcópico combinado como método de diagnóstico en la infec-  
ción por papilomavirus humano y la neoplasia intraepitelial cervical  
Gin. Obstet Mex. 1991; 59: 69

- 30) Carrada Bravo T. La epidemiología del cáncer en la población derecho habiente del Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud Pública Mex. 1987;29:313-321.
- 31) Cisneros de Cárdenas MT, Espinoza Romero R, Pineda Corona BE, González Caamaño A. Mortalidad por cáncer en la mujer Mexicana. Salud Pública Méx. 1987;29:299-312.
- 32) Mendez VJ, Gonzalez SJ, Rodriguez de SJ, Bailon UR. Manejo de la Neoplasia cervical(NIC) en la paciente postmenopausica. Ginec Obstet - Méx. 1991; 59 :60-61.
- 33) Luthra IK, Prabhakar AK, Seth P,. Natural History of precancerous and early cancerous lesions of the uterine cervix. Acta Citológica 1987; 31:226-234.
- 34) Rotkin ID. A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches of transmissible agents. Cancer Res. 1973; 3:1353-67.
- 35) Brinton LA, Fraumeni JF Jr. Epidemiology of uterine cervical cancer. J. Chronic Dis. 1986; 39:1051-1065.
- 36) Bernstein SG, Voet RL, Guzick DS, et al. Prevalence of papillomavirus infección in colposcopically direct cervical biopsy specimens in 1972 and 1982. Am J. Obstet Gynecol 1985; 151:577.
- 37) Shneider A, Stezuk K, Buck G de Villars EM. Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infección. Obstet Gynecol 1988;71:236.
- 38) John Draeby- Kristiansen MD, Michael Garsape, MD, Morten Bravun, MD, anda Kristen Hansen, MD. Ten years after cryosurgical treatment of -cervical intraepithelial neoplasia . Am J. Ostet Gynecol. 1991;165: 43-45.

- 39) Hans B Krebs, MD Estrategias de tratamiento. Clin Obstet Ginecol 1989;1:191-203.
- 40) Michael S Baggiish, MD, James H . Dorsey, MD, and Mark Aldeson,MD  
A ten year experience treating cervical intraepithelial neoplasia with the CO<sub>2</sub> laser. Am J. Obstet Gynecol 1989;161:60-68.
- 41) Evans AS, Monaghan J.M. Spontaneous resolution of cervical warty dysplasia the relevance of clinical an nuclear DNA features:A prospective study. Br. J. Obstet Gynecol 1985;92:165
- 42) Savage EW, Matlock DL, Salem FA, Charles EH. The effect of endocervical intraepithelial neoplasia undergoing cryosurgery. Gynecol - Oncol 1982;14:194
- 43) Richard A Boothby, MD, John Carison, MD, Mary Rubin, RNC,CRND, Mark Morgan MD, and, John Mikuta, MD. Single application treatment of -- human papillomavirus infection of the cervix an vagina, with triclo<sub>o</sub> roacetic acid. Obstetric Gynecol 1990;76:278-280.
- 44) Krebs HB. Prophylatic topical 5-Fuoracil following treatment of --- human papillomavirus- asociated lesion of the vulva and vagina. Obstet Gynecol 1986;68:837
- 45) Howard W. Jones III,MD. tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervicouterina. Clin Obstet Ginecol 1990; 4:799-808
- 46) MA. Bigrigg, BW Codling, P. Pearson. MD read, G.R. Swingler. Colposcopic diagnosis an treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltaje diathermy loop in 1000 patients. Lancet 1990;336:229-31.