



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGIA**

T E S I S

Para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. HEIDI TREJO CASTAÑEDA

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARÍA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

DR. CARLOS ARANDA FLORES

TUTOR DE TESIS

MEXICO, D.F.

2007





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN:

DR. VALENTÍN IBARRA CHAVARÍA
DIRECTOR MÉDICO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE ALFONSO GOMEZ SANCHEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JORGE BELTRAN MONTOYA
SUBDIRECTOR ACADÉMICO Y DE GESTIÓN EDUCATIVA

DR. CARLOS ARANDA FLORES
ASESOR DE TESIS

DR. BEATRIZ VELAZQUEZ VALASSI
ASESORA METODOLÓGICA DE TESIS

DEDICATORIA

RECONOCIMIENTOS

INDICE DE CONTENIDOS

Capítulo 1. Introducción

Marco Teórico

Papel Del Virus Del Papiloma Humano En NIC Y CACU

Mecanismo De Carcinogénesis

Historia Natural de la Infección por VPH

Transmisión

Ciclo de Vida

Historia Natural de la Neoplasia Intraepitelial Cervical

Desarrollo de Lesiones de Bajo Grado

Progresión de las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales de Alto Grado

Progresión a Invasión

Factores de Riesgo Asociados a CACU y NIC

Detección de CACU y Lesiones Precursoras

Tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical

Crioterapia

Láser

Asa diatérmica

Conización Cervical

Embarazo y Neoplasia Intraepitelial Cervical

Estrategias para el Tratamiento y Prevención del

Cáncer Cérvico uterino

Capítulo 2. Material y Métodos

Diseño del Estudio

Metodología

Lugar y Duración

Universo

Muestreo

Criterios de Inclusión

Criterios de Exclusión

Recolección de Datos

Análisis Estadístico

Capítulo 3. Resultados

Capítulo 4. Discusión

Capítulo 5. Apéndices

Capítulo 6. Referencias Bibliografías

Capítulo 7. Resumen de Curriculum Vital

INDICE DE CUADROS, GRÁFICAS Y FIGURAS

- Cuadro 1. Cofactores de riesgo.
- Figura 1. Historia Natural del VPH y la Neoplasia Cervical
- Cuadro 2. *Natural History of CIN*
- Cuadro 3. Factores de riesgo para cáncer del cuello uterino
- Cuadro 4. Variables en Estudio
- Gráfica 1. Nivel Socioeconómico
- Gráfica 2. Edad de Ingreso
- Cuadro 5. Edad de la Paciente al Diagnóstico de NIC
- Gráfica 3. Media de la Edad de Acuerdo al Tipo de NIC
- Cuadro 6. Clasificación en Relación al Servicio de Ingreso
- Gráfica 4. Total de Embarazos Reportados
- Gráfica 5. Número de Partos por Pacientes
- Gráfica 6. Edad de Inicio de Vida Sexual Activa
- Cuadro 7. Riesgo En Relación Al Número De Parejas Sexuales
- Cuadro 8. Patologías Concomitantes
- Gráfica 7. Infecciones de Transmisión Sexual Asociadas
- Cuadro 9. Antecedentes De Cáncer Ginecológico
- Cuadro 10. Resultados en los principales factores de riesgo
- Gráfica 8. Resultados PAP Extra INPerIER
- Gráfica 9. Resultados del PAP INPerIER
- Gráfica 10. Resultados de colposcopia Extra INPerIER
- Gráfica 11. Resultados de colposcopia INPerIER
- Cuadro 11. PAP y Colposcopias Extra INPerIER Vs.
PAP y Colposcopias INPerIER
- Gráfica 12. Resultados de biopsia Extra INPerIER
- Gráfica 13. Resultados de biopsia INPerIER
- Cuadro 12. Biopsia Extra INPerIER Vs Biopsia INPerIER
- Gráfica 14. Resultados de conización INPerIER
- Gráfica 15. Resultados de pieza quirúrgica (histerectomía)
- Cuadro 12. Comparativo Entre Conización y
Pieza Quirúrgica (histerectomía)
- Cuadro 13. Asociación de NIC y Procedimientos Diagnósticos
- Cuadro 14. Resultados Por Tipo Histológico
- Gráfica 16. Tratamiento Extra INPerIER
- Cuadro 15. Tratamiento Extra INPerIER
- Gráfica 17. Tratamiento INPerIER
- Cuadro 16. Tratamiento INPerIER
- Gráfica 18. Segundo tratamiento INPerIER
- Cuadro 17. Segundo tratamiento INPerIER
- Gráfica 19. Tercer tratamiento INPerIER
- Cuadro 18. Tercer tratamiento INPerIER
- Cuadro 19. Tipo de progresión NIC
- Cuadro 20. Regresión espontánea de NIC

Gráfica 20. Asociación Con Otro Tipo De Lesiones
Cuadro 21. Presencia De Otras Lesiones Neoplásicas
Gráfica 21. Pacientes embarazadas con NIC
Cuadro 22. Momento Del Embarazo Durante El Estudio
Cuadro 23. Presencia De Nacimiento Pretérmino Durante El Estudio
Gráfica 22. Semanas De Gestación Del Parto Pretérmino
Cuadro 24. Descripción De La Resolución De Los Embarazos
Gráfica 23. Datos Del Recién Nacido
Gráfica 24. Años De Seguimiento Posterior Al Tratamiento

INDICE DE APÉNDICES

Apéndice A. Sistema Bethesda para la Clasificación de
Anormalidades Cervicovaginales 2001

Apéndice B. Signos Colposcópicos

Apéndice C. Citología, Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado

Apéndice D. Citología, Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado

Apéndice E. Embarazada y Citología LEIBG, LEIAG

RESUMEN

Objetivo: Describir las variables sociodemográficas, la evolución clínica, las complicaciones y el manejo de las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical tratadas en el Instituto Nacional de Perinatología del 1 de enero del 1996 al 31 de diciembre de 2006.

Métodos: Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo de 100 casos. Se registro las variables sociodemográficas asociadas con NIC, los resultados de los procedimientos de tamizaje y diagnóstico, así como los tratamientos de NIC y la evolución de las pacientes con y sin embarazo. Se realizo análisis descriptivo y correlaciones simples entre las variables, se aplicó prueba de kappa a los resultados de los procedimientos diagnósticos realizados en el INPerIER y Extra INperIER.

Resultados: Se observo para el inicio de vida sexual activa un promedio de 18.7 años, para el número de parejas sexuales un promedio de 1.8 parejas, 32 (32%) pacientes reportaron tabaquismo activo, se observó diferencias considerables entre los diagnósticos INPerIER y Extra INPerIER. Se observó la falta de correlación citológica histopatológica en los procedimientos diagnósticos, Se observó el seguimiento de la Norma Oficial Mexicana en el manejo de las pacientes y el seguimiento de las mismas. No se presentó resultados perinatales adversos con el tratamiento manejado en el INPerIER.

Conclusiones: El manejo institucional corresponde con el indicado por la Norma Oficial Mexicana, se sugieren líneas de investigación sobre NIC haciendo uso de la experiencia institucional.

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), Lesión intraepitelial cervical de alto y bajo grado (LIEAG, LIEBG), Cáncer cérvico uterino (CACU), Externo al Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (Extra INPerIER)

ABSTRACT

Objective: To describe sociodemographic variables, clinic evolution, complications and treatment of patients with diagnostic of Cervical Intraepithelial Neoplasia in treatment on the Nacional Institute of Perinatology Isidro Espinoza de los Reyes (INPerIER) in a period from January 1st 1996 to December 31 2006.

Métods: A retrospective, transversal, descriptive study of 100 cases. Sociodemographic variables, diagnostic procedures, and management of patients with CIN were registred, also was registred information about evolution of patients with and without pregnancy. A descriptive analysis with simple correlations was done, kappa proof was used to analyse INPerIER and Extra INPerIER results.

Results: The mean age for the first sexual intercourse is 18.7 years, for sexual partners is 1.8 , 32% patients reported active smoking, differences between INPerIER and outside INPerIER diagnostics were observed. Lack of correlation between cytologic and histopathologic results was observed. Following of the Oficial Mexican Norm in management and follow up of patients was reported. No adverse perinatal outcomes were found.

Conclusions: Institutional management correlates with the Oficial Mexican Norm, New research lines are proponed using institutional experience.

Key words: Cervical intraepithelial neoplasia (CIN), Low grade intraepithelial lesions (LSIL), High grade intraepithelial lesions (HSIL), Cervical cancer.

CAPITULO 1: INTRODUCCION

El cáncer del cuello uterino (CACU) ocupa el segundo lugar entre los cánceres que afectan en todo el mundo a la mujer, con frecuencia sólo se ve superado por el de mama. Constituye un problema principalmente en los países en vías de desarrollo, como los de África, América Latina y el Caribe, incluido México, país donde el padecimiento representa la neoplasia ginecológica más común y la que ocasiona el mayor número de fallecimientos por cáncer en la mujer. ⁽¹⁾

La población femenina originaria de Latinoamérica es considerada de alto riesgo para desarrollar CACU. Cada año se reportan 68 000 casos nuevos. Estudios comparativos de las tasas de mortalidad por esta patología, señalan que las tasas de mortalidad más altas corresponden a Chile y México y las más bajas a Cuba, Puerto Rico y Argentina. ⁽²⁾ El riesgo de llegar a padecer CACU es 15 veces mayor en países pobres que en países industrializados. ⁽³⁾ En los países en los que se tienen programas de detección oportuna se ha observado una importante disminución de la incidencia de estas lesiones y en la mortalidad por cáncer del cuello uterino con disminución del costo social y del costo para los hospitales encargados de la seguridad social.

En México el CACU ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad general, en la población femenina es la primera causa de muerte por neoplasias malignas, particularmente en el grupo de 25 a 64 años de edad. ⁽⁴⁾ En la actualidad la relación CACU, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e infección por virus de papiloma humano (IVPH), se encuentra bien establecida, se considera que virtualmente todos los casos de NIC 3 y CACU son causados por IVPH. ⁽⁵⁾

En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes (INPerIER) como centro de referencia de tercer nivel de atención se atienden mujeres con neoplasia intraepitelial cervical y esto ha generado experiencia institucional necesaria de documentar en forma amplia y objetiva para determinar acciones para la toma de decisiones. Dado lo anterior se considera importante analizar la información que existe al respecto del diagnóstico, tratamiento y evolución de estas lesiones en las pacientes con neoplasia intraepitelial atendidas en el INPerIER para conocer las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres que asisten a nuestro hospital, para generar una base de datos para análisis posteriores e identificar líneas de investigación relacionadas con esta enfermedad.

MARCO TEORICO

La nomenclatura para describir las lesiones precursoras del carcinoma escamocelular invasivo es objeto de continuo debate.

En 1975 la Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló la definición de displasia como una lesión en la cual parte del grosor del epitelio es reemplazado por células que muestran diferentes grados de atípia, la displasia posteriormente se clasificó en leve, moderada y severa. La OMS definió así mismo al CACU *in situ* como una lesión es la cual todo o casi todo el epitelio muestra hallazgos compatibles con carcinoma. ⁽⁶⁾ Sin embargo esta nomenclatura generó confusiones, por lo que posteriormente se creó el término de neoplasia intraepitelial cervical el cual corresponde: NIC1 a displasia leve, NIC 2 displasia moderada y NIC 3 displasia severa y carcinoma *in situ*.

A finales de los 80s surge el sistema Bethesda utilizado para reportar citologías cervicales que establece las siguientes categorías:

- Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) que agrupa a NIC 1 (displasia leve) y VPH.
- Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) que agrupa a NIC 2 y NIC 3 (displasia moderada, severa y CACU *in situ*) ⁽⁶⁾

Los hallazgos histopatológicos de NIC son los siguientes: Anormalidades nucleares: núcleos alargados, pleomórficos, hipercromáticos y polarizados.

1. Actividad mitótica: aumento en el número de figuras mitóticas, aumento en la altura del epitelio y configuraciones anormales.
2. Diferenciación: Presente o ausente, disminuye la proporción del epitelio que muestra diferenciación, la mayor parte de la célula es ocupada por el núcleo. ⁽⁶⁾

Los estadios de NIC se identifican por los siguientes hallazgos:

NIC 1: Los 2 tercios superiores del epitelio muestran diferenciación, a pesar de que se presenten algunos núcleos se encuentran anormales en diferentes partes del epitelio, es por esto que el diagnóstico no puede establecerse por citología. Los hallazgos diagnósticos se encuentran en el tercio inferior del epitelio.

NIC 2: El tercio superior del epitelio muestra grados de diferenciación y maduración, existen algunas atípias nucleares en todo el espesor del epitelio, pero los hallazgos diagnósticos ocupan los 2 tercios inferiores del epitelio junto a la capa basal.

NIC 3: Si existen algunas células maduras se encuentran confinadas a la superficie del epitelio, las anomalías nucleares son marcadas, con configuraciones anormales ocupando casi toda la célula.⁽⁶⁾

PAPEL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN NIC Y CACU

La infección por virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más comúnmente transmitida, con más del 80% de la población infectada en algún momento de la vida.⁽⁷⁾ La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo va del 2% al 44%, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme aumenta la edad. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos. El VPH virtualmente causa todos los casos de neoplasia intraepitelial cervical 3 y de cáncer cervical, la mayoría de las pacientes con neoplasia cervical tienen niveles detectables de DNA de VPH.⁽⁸⁾

Más del 99% de los casos de cáncer cervical invasor se asocian con tipos específicos del virus de VPH de alto riesgo, esto a indicado que el VPH sea causa de cáncer cervical.⁽⁵⁾ Se han identificado más de 100 genotipos de VPH de los cuales 40 son anogenitales y 15 de ellos oncogénicos. Basados en su asociación con cáncer cervical se dividen en 2 grupos, de alto y de bajo riesgo. 15 tipos en total se clasifican de alto riesgo: (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) 3 tipos se clasifican como de probable alto riesgo (26, 53 y 66) y 12 tipos se clasifican de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81)⁽⁷⁾ El miembro más común de los virus de alto riesgo es el VPH 16 que se encuentra en 60% de los cánceres, VPH 18 (15%), VPH 45 (9%), VPH 31 (6%), VPH 33 (3%). Además los tipos virales de alto riesgo se encuentran en una gran asociación con otras neoplasias invasoras anogenitales incluyendo neoplasias en pene, vulva, vagina y región perianal.⁽⁸⁾

Hernández Avila y colaboradores, en su estudio de casos y controles en mexicanas calcularon un OR = 5.17 (IC 95% 2.6-10.5) para NIC 3 en pacientes VPH/16 positivas y un OR = 3.84 (IC 95% 2.04-7.22) para CACU invasor en pacientes VPH/16 positivas.⁽⁹⁾

A pesar de que el VPH 18 es el segundo más frecuente de los virus de alto grado encontrado en cualquier tipo de NIC y en cáncer invasor, el cáncer asociado con VPH 18 ocurre 2.6 veces más frecuentemente en el primer año después de un Papanicolaou (PAP) normal, comparado con el cáncer asociado a VPH 16 la detección de VPH 18 es por tanto un factor pronóstico adverso. La edad promedio de las mujeres con cáncer cervical asociado a VPH 18 es de 8 a

12 años menor que el cáncer cervical asociado a VPH 16. También los rangos de recurrencia difieren siendo del 45% contra 16% respectivamente. Finalmente las células endocervicales pueden ser más susceptibles a la infección por VPH 18.⁽⁵⁾

Los tipos virales de bajo riesgo son principalmente 6 y 11 responsables del 90% de todas las lesiones exofíticas condilomatosas de los genitales externos, vagina y cérvix, así como de la papilomatosis respiratoria recurrente. Participan también en el 15% de las lesiones de bajo grado en la zona de transformación cervical. Las infecciones mixtas con tipos virales de alto y bajo riesgo ocurren en el 2 al 25% de todas las pacientes con NIC, relacionándose primordialmente VPH 42, 43 y 6, 11⁽⁵⁾

MECANISMO DE CARCINOGENESIS

Una de las principales diferencias entre los virus de alto y bajo riesgo es la posibilidad que tienen de integrarse al genoma de las células huésped. Aproximadamente 1% de los virus de alto riesgo y sólo 0.1 % de los virus de bajo riesgo conducirán a el desarrollo de cáncer cervical.⁽¹⁰⁾

El ciclo celular normal consiste en una serie de fases (G0, G1, S, G2 y M), los genes reguladores del ciclo celular modulan a la célula por un número de proteínas. La transición de una fase a otra es estrictamente controlada por los genes llamados “checkpoints” que no sólo controlan la transición entre fases del ciclo, sino que también coordinan la progresión del ciclo celular por medio de señales celulares. Los principales reguladores de la progresión celular son ciclinas y ciclinas dependientes de cinasas, así como inhibidores de las mismas, junto con p53, p27, p21 y el gen producto de retinoblastoma (Rb).⁽⁷⁾

Los 3 procesos que juegan un papel el desarrollo del cáncer cervical son: apoptosis, angiogenesis y proliferación. En general si ocurren mutaciones en el genoma, los genes supresores tumorales son capaces de detectar dichas mutaciones, una vez que se detectan el genoma es reparado o la célula se pierde por apoptosis, por este mecanismo se impide el desarrollo de cáncer. Los genes supresores tumorales más importantes en el cuerpo son p53 y Rb. En el caso de mutaciones menores un incremento en la concentración de p53 conducirá a reparar el genoma dañado, sin embargo en el caso de daños mayores se presentará apoptosis. En general las mutaciones se consideran errores espontáneos, esta es la razón por la que el cáncer afecta principalmente a las personas de mayor edad. Las 2 excepciones conocidas son el cáncer causado por el tabaquismo y la infección por VPH.⁽⁷⁾

El virus de papiloma humano es un virus de doble cadena de DNA que infecta a las células epiteliales y puede inducir una variedad de tumores benignos y malignos en humanos y otras especies. El genoma del virus se divide en 3 regiones: la región de control largo (LCR), la región temprana (E), y la región tardía (L), estas regiones se refieren como marcos de lectura abiertos (open reading frames ORFs) La LCR es responsable de la regulación de la replicación y transcripción viral de las secuencias en la región temprana. Las unidades funcionales del virus del VPH se encuentran en las regiones temprana y tardía. La región temprana (E) es responsable de mantener elevado el número de copias virales a través de la promoción de la replicación viral, en los tipos virales de alto riesgo esta región también codifica proteínas que promueven la transformación celular (E1, E2 y E4-E7). La región tardía codifica para las proteínas estructurales necesarias para la producción de la cápsula.⁽⁵⁾ (L1 y L2).

La carcinogénesis ocurre cuando el genoma viral se integra en el genoma de la célula huésped. Durante el proceso de integración el DNA viral se interrumpe, esto puede ocurrir en diferentes regiones del genoma viral. Cuando se integra en la región de E esto causa pérdida del control de la transcripción de E6 y E7. E6 bloqueará e inactivará y degradará al p53 por vía de la ubiquitinación, también degradando a la proteína BAK. Esto resulta en la pérdida de la inducción de la apoptosis, incrementando la inestabilidad cromosomal. Por otra parte E7 bloquea gen productor de retinoblastoma (Rb) lo cual conduce a una desregulación transcripcional del control del ciclo celular con proliferación celular descontrolada. E7 también degrada a Rb liberando su factor transcriptor E2F. Sólo el gen E7 es capaz de inmortalizar a las células del epitelio escamoso, mientras E6 sólo es capaz de potenciar la efectividad de E7.⁽¹¹⁾ La pérdida de la función de la vía de p53 (p14-MDM2-p53) y de la vía de Rb (p16-CDK4/cyclin D1-pRb).⁽⁷⁾

La angiogénesis es otro de los mecanismos propuestos para el crecimiento tumoral, se refiere al proceso por el cual se desarrollan nuevos capilares de vasos preexistentes. Este fenómeno ocurre no sólo en condiciones patológicas sino en condiciones fisiológicas. Sin angiogénesis el tamaño del tumor no podría ser mayor a 1-2 mm. Se han demostrado cambios angiogénicos durante la carcinogénesis cervical, la angiogénesis es necesaria para el crecimiento, mantenimiento y progresión de las lesiones cervicales no invasivas. La densidad de los vasos no tiene un valor pronóstico ni predictor en la recurrencia de las lesiones. Cuando el tumor celular pasa la membrana basal el tumor se convierte en angiogénico, ya que al crecer el tumor requiere mayor aporte vascular. La inhibición de la angiogénesis limita el crecimiento tumoral.⁽⁷⁾

Los cofactores participan importantemente en la carcinogénesis cervical, se clasifican de la siguiente forma:

Factores Ambientales	Factores del Huésped	Factores virales
Tabaquismo Paridad Anticonceptivos orales Infecciones de transmisión sexual Dieta	Hormonas endógenas Respuesta inmune Susceptibilidad genética (HLA y polimorfismos en TP53)	Tipo de VPH Descarga viral Integración viral

Cuadro 1. Cofactores en la carcinogénesis cervical. ⁽⁷⁾

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VPH

Transmisión: Primordialmente sexual, la transmisión en sitios no genitales puede ocurrir a consecuencia de conductas sexuales como contacto oral-genital, o por auto inoculación de una infección genital. Otros mecanismos de transmisión implican: contagio intraparto, o contacto no sexual aunque son menos probables. El periodo de incubación varía importantemente de algunas semanas hasta décadas. La transmisión genital-oral se ha sugerido para los tipos virales 6, 11 y 16. También se ha reportado la transmisión no sexual de los tipos 6 y 11 a la conjuntiva y nariz por auto inoculación o nacimiento por parto. También se ha descrito transmisión no sexual por fomites como ropa y camas. En cuanto a la transmisión vertical se conoce la papilomatosis respiratoria secundaria a los virus VPH 6 y 1, A pesar de que la colonización por VPH es común, la expresión de la enfermedad es poco común 1/400 a 1/2000 recién nacidos de mujeres con condilomas, se estima que la transmisión del virus se realiza a través del líquido amniótico. En general se considera que aunque la mayor proporción de los casos de pacientes con VPH se supone transmisión sexual, no se descarta totalmente la existencia de transmisión no sexual.⁽⁵⁾

Ciclo de vida del VPH: A pesar del porcentaje de población que se expone a VPH, la mayoría no desarrolla lesiones inducidas por VPH. La evaluación de mujeres recién diagnosticadas con VPH con citología cervical normal, sugiere que sólo el 15% desarrollará un Papanicolaou anormal en 5 años.⁽¹²⁾ La mayoría de estas infecciones resultará sólo en una expresión transitoria. Las partes del ciclo de vida del VPH comprenden: Entrada viral, Infección productiva, y respuesta de huésped.

1. **Entrada viral:** el VPH se transmite en células epiteliales descamadas del epitelio genital, que se degeneran dejando las cápsidas del VPH libres para unirse a un receptor de la membrana basal de los queratinocitos en los sitios más comúnmente expuestos a trauma. Una vez en la células del huésped el genoma viral se transporta al núcleo celular, el DNA del VPH puede existir como un plásmido en replicación sin integrarse al los

- cromosomas humanos. Así, puede permanecer quiescente por tiempo indefinido, replicándose por ciclo celular durante la etapa S.⁽⁵⁾
2. Infección viral productiva: Esta inicia cuando el VPH se replica independientemente del DNA del huésped. La mayoría de las anomalías inducidas por el VPH son transitorias (coilocitosis, acantosis, atipia celular, atipia nuclear). Los mecanismos que determinan la expresión del VPH se desconocen, por lo cual muchos individuos nunca presentarán cambios detectables sugestivos de VPH, una compleja interacción entre el huésped, el virus y los factores ambientales los determinarán. La replicación de VPH involucra a las proteínas E1, E2 y E4. Una vez que inicia la lesión productiva la replicación viral produce un incremento de los genomas virales en las células de superficie y descamación con liberación viral.⁽⁵⁾
 3. Interacción con el huésped. La persistencia, regresión, extensión y severidad de la lesión depende directamente de la interacción con la respuesta inmune del huésped, la cual a su vez depende del reconocimiento del VPH. El VPH no elimina a las células epiteliales las cuales no son buenas células presentadoras de antígenos, por lo que la presencia del VPH puede estar por largo tiempo sin reconocerse. Una vez detectado, la respuesta inmunitaria primaria ante las células epiteliales infectadas por VPH es una respuesta celular, los anticuerpos aunque se producen como parte de la respuesta inmune no son importantes en cuanto a los efectos de regresión de las lesiones. Por tanto la respuesta celular es la principal a cargo de células mononucleares. Así la inmunidad celular juega el principal papel en la defensa contra la infección por VPH, se ha encontrado que las células de Langerhans se encuentran disminuidas en NIC y en los condilomas. La actividad de los linfocitos natural killers se relaciona con el tipo de VPH, presentándose disminución de la actividad de los mismos en infecciones por VPH 6 y 11.⁽⁵⁾
 4. Los condilomas clínicos presentan regresión espontánea en 20% de los individuos afectados en los primeros 3 meses, 60% de los pacientes con condilomas remiten con tratamiento, del 10 al 20% las lesiones se vuelven refractarias al manejo estándar.⁽⁵⁾

En cuanto a la respuesta humoral, los anticuerpos son protectores contra la infección contra el mismo tipo de virus, no así contra otros tipos de virus.

El VPH que regresa a la fase latente se puede encontrar únicamente en las células basales donde un número limitado de genes virales se transcriben. La fuerte inmunidad celular en los individuos inmunocompetentes previene la recurrencia de la expresión del VPH en las células basales en la mayoría de los pacientes. Cuando los genes tardíos L1 y L2 que se requieren para la formación de partículas virales no se encuentran en transcripción activa el VPH

persistente no es muy contagioso ya que no se encuentra expresándose, por el contrario los pacientes con enfermedad subclínica pueden continuar esparciendo el virus a pesar de la ausencia de lesiones visibles.⁽⁵⁾

HISTORIA NATURAL DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

1. Desarrollo de lesiones de bajo grado.

Ser portador de DNA de VPH es extremadamente común en la población general, se reporta hasta el 60% de las mujeres jóvenes⁽¹³⁾ Se calcula un rango de IVPH de 1.2 -1.3% por mes, el riesgo acumulado de adquisición de IVPH es del 80%⁽⁵⁾ A pesar de que la exposición al VPH es muy común en los adolescentes y jóvenes posterior al inicio de la vida sexual, la detección de expresiones clínicas de VPH no es común, sólo del 4 al 6% de las mujeres universitarias presentan alteraciones citológicas atribuibles a VPH, la mayor parte de las infecciones son transitorias. Solo una de 20 mujeres con IVPH presentará anomalías en la citología sugestivas de VPH y una proporción aún menor presentará NIC 2 o NIC 3, mientras de las mujeres con citología negativa pero test de VPH positivo solo el 15% presentará anomalías citológicas en 5 años.⁽¹²⁾ se ha estimado que la proporción de mujeres que presentaron mayor regresión de la IVPH detectable fue en grupos de mujeres más jóvenes con tipos virales de bajo riesgo.⁽¹⁴⁾ Los tipos virales de bajo riesgo según diversos estudios persisten con una media de 13.4 meses, mientras los VPH de alto riesgo persisten en promedio 16.3 meses y el más persistente es el VPH 16 el cual permanece detectable por 18.3 meses en promedio.⁽⁵⁾

Con la IVPH existen 3 caminos a ocurrir (Fig. 1) La mayoría de las infecciones permanece latente e indetectable por biología molecular, citología y colposcopia, mientras otras producen solo alteraciones citológicas transitorias y difícilmente se detectan. Independientemente de que la infección sea indetectable la infección puede persistir indefinidamente o incluso permanentemente lo cual no se ha esclarecido aún, ya que en estudios de pacientes inmunosuprimidos se ha encontrado que la infección viral persiste permanentemente. Otras mujeres desarrollarán datos clínicos de infección por VPH a nivel cervical o vaginal, siendo detectable la infección por citología. Se desconoce que porcentaje representa este grupo, ya que depende del programa de detección que se realice, algunas de estas infecciones se manifestarán como ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado). La mayoría de las mujeres con lesión intraepitelial cervical de bajo grado presentarán remisión espontánea o persistirán sin cambios, un porcentaje mucho menor presentará progresión.⁽⁵⁾

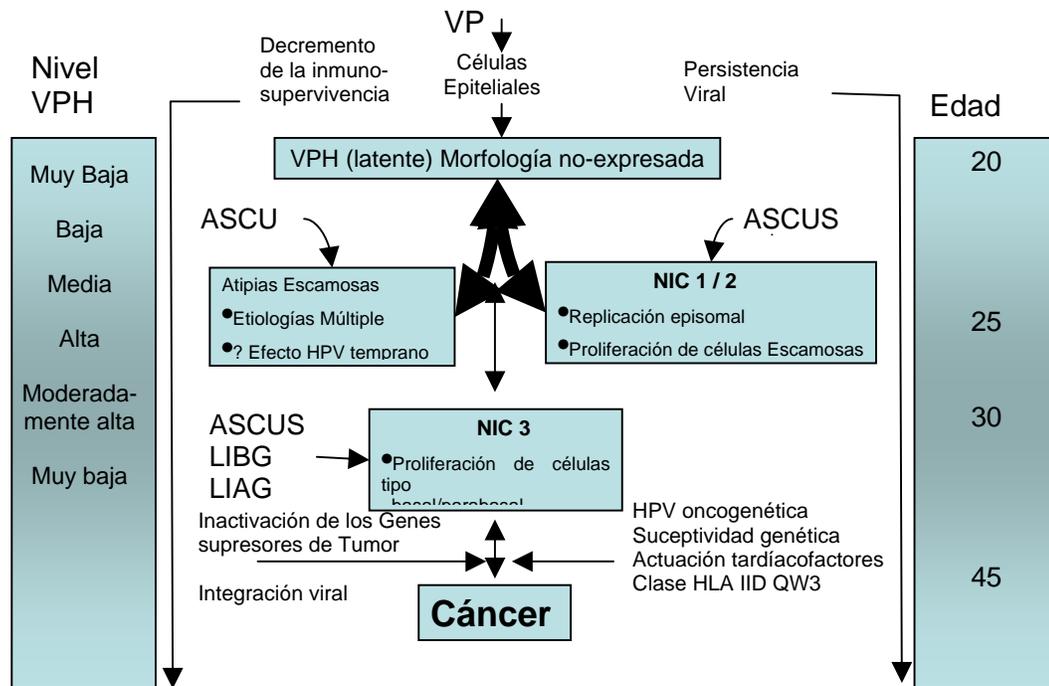


Figura 1. Historia natural del VPH y la neoplasia cervical. Modified from Cox.JT. Epidemiology of CIN: what is the role of HPV? In Jones HW ed. Cervical Intraepithelial Neoplasia. Best Practice and Research Clinica I Obstetrics and Gynecology 1995 Elsevier Ltd. London:1-37⁽⁵⁾

La mejor revisión hasta ahora sobre la historia natural de la neoplasia intraepitelial cervical se realizó de la revisión de la literatura de 1952-1992 por Ostor AG.⁽¹⁵⁾ (Cuadro 2)

	REGRESION	PERSISTENCIA	PROGRESION A NIC 3	PROGRESION A CANCER
NIC 1	60%	30%	10%	1%
NIC 2	40%	40%	20%	5%
NIC 3	33%	<56%	----	> 12%

Cuadro 2. Ostor AG, Natural History of CIN: a critical review. Int. J. Gynecol Pathol 1993;12:186-92

Anteriormente se manejaba agresivamente todo tipo de NIC, sin embargo, actualmente se considera al NIC 1 como una simple manifestación de infección por VPH que puede ser transitoria, en contraste NIC 2 y NIC 3 se consideran estados de premalignos, con potencial biológico de progresión. La teoría de que el NIC 1 progresa a NIC 2, y éste a NIC 3 se ha reemplazado por la idea de que en realidad se trata de lesiones adyacentes de diferente origen clonal.⁽⁵⁾

2. Progresión De Las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales De Alto Grado.

Mientras los cambios citopáticos bien diferenciados de las lesiones intraepiteliales de bajo grado son clásicas de replicación viral, las lesiones de alto grado se caracterizan por células indiferenciadas clásicas de proceso neoplásico. La detección de NIC 3 incrementa con la edad, en mayores de 30-40 años, la prevalencia disminuye de los 40 a los 65 años, con un segundo pico en la prevalencia de las lesiones de alto grado en las mujeres mayores de 65^a. El riesgo de progresión es claramente dependiente del tipo viral. Los porcentajes de progresión se encuentran reportados en el cuadro descrito por Ostor.⁽¹⁵⁾

3. Progresión a Invasión:

La regresión de las lesiones cervicales esta ampliamente relacionada con la edad de la paciente, sin embargo la regresión en el caso de lesiones de alto grado es poco común. La progresión es un riesgo importante, el cáncer escamocelular microinvasor usualmente se presenta posterior a LIEAG, se caracteriza por una o múltiples lenguas irregulares de epitelio escamoso altamente atípico que no penetran más de 3mm del plano de la membrana basal al estroma cervical. El carcinoma invasor se caracteriza por la misma apariencia histológica con penetración profunda del estroma más de 3 mm.⁽⁵⁾

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A CACU Y NIC

La Norma Oficial Mexicana (NOM) NOM-014-SSA2-1994 modificada en el 2007 para la prevención tratamiento y control del cáncer cérvico uterino establece los siguientes factores de riesgo:⁽⁴⁾

1. Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años
2. Múltiples parejas sexuales (del hombre y de la mujer)
3. Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual
4. Mujeres de 25 a 64 años de edad
5. Tabaquismo
6. Desnutrición
7. Deficiencia de antioxidantes
8. Pacientes con inmunodeficiencias
9. Nunca haberse practicado un estudio citológico.
10. Infección por virus del papiloma humano

El Programa de Prevención y Control del Cáncer Cérvico uterino, de la Secretaría de Salud informa que la edad promedio en la que se detectan las displasias es entre los 25 y 30 años en el caso de la leve, 30 y 35 años en la displasia moderada y 40-50 años para el carcinoma *in situ*. El cáncer micro invasor es más frecuente entre los 45 y 50 años y el invasor de los 50 años en adelante.⁽¹⁶⁾

El tabaquismo se ha asociado con un incremento en el riesgo de carcinoma epidermoide se considera un riesgo 4 veces mayor en las fumadoras que el de las no fumadoras y no expuestas al humo de cigarro. El fumar y estar expuesta al tabaco constituye un factor de riesgo independiente, En el moco cervical de fumadoras se han encontrado carcinógenos, compuestos que pueden adherirse al ADN celular y dañarlo, sinergizando con el virus del papiloma humano (VPH) para producir la transformación celular maligna. ⁽¹⁾ El tabaquismo se ha asociado con la alteración de las células escamosas a todos los niveles tanto del aparato respiratorio como del genital. ⁽¹⁷⁾ Este hábito no parece influir en el desarrollo o presencia de adenocarcinomas ⁽¹⁾

Básicamente se han propuesto 2 mecanismos para el incremento del riesgo de CACU por tabaquismo el primero se refiere a la secreción de químicos carcinogénicos como cotinina, nicotina, fenoles e hidrocarburos los cuales como ya se mencionó se encuentran en grandes cantidades en el moco cervical de las mujeres fumadoras, el segundo mecanismo propuesto es una disminución de la densidad y funcionalidad de las células de Langerhans presentadoras de antígenos, en el cérvix de fumadoras, permitiendo la persistencia de la infección por virus del papiloma humano ⁽⁵⁾

Se ha observado que el consumo alto de beta carotenos, vitaminas A y C puede reducir el riesgo de aparición de neoplasia, ya que dichos nutrientes reducen la carga oxidativa y con esto disminuyen el riesgo de presentar IVPH. Conforme se incrementan los procesos oxidativos se activa el funcionamiento de los factores de transcripción nuclear (API y NFKB) lo que puede favorecer la expresión de genes del VPH. Los antioxidantes pueden inhibir la activación de los mecanismos mencionados. ⁽¹⁸⁾

El riesgo de padecer neoplasias cervicales aumenta con el número de partos y éste es de 5 veces para las grandes multíparas. ⁽¹⁾ Se ha encontrado mayor riesgo si el primer parto ocurre antes de los 16 años o si ocurre en el primer año después del inicio de vida sexual. ⁽¹⁷⁾ El carcinoma escamo celular se asocia con el número de embarazos a término para las mujeres con 7 o más embarazos a término se considera un OR de 3.8 (IC 95% 2.7-5.5) al compararlas con mujeres nulíparas. El OR para las mujeres con 7 o más embarazos a término comparadas con mujeres con 1 o 2 embarazos a término se considera de 2.3 (IC 95% 1.6-3). ⁽¹⁹⁾ Se ha encontrado que la relación entre multiparidad y aumento del riesgo de neoplasias cervicales se puede deber a alteraciones nutricionales relacionadas con el embarazo, así como a efecto de las hormonas del embarazo sobre el cérvix, el aumento de la expresión del VPH, el incremento de la susceptibilidad a mutágenos potenciales, el trauma cervical por el parto, así como la eversión del epitelio columnar cervical inducida

por el embarazo que facilita la exposición de la zona de transformación al VPH y otros cofactores ⁽²⁰⁾ La inmunidad celular permisiva durante el embarazo puede participar también al disminuir las defensas contra VPH, el embarazo además depleta las reservas de folatos que también participan en los fenómenos de inmunidad. Los niveles incrementados de progesterona durante el embarazo pueden promover la integración del DNA del VPH al genoma de la célula huésped y con esto promover la progresión a malignidad. ⁽⁵⁾

El inicio de vida sexual antes de los 17 años tiene un riesgo relativo de 5 respecto al inicio a los 23 años. En nuestro medio se ha demostrado un riesgo de neoplasia intraepitelial cervical de 2.7 para el inicio de vida sexual activa a los 16 años ⁽¹⁾ El inicio de vida sexual antes de los 16 años como factor de riesgo para cáncer cervical invasor, se ha interpretado como que el cérvix se encuentra por edad susceptible a carcinogénesis en estas pacientes. ⁽⁵⁾

Las mujeres con más de 3 compañeros sexuales tienen un riesgo 3 veces mayor. Los antecedentes sexuales del compañero también son importantes, la relación con sexoservidoras aumenta 4-5 veces el riesgo. El cáncer del pene en la pareja lo aumenta 3 veces ⁽¹⁾ La profesión de la pareja también influye, se ha observado que la presencia de neoplasia es 4 veces mayor en parejas de campesinos que en las de obreros o profesionales. ⁽¹⁷⁾ Existen diferentes estudios que refieren un efecto protector para las parejas de hombres con circuncisión para CACU ⁽⁵⁾

El uso de anticonceptivos orales por periodos largos se ha asociado al riesgo de CACU, pero dicha asociación había sido controversial. En el 2003 la Organización Mundial de la Salud estableció que el uso prolongado de anticonceptivos orales constituye un factor de riesgo para cáncer cervicouterino. ⁽²¹⁾ En un estudio realizado por Moreno y Bosch ⁽²²⁾ se reporta al comparar mujeres que nunca han usado anticonceptivos orales con usuarias de hormonales orales por menos de 5 años un OR = 0.73 IC 95% 0.52-1.0. En el caso de las mujeres que utilizaron hormonales orales por 5-9 años se detectó un OR de 2.82 IC 95% 1.46-5.42 y para mujeres que utilizaron hormonales orales por más de 10 años se obtuvo un OR de 4.03 (IC 95% 2.09-8.02) ⁽²²⁾ La asociación es más frecuente para adenocarcinomas que para cánceres escamosos. ⁽²³⁾ El registro de tumores de Connecticut, en Estados Unidos, informó un riesgo de 3.4 veces mayor para adenocarcinomas en pacientes que lo tomaron durante más de 3 años. ⁽¹⁾

Los anticonceptivos orales combinados tienen varios efectos fisiológicos en el epitelio cervical que pueden explicar la asociación con neoplasia, entre estos efectos, se tiene que producen eversión del epitelio columnar, haciendo a éste

vulnerable a la invasión por VPH, también actúan como inmunomoduladores, disminuyen las reservas de folatos, y por mecanismos hormonales promueven la progresión de las neoplasias al promover la integración de el DNA viral al genoma huésped. Los hormonales también promueven la expresión de las oncoproteínas del VPH. ⁽²²⁾ El incremento del riesgo para CACU asociado con los anticonceptivos orales no determina que no se utilicen los hormonales orales, considerando el riesgo que implican los embarazos no deseados, únicamente se deberá considerar dicho riesgo para el seguimiento y tamizaje de pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales orales. ⁽⁵⁾

Las pacientes que se realizan PAP regularmente tienen menos posibilidad de llegar a presentar CACU invasor ⁽⁴⁾ El uso de métodos de barrera para anticoncepción, específicamente los diafragmas femeninos y el preservativo masculino se han asociado con una disminución del riesgo del neoplasias cervicales, sin embargo este beneficio es mínimo. El preservativo sin embargo si contribuye importantemente a reducir las infecciones de transmisión sexual, las cuales como se discutirá más adelante también son cofactores en el desarrollo de NIC Y CACU ⁽⁵⁾

La inmunosupresión también juega un papel importante en el desarrollo del CACU, dado que las pacientes posoperadas de trasplante renal tienen un incremento del riesgo de hasta 16 veces de Neoplasia intraepitelial cervical, de verrugas genitales y de neoplasias a nivel del tracto genital inferior y anales. ⁽⁵⁾

Ocurre la misma situación con pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

También existen factores genéticos asociados al cáncer cervical, aunque difiere con respecto a la asociación con otros cánceres, se sabe que existe participación del sistema HLA, Se ha demostrado también asociación del cáncer cervical escamoso con DRB1* 1001 , DRB1* 1101 y DQB1*0301 y disminución del riesgo con DRB1*0301 y DRB1*13 ⁽⁵⁾

Los factores infecciosos que se consideran como factores de riesgo para NIC Y CACU son: Herpes virus del tipo II, Clamidia, VIH; Citomegalovirus.

CLAMIDIA: En teoría cualquier factor que incrementa la actividad celular cervical y reparación celular puede promover la persistencia viral y la transformación viral alterando el balance entre la infección por virus del papiloma humano y la inmunidad del huésped. La inflamación crónica promueve la oncogenesis, según múltiples estudios. La Clamidia trachomatis y el herpes simple tipo 2 pueden causar intensa inflamación cervical. Se ha encontrado

para *Clamidia trachomatis* un incremento del riesgo para cáncer cervical de 2 a 2.5 veces⁽²⁴⁾

VIRUS DEL HERPES SIMPLE 2. (VHS 2) Este virus no se considera un agente etiológico para el cáncer cervical, ya que se detecta DNA de virus por biología molecular sólo en un porcentaje menor del 10-30% de los casos de cáncer cervical invasor. Sin embargo el virus del herpes simple puede actuar como un cofactor para el desarrollo de cáncer cervical, se ha propuesto como mecanismo para esto la inflamación cervical y la reparación epitelial continua que puede conducir a la lesión del material genético y a alteraciones cromosómicas.⁽⁵⁾

Epidemiología del CACU en Latinoamérica. Factores de riesgo para cáncer del cuello uterino		
Factor	Bajo Riesgo	Alto Riesgo
Edad de inicio de la vida sexual	Menos de 30a	Más 45 ^a Menos de 17 ^a
Partos	Más de 25 ^a Nuliparidad	Más de 4 embarazos
Embarazos Resolución de embarazo	Más 3 embarazos Cesárea	Parto Vaginal
Nivel Socioeconómico	Alto (citadino)	Bajo (rural)
Etnico-geográfico		Negra-costas Positivo
Tabaquismo Nutrición	Blanca	Deficiente en folatos
Enfermedades	Negativo Adecuada	Diabetes, IVPH, Herpes, Clamidia, VIH

Cuadro 3. Factores de riesgo para cáncer del cuello uterino. Ginecol Obstret Mex. 2001

DETECCION DE CACU Y LESIONES PRECURSORAS

Desde el desarrollo del Papanicolaou en 1940 y la implementación de los primeros programas de detección de cáncer cervical en 1960, el PAP ha ganado gran aceptación a nivel mundial. Los resultados en materia de disminución de la incidencia de CACU varían de acuerdo a cada país, ya que algunos países reportan coberturas de hasta el 90% de la población blanco, como Dinamarca o Inglaterra con el 84%.⁽²⁵⁾

El estudio citológico cérvico vaginal en grupos de mujeres asintomáticas demostró su indiscutible utilidad al abatir la mortalidad desde hace casi 50^a. La citología posee una sensibilidad de 78% y una especificidad del 96 al 99%. Las fuentes más comunes de falsos positivos son la inadecuada interpretación de lesiones metaplasicas o afecciones causadas por inflamación crónica por

hongos, bacterias, parásitos o virus. El valor predictivo positivo de la citología cérvico vaginal alcanza el 79% ⁽²⁶⁾

Lo ideal para corroborar la exactitud del PAP como prueba de detección de CACU, sería contar con estudios bien estandarizados que compararan la prueba contra una prueba de oro, esta podría ser la biopsia, pero no se cuenta con tales estudios, por lo que para obtener la sensibilidad y la especificidad del estudio se han utilizado resultados de NIC e incluso de ASCUS para la comparación ⁽²⁷⁾

El beneficio del uso del PAP como método de tamizaje está demostrado, sin embargo también se ha observado que puede existir el riesgo de llevar al diagnóstico y tratamiento de muchas lesiones tipo ASCUS y NIC 1 que nunca progresarían por historia natural de la enfermedad a CACU, además no se ha estudiado por completo el efecto sobre el embarazo y la fertilidad que tiene el tratamiento convencional de dichas lesiones. Así se corre el riesgo de sobretratar muchas lesiones cuya historia natural sería la resolución espontánea. Se calcula que por cada muerte prevenida de 150 mujeres con citología anormal, 80 fueron investigadas y 50 recibieron tratamiento. ⁽²⁸⁾ Basados en el reporte anual de la incidencia del cáncer cervical con riesgo ajustado para la edad se ha calculado el riesgo relativo para cáncer cervical en mujeres con al menos 1 PAP normal o anormal comparado con mujeres sin PAP es de 0.4 con IC 95% 0.2-0.9 ⁽²⁵⁾

La Norma Oficial Mexicana modificada en el 2007 ⁽⁴⁾ establece las siguientes disposiciones con respecto al tamizaje, diagnóstico y manejo de lesiones precursoras de CACU: Recomienda PAP anual a partir del inicio de vida sexual activa siempre y cuando no existan factores de riesgo y las citologías previas sean normales. Si dos frotis resultan normales con diferencia de 1 año resultan negativos a lesión intraepitelial o cáncer, la mujer puede continuar su control cada 3 años. ⁽⁴⁾

El reporte del estudio citológico deberá por Norma Oficial Mexicana corresponder con el sistema Bethesda establecido en el 2001 ⁽⁴⁾ *En el Apéndice A se muestra el mencionado sistema.* ⁽²⁹⁾

Las pacientes con resultado citológico de lesión intraepitelial o cáncer deben ser evaluadas por colposcopia.

El resultado colposcópico describirá las lesiones y el diagnóstico se notificará como sigue: ⁽⁴⁾

1. Cambios normales
2. Alteraciones inflamatorias específicas
3. Lesiones intraepitelial de bajo grado
4. Lesiones intraepitelial de alto grado

5. Lesiones sugestivas de invasión
6. Cáncer invasor
7. Otros hallazgos (condilomas, queratosis, erosión, inflamación, atrofia, decidualosis, pólipo).

En la valoración colposcópica de NIC se utiliza el índice colposcópico de Reid.
APENDICE B

El estudio del resultado histopatológico debe ser informado de la siguiente manera: ⁽⁴⁾

- A. Insuficiente o inadecuado para diagnóstico.
- B. Tejido del cérvix normal
- C. Cervicitis aguda o crónica
- D. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (VPH, NIC 1 o displasia leve)
- E. Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 o displasia moderada, NIC 3 o displasia grave y cáncer *in situ*).
- F. Carcinoma epidermoide microinvasor
- G. Carcinoma epidermoide invasor
- H. Adenocarcinoma endocervical *in situ*
- I. Adenocarcinoma endocervical invasor
- J. Adenocarcinoma endometrial invasor
- K. Sarcoma
- L. Tumor maligno no especificado.
- M. Otros.

Si el resultado de la citología es LIEBG, la colposcopia es satisfactoria y sin evidencia de LIEBG, se realizará control citológico en un año. ⁽⁴⁾

Si la citología es de LIEBG, la colposcopia es satisfactoria y existe evidencia de LIEBG, se debe tomar una biopsia dirigida. Si la biopsia dirigida es negativa se realizará nueva colposcopia y en caso necesario tomar nueva biopsia dirigida y revalorar el caso. ⁽⁴⁾

Si la biopsia dirigida es reportada como LIEBG se podrá dar un tratamiento conservador criocirugía, electrocirugía o laserterapia o se podrá mantener a la paciente en vigilancia en la clínica de colposcopia cada seis meses, durante 24 meses. Si la biopsia dirigida es reportada como LIEAG se realizará tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia). En las mujeres posmenopáusicas, dependiendo del estado clínico del cérvix (histerectomía extrafascial). ⁽⁴⁾

Si la biopsia dirigida reporta cáncer microinvasor o invasor la paciente se transferirá a un centro oncológico para su tratamiento correspondiente. ⁽⁴⁾

Si la citología reporta LIEBG y la colposcopia no es satisfactoria, se tomará cepillado endocervical. En caso de que la colposcopia no sea satisfactoria y el cepillado endocervical sea negativo, se continuará el control, en seis meses con citología y/o colposcopia. ⁽⁴⁾

Si el cepillado endocervical reporta LIEAG se tratará a la paciente, con métodos conservadores excisionales. Si el cepillado endocervical es reportado como LIEAG, se tratará en la clínica de colposcopia. Si el cepillado reporta lesión de mayor grado, se derivará a un centro oncológico. ⁽⁴⁾

Las pacientes con resultado citológico de LIEAG se transferirán a una clínica de colposcopia para su examen colposcópico o realización de cepillado endocervical. Si la citología reporta LIEAG, la colposcopia es satisfactoria y sin evidencia de lesión, se realizará revaloración del caso, tomando una nueva citología, a los tres meses. Si todos los resultados son negativos se continuará el control con citología y/o colposcopia. ⁽⁴⁾

Si la citología reporta LIEAG y la colposcopia es satisfactoria con evidencia de lesión, se realizará biopsia dirigida. Si la biopsia es negativa y ante lesión evidente, se realizará nueva colposcopia y cepillado endocervical para verificar el diagnóstico y en caso necesario tomar nueva biopsia dirigida. ⁽⁴⁾

En caso de que la biopsia y el cepillado endocervical resultaran nuevamente negativos, se continuará su control con citología y colposcopia anual. Si la biopsia dirigida es reportada como LIEBG, se dará tratamiento conservador o se podrá mantener a la paciente en vigilancia en la clínica de colposcopia cada 6 meses por 24 meses. ⁽⁴⁾

En caso de biopsia positiva a LIEAG, se deberá realizar tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia) de acuerdo a la disponibilidad de cada institución. Si la biopsia dirigida es reportada como cáncer microinvasor o invasor, se deberá referir a la paciente a un centro oncológico. ⁽⁴⁾

Si la citología es reportada como LIEAG y la colposcopia no es satisfactoria, se deberá tomar cepillado endocervical. ⁽⁴⁾

Si el cepillado endocervical es negativo, realizar biopsia de la lesión y con el resultado, revalorar el caso lo más pronto posible. (Si el cepillado endocervical señala LIEBG, se tratará a la paciente como LIEAG con métodos conservadores excisionales, y se deberá revalorar con el resultado histopatológico. Si el cepillado endocervical señala LIEAG, se realizará conización. De acuerdo a la revaloración se decidirá si la paciente permanece en control en la clínica de colposcopia o es necesario referirla. Si la colposcopia no es satisfactoria y el cepillado reporta cáncer invasor, se referirá a un centro oncológico. ⁽⁴⁾

Las pacientes con citología de cáncer cérvico uterino invasor pasarán a la clínica de colposcopia para su estudio. Si la colposcopia muestra tumor macroscópico, se realizará biopsia dirigida y evaluación cuidadosa de extensión de neoplasia a la vagina. Si la biopsia confirma el diagnóstico de cáncer invasor, la paciente será transferida a un centro oncológico. ⁽⁴⁾

Si la citología es de cáncer invasor y se encuentra otro tipo de lesión y la colposcopia es satisfactoria, se deberá tomar biopsia dirigida. Si el resultado de la biopsia es cáncer invasor o cáncer microinvasor, la paciente deberá ser transferida a un centro oncológico. ⁽⁴⁾

Si el resultado de la biopsia es LIEBG, se realizará manejo como si fuera LIEAG, con tratamiento conservador (electrocirugía o laserterapia). Si el resultado de la biopsia es LIEAG, se realizará el manejo anterior.

Si la colposcopia no es satisfactoria, se deberá tomar cepillado endocervical y biopsia dirigida. Si resulta positivo (LIEBG, LIEAG o cáncer invasor), se referirá a la paciente al centro oncológico correspondiente para que preferentemente se le practique conización con bisturí. Si el cepillado y la biopsia son negativos, se revalorará el caso lo más pronto posible. ⁽⁴⁾

Existen casos especiales en donde las pacientes con diagnóstico de LIEBG se someterán a tratamiento conservador, entre éstas se incluyen: Edad de 30 años o más, altas posibilidades de deserción durante el seguimiento y vigilancia, persistencia de LIEBG por más de 24 meses, pacientes que prefieren el tratamiento a la vigilancia, eventualmente que se demuestre por pruebas de biología molecular que el virus responsable de la LIEBG es oncogénico. ⁽⁴⁾

En los Apéndices Normativos C Y D se esquematizan estos lineamientos establecidos por la Norma Oficial Mexicana modificada 2007. ⁽⁴⁾

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomienda: ⁽³⁰⁾

Con nivel de evidencia A:

1. Examen citológico anual desde 1.5 a 3 años del inicio de la vida sexual, pero a partir de los 21 años cada año.
2. Las mujeres menores de 30 años deberán realizarse Papanicolaou anualmente.
3. En mujeres mayores de 30 años que han presentado 3 exámenes citológicos negativos sin historia de NIC 2 o NIC 3, inmunocompetentes, sin VIH, que no fueron expuestas a dietilestilbestrol (DES) se puede realizar citología cervical cada 2-3 años.
4. La evidencia indica que el examen con líquido base y el Papanicolaou son aceptables como exámenes de detección.
5. Las mujeres a las que se les ha realizado histerectomía total por indicaciones no malignas, sin historia de NIC 2 o NIC 3 o malignidad, se les puede descontinuar las citologías de rutina.

Con nivel de evidencia B:

1. Las mujeres previamente tratadas por NIC 2 o NIC 3 que han completado su seguimiento postratamiento se deberán monitorizar anualmente al menos hasta tener 3 citologías consecutivas negativas.
2. La combinación de citología cervical y técnicas DNA para detectar VPH es apropiado para mujeres mayores de 30 años, Si se utiliza tal combinación, las mujeres que obtienen ambos resultados negativos se valorarán no más frecuentemente que cada 3 años.
3. A las mujeres a las que se les realizó histerectomía total con historia de NIC 2 o NIC 3 se les continuará realizando detección anualmente hasta contar con 3 citologías vaginales negativas consecutivas.

Con nivel de evidencia C:

1. Se deberá individualizar de acuerdo con el caso el intervalo de tiempo entre los exámenes citológicos.
2. No existe evidencia concluyente para establecer la edad límite mayor para la detección del cáncer cérvico uterino, Si se interrumpen las detecciones se valorarán los factores de riesgo para determinar el reinicio de las mismas.
3. Los exámenes citológicos anuales por si sólo continúan siendo un método de detección aceptable.
4. Además de la frecuencia con la que se realice exámenes citológicos, se debe recomendar a la paciente que se realice examen físico anual, que deberá incluir examen pélvico.

En cuanto al manejo de resultados anormales de la citología cervical la ACOG establece las siguientes recomendaciones: ⁽³¹⁾

Con nivel de evidencia A:

1. Mujeres con reporte citológico de células escamosas atípicas (ASC) deben ser evaluadas por colposcopia, colposcopia más detección del DNA del VPH de alto riesgo o se repite la citología en 6 y 12 meses. Se debe realizar valoración colposcópica después de resultados positivos de DNA de VPH de alto riesgo. En las mujeres con reporte de células escamosas atípicas con test de VPH negativo o cuyo DNA de VPH se desconozca pero presente colposcopia normal, se deberá realizar citología cervical al año.
2. La mayoría de las mujeres con ASC que tienen DNA de VPH positivos o ASC-H (células escamosas atípicas que no descartan lesión intraepitelial de alto grado). las mujeres con LIEBG (lesión intraepitelial de bajo grado) o LIEAG (lesión intraepitelial de alto grado) deben ser valoradas por colposcopia.
3. Para las mujeres con ASC con DNA de VPH positivo o resultados de ASC-H o LIBG con colposcopia normal inicial o NIC 1 en esta el seguimiento adecuado es PAP en 6 y 12 meses o un test de VPH a los 12 meses, se repite la colposcopia si el resultado de ASC o alguna otra anomalía se acompaña de una prueba de DNA de VPH positiva.
4. Las recomendaciones para el seguimiento del NIC 1 no tratado incluyen PAP cada 6 y 12 meses con colposcopia o un test de VPH a los 12 meses con colposcopia si este resulta positivo.

Con nivel de evidencia B:

1. La muestra endocervical utilizando un cepillo o cureta puede no tomarse como parte de la evaluación de ASC y de LIEBG, pero debe ser considerada como parte de la evaluación de AGC (células glandulares atípicas), Adenocarcinoma in situ (AIS) y LIEAG.
 - a. El curetaje endocervical se recomienda en casos de colposcopia insatisfactoria o si se contempla tratamiento ablativo.
 - b. El curetaje endocervical no está indicado en el embarazo
2. La biopsia endometrial está indicado en mujeres con células endometriales atípicas y en todas las mujeres de 35^a o más que tienen resultados de AGC y en todas las mujeres menores de 35^a con sangrado anormal, obesidad, oligomenorrea o datos clínicos sugestivos de cáncer endometrial.
3. Las mujeres con LIEAG y colposcopia negativa o insatisfactoria deben ser estudiadas por métodos excisionales a menos que coexista el embarazo o se trate de adolescentes.
4. Las mujeres con AGC sugestivas de neoplasia o AIS y colposcopia insatisfactoria deben ser estudiadas por métodos excisionales a

- menos que exista embarazo. Un examen colposcópico negativo después de 2 AGC-NOS (Células glandulares atípicas no especificadas) son indicativos de escisión en ausencia de embarazo
5. A la mujer embarazada con NIC2 o NIC3 se le debe dar seguimiento con colposcopia durante cada trimestre y se debe reevaluar con citología y colposcopia a las 6 y 12 semanas postparto. El tratamiento de NIC 2 y NIC 3 en el embarazo no se encuentra indicado.
 6. Las mujeres con NIC 2 o NIC 3 deben tratarse (en ausencia de embarazo) con escisión o ablación. El manejo de NIC 2 en adolescentes debe ser individualizado.
 7. Las mujeres tratadas por NIC 2 o NIC 3 con márgenes positivos en la escisión deben ser seguidas con citologías repetidas, muestreo endocervical cada 6 meses por 2 años o con DNA de VPH a los 6 meses, si esta prueba resulta negativa, el seguimiento será anual.
 8. Las mujeres con una biopsia cervical diagnóstica de AIS deben estudiarse por escisión para excluir el cáncer invasor. El cono frío se recomienda para preservar el espécimen y permitir el estudio histológico de los márgenes.
 9. Después del tratamiento de NIC 2 o NIC 3, las mujeres deben ser monitorizadas con citología 3-4 veces con intervalos de 6 meses o realizarse una prueba de VPH a los 6 meses antes de regresar al monitoreo anual.

Con nivel de evidencia C

1. El examen colposcópico durante el embarazo tiene como meta excluir el cáncer invasor. Las excisiones en el embarazo sólo deben considerarse si la lesión detectada por colposcopia es sugestiva de cáncer invasor.
2. Si la citología cervical carece de células endocervicales debe ser repetida al 1 año. Y en caso de que se trate de una citología de control postratamiento por una indicación específica se deberá de repetir.
3. Las adolescentes con ASC que tienen DNA de VPH positivo o LIEBG deben repetirse la citología a los 6 y 12 meses o repetirse el DNA de VPH a los 12 meses, con colposcopia en los casos de ASC o alguna lesión mayor con test de VPH positivo.
4. Después del tratamiento de AIS cuando no se tiene paridad satisfecha y los márgenes del cono cervical se encuentran libres, el seguimiento conservador puede ser con citología y curetaje endocervical cada 6 meses
5. Las mujeres no se deben tratar con terapia ablativo a menos que el muestreo endocervical resulte negativo y la lesión histológicamente encontrada concuerde con la citología previa.

6. En ausencia de otras indicaciones de histerectomía, el tratamiento excisional o ablativo como terapia de NIC 2 o NIC 3 es el de primera opción.

La prueba de DNA del virus del papiloma humano no tiene un papel en la prevención del cáncer cervical. Sin embargo el DNA de VPH para virus de alto riesgo con un punto de cohorte de 1 pg/mL (equivalente a 5000 copias de VPH) es más sensible que la citología para NIC2 y NIC3, el DNA de VPH es menos específico que la citología.⁽³¹⁾ No existe evidencia para apoyar el uso de la prueba de DNA de VPH como una prueba de tamizaje o detección por si sola, sin embargo su uso en grupos de alto riesgo junto con el PAP incrementa la sensibilidad y beneficia en la selección de las pacientes que ameritan colposcopia. La prueba de DNA por si misma no tiene riesgos, sin embargo su resultado puede conducir al sobre tratamiento de lesiones.⁽³²⁾

Los métodos moleculares pueden ser utilizados en la detección de tipos específicos de DNA del virus del papiloma humano (DNA-VPH). Actualmente los 3 métodos más comúnmente usados son los métodos de solución de hibridación, pruebas basadas en la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y la hibridación *in situ*. El único método aprobado por la FDA (Food and Drugs Association) es la captura de híbridos.

La PCR es sensible y tiene un valor límite teórico menor para la detección de varias copias de DNA por prueba. Algunas de sus ventajas son la alta sensibilidad y especificidad y la habilidad para determinar el tipo específico de VPH presente en una muestra.

La hibridación *in situ* utiliza DNA-VPH marcado y pruebas de RNA que son hibridadas con los tejidos o células. Si el DNA-VPH específico está presente, las muestras marcadas pueden ser detectadas utilizando una variedad de métodos como los anticuerpos dirigidos a moléculas pequeñas que están unidas a las muestras de DNA o RNA.

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Las opciones de tratamiento incluyen el manejo expectante, agentes químicos, técnicas ablativas y excisionales. Estas técnicas son de similar eficacia y el promedio de éxito abarca cerca del 90% de los casos dependiendo del tamaño de la lesión, las glándulas involucradas y el tipo de NIC.⁽³³⁾

Los procedimientos ablativos en términos generales se realizan sin obtener durante el procedimiento espécimen de muestra para estudio histológico. Si la lesión intraepitelial está confinada al ectocérvix el tratamiento con crioterapia, ácido tricloro acético, ablación láser o ablación con asa diatérmica es apropiado.⁽³⁴⁾

Cuando la lesión se extiende dentro del canal endocervical y el curetaje endocervical contiene epitelio displásico el manejo deberá incluir métodos excisionales como asa diatérmica profunda o conización con láser o bisturí.⁽³⁵⁾

Crioterapia:

La crioterapia destruye el epitelio superficial del cuello uterino al cristalizar el agua intracelular, destruyendo la célula. La temperatura necesaria para la destrucción real debe estar en los límites de -20°C a -30°C . El óxido nitroso (-89°C) y CO_2 (-65°C) producen temperaturas por debajo de éstos límites y por lo tanto son los gases más utilizados.⁽³⁶⁾

Las principales indicaciones para la crioterapia son: NIC demostrada con:⁽³⁶⁾

- Colposcopia satisfactoria
- Lesión identificada
- Biopsia congruente con citología
- Carcinoma invasor descartado por biopsia
- Curetaje endocervical (ECC) negativo

Las contraindicaciones para la realización de crioterapia son:⁽³⁶⁾

- Colposcopia insatisfactoria
- La lesión no es completamente visible
- El resultado de la biopsia por colposcopia se encuentra incongruente con el resultado por citología
- ECC positivo para NIC
- Biopsia consistente o sospechosa de carcinoma invasor
- Displasia epitelial glandular o adenocarcinoma in-situ
- Embarazo

Consideraciones:⁽³⁶⁾

- Es un procedimiento que no requiere de preparación especial
- La paciente debe estar libre de infecciones vaginales y cervicales
- La lesión no deberá de extenderse dentro del canal endocervical porque disminuye la efectividad del procedimiento

Técnica:⁽³⁶⁾

- Los líquidos refrigerantes son forzados a través de un orificio en un rango de presión de 750-900 libra por pulgada cuadrada (PSI).
- Los mecanismos propuestos para la destrucción de las células son: deshidratación, cristalización, desnaturalización de las proteínas de la membrana, choque térmico y congestión vascular.
- El tamaño y del aplicador puede afectar dramáticamente la profundidad de la crionecrosis.
- Generalmente el proceso congelar-descongelar-congelar se divide como se muestra a continuación:
 - Congelar por 3 minutos
 - Descongelar por 5 minuto
 - Congelar por 3 minutos
- *Campion*⁽³⁷⁾ recomienda que el tratamiento se extienda 7mm lateralmente más allá del límite del aplicador con la finalidad de generar 5mm de profundidad de destrucción.

Algunos síntomas que se pueden presentar posterior al procedimiento son: dolor tipo cólico, hidrorrea por 2-4 semanas y raramente sangrado o datos de infección.⁽³⁶⁾

Reparación celular

- El 60% de las pacientes se les encontró histología normal en biopsia cervical a las 6 semanas y 90% a las 10 semanas.⁽³⁶⁾

Las principales preocupaciones en cuanto al uso de crioterapia son: el impacto potencial en la fertilidad, complicaciones en el seguimiento y desarrollo de carcinoma post cirugía, sin embargo no hay evidencia clínica concluyente que apoye alguna de estas controversias.⁽³⁶⁾ Si han reportado casos de reacción anafiláctica.

La crioterapia puede ser un tratamiento efectivo de las lesiones intraepiteliales cervicales. Los rangos de recurrencia son bajos y dependientes, en parte, en el tamaño y grado de la lesión así como su localización. El rango de falla del tratamiento de NIC 3 con crioterapia es de 7.1 a 38.8%. La persistencia de las lesiones se reporta principalmente en pacientes con lesiones amplias, con historia de múltiples tratamientos, mayores de 30^a e infectadas con VPH 16 y 18.⁽³⁸⁾

Láser

El tratamiento con láser de dióxido de carbono destruye las células infectadas, reduce la cantidad de tejido infectado y presumiblemente reduce la carga viral, el

proceso de cicatrización del huésped estimula posteriormente el combate viral en el sitio quirúrgico.⁽³⁵⁾

El láser de dióxido de carbono es comúnmente elegido sobre otras técnicas ablativas o técnicas excisionales cuando se requiere una gran precisión, particularmente en situaciones que involucran grandes áreas o cuando es deseado el control preciso sobre la profundidad de penetración.⁽³⁹⁾ Algunos ejemplos en los cuales se indica el láser son: Ablación o escisión de NIC en situaciones en la cual la minimización de la destrucción del tejido o la remoción es deseada, tratamiento cervical combinado con tratamiento de displasia de condilomas vulvares, vaginales, perineales o áreas perirectales, y enfermedad cervical multifocal.⁽³⁹⁾

Una ventaja es la aplicación precisa; otra ventaja del láser es la hemostasis y mínima necrosis termal. Es un procedimiento corto, y puede ser usado en un consultorio bajo anestesia local.⁽³⁹⁾ Sus contraindicaciones son: inhabilidad de visualizar la lesión por completo, inhabilidad de visualizar el área a ser tratada por las consideraciones anatómicas, datos histológicos de malignidad e inadecuada experiencia del médico.⁽³⁹⁾

El rango de poder-densidad deseado para una ablación o escisión adecuada con un daño termal mínimo a áreas adyacentes es de 750-2000 W/cm² (generalmente, 20 a 30 W a una configuración continua). La zona de transformación completa es identificada y marcada con una aplicación intermitente del rayo, tomando al menos de 3-4 mm más allá el área afectada. Si no es posible obtener un margen adecuado se deberá valorar otras técnicas. La circunferencia del área de ablación es delimitada como si se delineara un círculo con puntos. Estos puntos son conectados y el área se ablaiona por completo con un movimiento continuo del rayo láser. El área es medida periódicamente, la ablación es continua a una profundidad de 7 a 10 mm. Se puede dar una profundidad adicional a la ablación de 2mm en el margen endocervical. Cualquier punto de sangrado es tratado con coagulación con láser.⁽³⁹⁾

Para procedimientos excisionales, los puntos son conectados y la profundidad inicial es aproximadamente de 5mm. Una vez que se alcanza una profundidad de 5mm, se utiliza un gancho para jalar el espécimen medialmente en todas las direcciones se corta con la láser. Al alcanzar el endocérvix se puede realizar el corte final con bisturí o tijeras para permitir el estudio del tejido.⁽³⁹⁾

Los cuidados posoperatorios son: evitar tampones, duchas vaginales, y coito por 4 semanas y no realizar actividades físicas extenuantes. Las complicaciones probables son: sangrado, infección, estenosis cervical, se ha asociado a infertilidad, complicaciones anestésicas, trabajo de parto pretérmino. Puede ocurrir sangrado durante el procedimiento o 4 a 10 días después del mismo. La pérdida de sangre durante el procedimiento puede ser reducida realizándolo durante la fase folicular del ciclo menstrual o se puede dar tratamiento tópico con solución de Monsel o nitrato de plata. El riesgo de sangrado importante es de aproximadamente 5%⁽³⁹⁾

A largo plazo con el procedimiento es posible presentar reducción de la habilidad para visualizar la zona de transformación. Esto puede ocurrir después de cualquier procedimiento quirúrgico del cérvix.

Los procedimientos ablativos o excisionales del cérvix recurrentes con láser o procedimientos múltiples también se han asociado a estenosis cervical y pérdida de glándulas endocervicales. En la mujer posmenopausica, la incidencia de estenosis puede ser reducida con la administración de estrógenos tópicos. Los procedimientos múltiples pueden ocasionar destrucción de un volumen importante del tejido lo cual puede resultar en incompetencia cervical.⁽³⁹⁾

El procedimiento con láser erradica al NIC en un 80 a 90% de los casos. El procedimiento quirúrgico reduce la carga viral y el tejido contagiado, pero no erradica completamente el virus del huésped. La erradicación completa es una función del sistema inmunológico del paciente.⁽³⁹⁾

Comúnmente las recurrencias ocurren en mujeres mayores de 30ª con HPV tipo 16, y mujeres con displasias previas, la enfermedad es persistente en mujeres con lesiones grandes.

Asa Diatérmica:

Este procedimiento emplea corriente diatérmica para extraer todo o áreas seleccionadas de la zona de transformación. Los tejidos son preservados para examen histológico cuando se realiza tratamiento excisional.

Es una técnica precisa y económica que obtiene resultados con menor sangrado comparado con técnicas con bisturí o láser. La mayoría de las cirugías con asa diatérmica pueden ser desarrolladas bajo anestesia local en cirugía ambulatoria.⁽⁴⁰⁾ Las consideraciones posquirúrgicas son las mismas que para las cirugías con láser así como sus probables complicaciones.

Conización Cervical

La conización es una escisión en forma de cono o cilindro del cérvix uterino que incluye la zona de transformación y todo o una porción del canal endocervical. Es usada para el diagnóstico definitivo de la lesión intraepitelial escamosa o glandular y para el tratamiento conservador de la misma.⁽⁴⁰⁾

Este procedimiento puede realizarse con bisturí, láser o asa diatérmica. La conización combinada usualmente se refiere al procedimiento iniciado con láser y completado con bisturí.

La conización con bisturí provee márgenes más limpios del espécimen para el estudio histológico, pero se asocia más con sangrado y requiere de anestesia en la mayoría de los casos.⁽⁴⁰⁾

La conización puede ser diagnóstica o terapéutica:

Está indicado el cono diagnóstico en las siguientes situaciones:⁽⁴⁰⁾

- Lesiones intraepiteliales escamosa de alto grado o bajo grado en la ausencia de lesiones por colposcopia
- Colposcopia insatisfactoria, en mujeres con células epiteliales anormales.
- Incertidumbre de presencia o ausencia de microinvasión o invasión posterior al diagnóstico de NIC por biopsia
- NIC o cáncer microinvasivo durante curetaje endocervical.
- Evidencia citológica o histológica de epitelio glandular maligno o premaligno.
- Diagnóstico citológico incongruente con diagnóstico histológico.

El cono terapéutico se indica en:

- El tratamiento de LIEAG

Una contraindicación relativa para la conización cervical es el embarazo, ya que este procedimiento se ha asociado con sangrado significativo, además el riesgo de pérdida fetal se reporta en 10%. La única indicación en el embarazo es descartar CACU invasor durante el primer y segundo trimestre.⁽⁴⁰⁾

Consideraciones especiales:

- La correlación del diagnóstico prequirúrgico y posquirúrgico es indispensable para determinar lo adecuado del tratamiento y el seguimiento correcto.⁽⁴⁰⁾
- Burghardt estima que el error de diagnóstico patológico post-conización ocurre en el 9% de los casos, reporto que los errores incrementan significativamente de acuerdo al número de secciones hechas del espécimen del cono y recomienda la separación de los cortes en 8 secciones.⁽⁴⁰⁾
- Otros métodos de valoración del cono, implican marcarlo con una sutura y cortarlo en 12 bloques de manera radial de acuerdo a las manecillas del reloj.
- Si el patólogo encuentra que del espécimen no corresponde con la biopsia, se requerirá realizar más secciones.⁽⁴⁰⁾
- Si el riesgo de invasión es alto, hay que considerar que se deben dejar amplios márgenes en el exocérnix y en el canal cervical.
- Se debe decidir si el cono incluye la excisión del orificio cervical interno de acuerdo con el tipo de paciente.
- El tipo de conización será desarrollado dependiendo del entrenamiento del operador.
- Se deberá realizar curetaje endocervical o por lo menos cepillado endocervical antes de la conización.

Las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado también pueden ser tratadas por histerectomía. La decisión se basa en el grado y extensión de la enfermedad, la edad de la paciente, el deseo de fertilidad y la historia de recurrencia después del manejo conservador.⁽⁴⁰⁾

Como se observa que la historia natural de LIEBG se caracteriza por altos rangos de regresión espontánea y baja progresión a cáncer se han estudiado métodos definitivos para identificar cuales lesiones del tipo LIEBG presentarán remisión espontánea y cuales persistirán o progresarán. Se ha relacionado que la pérdida de heterogenicidad de un loci específico, La expresión de FHIT (un gen supresor de tumor), la actividad de la telomerasa, la expresión de Ki-67, algunos subtipos de VPH y la expresión de p16, probablemente podrán ser utilizados como biomarcadores potenciales de la evolución clínica.⁽³³⁾

El tratamiento conservador es más controversial en las pacientes con LIEBG diagnosticadas por biopsia que presentan colposcopia no satisfactoria, ya que en estas pacientes se puede ocultar un grado mayor de neoplasia intraepitelial, se recomienda por tanto un procedimiento excisional para éstos casos.⁽³³⁾

Los tratamientos aceptados y sus rangos de éxito se mencionan a continuación:

- Crioterapia. El éxito va del 77 al 93%
- Ablación láser: éxito promedio del 95 – 96%
- Asa diatérmica éxito promedio 94%
- Conización cervical con ASA: éxito 90 - 94 %
- Conización láser: éxito de 93 – 96%
- La histerectomía no se justifica en el caso de NIC 1 por su alta morbimortalidad comparada con los otros métodos.⁽⁴⁰⁾

Una revisión de la Cochrane del 2004 comparó la crioterapia, la ablación por LASER y el ASA diatérmica en el tratamiento de NIC, no reportó diferencias significativas en la efectividad o complicaciones por cualquiera de éstos métodos.⁽⁴¹⁾

Los procedimientos considerados inaceptables en el tratamiento de NIC 1 son los procedimientos ablativos en el caso de examen colposcópico insatisfactorio, el uso de podofilina y la realización de histerectomía.⁽³⁴⁾

Las LIEAG tienen mayor tendencia a persistir y progresar que a la regresión, de ahí la importancia de un abordaje más energético, aunque cabe mencionar que en pacientes con LIEAG se acepta el tratamiento con métodos ablativos y excisionales siempre y cuando presente colposcopia satisfactoria. Además se acepta la histerectomía en el manejo inicial de acuerdo con la paciente.⁽³³⁾

En las pacientes con colposcopia no satisfactoria con biopsia para LIEAG, en más del 7% de los casos, al realizar cono excisional se encuentra carcinoma invasor, por lo tanto en pacientes con colposcopia no satisfactoria se prefiere métodos excisionales.⁽³³⁾

Al momento de realizar un procedimiento excisional es muy importante considerar los márgenes excisionales con la finalidad de determinar la necesidad de terapia adicional y el seguimiento. Los márgenes positivos se asocian con mayor incidencia de enfermedad recurrente y persistente. El tipo de técnica excisional no influye en la eficacia del tratamiento, la técnica con bisturí y asa diatérmica presentan la misma positividad para márgenes, sin embargo las técnicas que involucran calor pueden afectar la interpretación de los márgenes.⁽⁴²⁾

EMBARAZO Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

El cáncer del cérvix es la neoplasia más comúnmente encontrada en el embarazo, porque es la única ante la cual se realiza tamizaje en el embarazo, La

incidencia es de 0.45 a 1 por 1000 RN vivos en los Estados Unidos, con NIC 3 en 1 de 750 embarazos.⁽⁴³⁾

El 1% de los cánceres de cuello se diagnostican en el embarazo, de manera que la incidencia de esta neoplasia se sitúa entre el 7.5% y el 11 por 100,000 embarazos. Afecta a multíparas en promedio de 33 años.⁽²⁹⁾ La citología cervical anormal en el embarazo es un problema relativamente común complica más del 5% de los embarazos.⁽⁴⁴⁾

El virus del papiloma humano, es la infección de transmisión sexual más frecuente en adolescentes, su pico de incidencia ocurre en la tercera década de la vida, en la etapa reproductiva, afecta a la mujer en el embarazo igual que a la no embarazada siendo igual los subtipos más frecuentemente encontrados los VPH 16 y 18. Los subtipos no oncogénicos causan condilomas visibles de gran tamaño en el tracto genitourinario. Estos condilomas crecen rápidamente durante el embarazo en respuesta a cambios hormonales y a factores locales, además de que se asocian con problemas de transmisión de condilomas al recién nacido, especialmente la papilomatosis laríngea.⁽⁴³⁾

Anteriormente se tenía el concepto erróneo de que el estado de inmunosupresión ocasionado por el embarazo causaba infecciones por VPH más agresivas, actualmente no se cuenta con evidencias para tal afirmación.⁽⁴³⁾

El embarazo es una oportunidad ideal para el tamizaje, se recomienda al menos 1 PAP a la primera visita prenatal y nuevamente a las 6 semanas posparto. Se sugiere el uso de citobrush para la toma de la muestra en el caso de embarazadas y comunicar al citopatólogo de la presencia de embarazo para evitar falsos positivos por los cambios propios del embarazo.⁽⁴³⁾

El uso de la colposcopia en la embarazada representa un reto por los cambios fisiológicos del cérvix durante la gestación: El cérvix es friable, con eversión del epitelio columnar, se modifica su posición, se distorsiona la arquitectura del cérvix y puede encontrarse obstruida la visualización del mismo, y existen cambios en los patrones vasculares.⁽⁴³⁾

Se tienen las siguientes consideraciones para la colposcopia en el embarazo: Se deberá realizar la colposcopia por un colposcopista experimentado, las colposcopias no satisfactorias se repiten en 6-12 semanas o a las 20 sdg. La biopsia se limita a zonas visibles como sospechosas, se debe estar preparado para la presentación de sangrado intenso. El PAP en caso de lesiones se debe hacer de control cada 8-12 semanas, sólo se repite la biopsia si se observan cambios en la lesión previamente detectada, Sólo si se sospecha de cáncer

invasor se recomienda la conización ya que el objetivo es detectar invasión, las características de las LIEBG y LIEAG son las mismas que en la paciente no embarazada y no se debe realizar curetaje endocervical durante el embarazo.⁽⁴⁵⁾

El manejo de la citología anormal en el embarazo se que se indica en la Norma Oficial Mexicana modificación 2007 se presenta en el *Apéndice Normativo E*⁽⁴⁾

El manejo de las displasias cervicales en el embarazo se realiza igual que en la paciente no embarazada. A menos que se sospeche de una lesión invasora el manejo conservador con seguimiento a través de la gestación es altamente recomendable, dado que la progresión de las displasias durante el embarazo se considera poco probable, considerando la historia natural de éstas lesiones, especialmente las de bajo grado. Por tanto se repite el PAP cada 8-12 semanas.⁽⁴⁶⁾ En el caso de las lesiones de alto grado se debe monitorizar cuidadosamente con colposcopia y citología y en el posparto se deben evaluar a más tardar a las 6 semanas del nacimiento.⁽⁴⁶⁾ Las regresiones de ambos tipos de lesiones ocurren con frecuencia después del nacimiento, existe aún controversia sobre si el parto vaginal tiene algún impacto sobre lesiones preexistentes.⁽⁴⁷⁾

La conización en el embarazo se reserva para los casos sospechosos de cáncer invasor, ya que la conización clásica puede sangrar hasta más de 500cc requiriendo transfusión y hospitalización, se asocia además con abortos, pérdidas fetales e incremento de las muertes fetales. El riesgo de hemorragia significativa es de <1%, 5% y 10% del primero al 3er trimestre respectivamente, La pérdida fetal se presenta en 10-15% de las gestaciones en los primeros trimestres, la conización se asocia además con corioamnioitis con frecuencias reportadas de hasta el 12% de los casos, Finalmente si el cono se encuentra absolutamente indicado se deberá realizar entre las 14 y 20 sdg con o sin cerclaje posterior.⁽⁴³⁾

En la mayoría de los estudios las lesiones de bajo grado tienen importantes rangos de regresión que van del 36 al 70%, las lesiones de alto grado tienen un porcentaje de regresión del 48% con progresión a cáncer 0 al 0.4 %⁽⁴⁷⁾ Las lesiones persistentes y las lesiones progresivas diagnosticadas en el posparto se tratan igual que en la no embarazada, ya que el tiempo de progresión se calcula de NIC 1 a NIC 3 de 1% por año y de NIC 2 a NIC 3 de 16% en 2 años.⁽⁴³⁾

Palle y Cols en un estudio de análisis retrospectivo de NIC en el embarazo y puerperio, reportan un 75% de regresión espontánea 28% de progresión y 4% de persistencia de las lesiones. ⁽⁴⁴⁾

Al estudiar el riesgo del tratamiento de NIC en el embarazo en el 2006 Kyrgiou y Cols en una revisión sistemática y metanálisis concluye: Que todos los procedimientos excisionales para tratar la neoplasia intraepitelial cervical presentan similar morbilidad en el embarazo, sin aparente mortalidad neonatal, se recomienda tratamiento conservador en el manejo de mujeres jóvenes con LIEBG. ⁽⁴⁸⁾

En cuanto a los diferentes tratamientos Kyrgiou y Cols establecen: ⁽⁴⁸⁾

- Que la conización con bisturí para parto pretérmino tiene un RR de 2.59 (IC 95% 1.80-3.72), de bajo peso al nacimiento un RR de 2.53 (IC 95% 1.19-5.36), de cesárea RR 3.17 (IC 95% 1.07-9.40)
- La conización con ASA diatérmica incrementa el riesgo de parto pretérmino con un RR 1.7 (IC 95% 1.24-2.35), de bajo peso al nacimiento un RR de 1.82 (IC 95% 1.09-3.06), de ruptura prematura de membranas RR 2.69 (IC 95% 1.62-4.46)
- Hallazgos similares pero estadísticamente no significativos se encontraron para conización con láser y parto pretérmino con RR 1.71 (IC 95% 0.93-3.14)
- No detectaron incrementos significativos de la morbilidad obstétrica con la ablación láser.

ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO Y PREVENCION DEL CANCER CERVICOUTERINO.

La inmunoterapia para las lesiones inducidas por VPH se ha desarrollado importantemente. Existen 2 tipos de vacunas actualmente en relación con el cáncer cérvico uterino, la vacuna profiláctica y la vacuna terapéutica.

Las vacunas profilácticas tienen como meta la inducción de anticuerpos neutralizantes de la cápside viral y prevención de la primoinfección por VPH. Dichos anticuerpos deberán preferentemente estar presentes en las mucosas y secreciones del cérvix antes de la primera exposición a VPH. Las vacunas terapéuticas en cambio deben inducir la inmunidad celular generando respuestas capaces de reconocer a las células epiteliales infectadas por VPH, dichas respuestas deberán poder provocar un ambiente favorable para la citólisis y erradicación por medio de secreción de citocinas proinflamatorias, o la respuesta deberá contar con capacidad citolítica a través de linfocitos T citotóxicos. ⁽⁴⁹⁾

Mientras la profilaxis, tiene que inducir la inmunidad humoral en huéspedes jóvenes para desarrollar inmunidad activa, las vacunas terapéuticas se enfrentan a organismos de más edad posiblemente inmunosuprimidos, o personas cuya inmunidad a fallado ante la infección por VPH.⁽⁴⁹⁾

La mayoría de las vacunas virales se basan en atenuación de virus. El desarrollo de una vacuna contra VPH con virus atenuados no es posible, ya que no sería efectiva en este sistema y sería éticamente inaceptable porque se expondría a un sujeto sano a un virus potencialmente oncogénico. Se observó entonces que la cápside del VPH tiene una proteína L1 que tiene la capacidad de formar partículas similares al virus (VLPs) (virus-like particles). Estas partículas VLP pueden simular la estructura natural del virión y son inmunogénicas. Como las partículas VLP no contienen genoma viral no son peligrosas. Los estudios han demostrado que posterior la vacunación con VLPs se produce inmunidad contra tipos específicos de VPH.⁽⁴⁹⁾

Finalmente GlaxoSmithKline Biologicals a desarrollado una vacuna para la prevención de la infección persistente de VPH 16 y VPH 18 asociados con NIC. La vacuna es compone de una mezcla de L1 de VPH 16 y L1 de VPH 18 (20 Microgramos). Ante esta vacuna se han observado reacciones cutáneas locales la principal de ellas dolor en 94% de las pacientes que la han utilizado así como cefalea en menor proporción. La vacuna resulta 100% eficiente para la prevención de la infección por VPH 16 y 90.9% para VPH 18, en cuanto a la eficacia en la persistencia viral se considera ésta del 100% para ambos subtipos.⁽⁵⁰⁾

Las vacunas terapéuticas trabajan por medio de inmunidad celular la cual parece ser crucial para la regresión de las lesiones inducidas por VPH. Los linfocitos T identifican y eliminan las células infectadas reconociendo partículas virales en la superficie celular en asociación con el Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I. La vacuna está diseñada para estimular la inmunidad celular a través de linfocitos CD8 citotóxicos. Como E6 y E7 requieren de transformación y proliferación continua de las células infectadas, en el desarrollo de dichos linfocitos específicos para estas proteínas se debe corroborar que tengan capacidad de reconocimiento y destrucción de las células infectadas. Los objetivos de esta vacuna son E6 y E7.⁽⁵⁾

Algunos de los problemas que enfrentan estas vacunas en su desarrollo implican:⁽⁵¹⁾

- Que los virus VPH son virus que han evolucionado y se han adaptado a la respuesta inmune para evadirla sin destruirla a la célula huésped y sin exponer antígenos al sistema inmune.
- Que a pesar de la alta incidencia de VPH la proporción de portadores que llegan a presentar cáncer es muy pequeña.
- No se ha establecido la duración de la protección ejercida por la vacuna. Esto necesita investigarse aunque la evidencia sugiere que la protección puede ser por varias décadas, se planea una segunda dosis de refuerzo a 5-10 años de la primera.
- Que las vacunas son específicas para algún tipo viral por lo que algunos otros tipos virales pueden continuar y éstos pueden llegar a presentar reacciones cruzadas entre ellos al discontinuar el equilibrio entre los tipos virales por lo que algunos de los tipos que no se asocian en grandes proporciones con cáncer se podrían expresar en mayor porcentaje, ya que se eliminaría el antagonismo entre tipos virales. Para esto se ha pensado en generar vacunas multivalentes, de las cuales se ha visto si incluyen 8 tipos diferentes podrían prevenir el 95% de los casos de cáncer.
- Por lo menos durante una generación no sería posible discontinuar los programas de detección a pesar de tener a toda la población vacunada, esto representa costos e infraestructura.
- Se piensa que la mejor forma de administración es directa sobre las mucosas ya que el VPH no se disemina sistémicamente sino localmente por lo que la aplicación local podría ser más efectiva, lo ideal sería la vía intranasal.
- La edad más apropiada para la administración es antes del inicio de vida sexual con refuerzo en adolescentes o adultos jóvenes, esto implica consentimiento de los padres y por tanto una campaña educativa muy intensa.
- Aunque las consecuencias de VPH predominantemente afectan a la mujer, se requerirá de la vacunación también de los varones para el mejor control del padecimiento, esto implica más estudios en cuanto al efecto de la vacuna en varones el cual se espera sea el mismo.
- Aun tomará décadas declinar por este método la incidencia de CACU.
- La vacuna ideal deberá ser barata, fácil de producir y estable para su manejo.

CAPITULO 2. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación: Observacional, Transversal
Características del estudio: Descriptivo, Retrospectivo
Tipo de diseño: Serie de casos

METODOLOGÍA:

Lugar Y Duración: Departamento de Oncología, en conjunto con el archivo clínico el hospital así como del Departamento de patología.

Involucra la revisión de expedientes clínicos de enero 1996 a diciembre 2006.

Universo: Todos los expedientes con datos completos de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical en sus diferentes grados atendidas de enero 1996 a diciembre 2006

Muestreo: Por tratarse de un estudio observacional descriptivo no se requiere de cálculo del tamaño de la muestra, ni técnica de muestreo ya que se incluirán todos los casos durante el universo ya determinado y los expedientes fungirán como las unidades de observación.

Criterios De Inclusión:

- Pacientes obstétricas y ginecológicas con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical atendidas en el INPerIER de enero 1996 a diciembre 2006 con expediente completo con Diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical.
- Incluye pacientes que con diagnóstico en otra institución, tengan diagnóstico corroborado en el INPerIER

Criterios De Exclusión:

- Pacientes con expedientes con datos inconsistentes.

Variables En Estudio

VARIABLE	DESCRIPCION	TIPO DE VARIABLE
Nivel socioeconómico	Nivel establecido por el servicio de Trabajo Social INPerIER, en rango de 1- 6 con menos recursos económicos para el nivel 1	Ordinal
Edad materna	Número de años cumplidos al momento del ingreso al servicio	Discreta
Inicio de vida sexual activa (IVSA)	Edad de la primera relación sexual asentada en el expediente	Discreta
IVPH	Presencia de la infección por VPH conocida antes del ingreso	Nominal: Dicotómica
No. de parejas sexuales	Número de parejas sexuales dato asentado en el expediente	Discreta
Antecedentes de Infecciones de transmisión sexual (ITS)	Antecedentes de infección de transmisión sexual.	Nominal Dicotómica
Tipo ITS	Tipo de agente etiológico que se relacionó con la ITS	Nominal: Dicotómica
Tabaquismo	Se obtiene el hallazgo de ser fumador activo con la presencia de hábito tabaquico.	Nominal: Dicotómica
Ocupación	Trabajo a su ingreso	Nominal
IVIH	Presencia de Infección por VIH	Nominal Dicotómica
Inmunocompromiso	Presencia de patología que evidencia estado de inmunocompromiso	Nominal: Dicotómica
Tipo de enfermedad preexistente que conduce a Inmunocompromiso	Patología señalada en el expediente Lupus, Diabetes, Artritis	Nominal: Politómica
Hormonales	Uso de medicamentos hormonales	Nominal: Dicotómica

Cuadro 4a. Variables en Estudio.

VARIABLE	DESCRIPCION	TIPO DE
----------	-------------	---------

		VARIABLE
Antecedentes Familiares	Antecedentes heredofamiliares de cáncer ginecológico	Nominal: Dicotómica
Signos y síntomas	Signos y síntomas relacionados con NIC durante el estudio	Nominal: Dicotómica
Embarazo	Presencia de embarazo durante el estudio	Nominal: Dicotómica
Embarazo con NIC	Neoplasia intraepitelial cervical durante el embarazo	Nominal: Dicotómica
Embarazo posterior a NIC	Embarazo posterior a tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical	Nominal: Dicotómica
Del Recién nacido	Resultado perinatal general	Nominal
Complicaciones	Presencia de complicaciones	Nominal: Politómica
Tipo de complicaciones	Parto pretérmino	Nominal: Politómica
	Amenaza de aborto	Nominal: Dicotómica
	Ruptura de membranas	Nominal: Dicotómica
	Hemorragia	Nominal
	Aborto	Nominal Dicotómica
Tipo de NIC	Resultado histopatológico asentado en el expediente	Ordinal
Resultado de PAP INPerIER	Señalado en el expediente	Nominal
Resultado de PAP Exterior a INPerIER (Extra INPerIER)	Señalado en reporte de envío	Nominal
Resultado de colposcopia INPerIER	Señalado en el expediente por el servicio de oncología	Ordinal
Resultado de colposcopia Extra INPerIER	Señalado en el reporte de envío	Nominal

Cuadro 4b. Variables en Estudio

VARIABLE	DESCRIPCION	TIPO DE VARIABLE
Resultado de biopsia INPerIER	Señalado en reporte de patología	Nominal

Resultado de biopsia Extra INPerIER	Señalado en reporte de patología de envío	Nominal
Resultado de cono	Señalado en reporte de patología INPerIER	Nominal
Resultado de pieza quirúrgica	Señalado en reporte de patología INPerIER	Nominal
Tx. Extra INPerIER	Tratamiento Extra INPerIER con las opciones: <ul style="list-style-type: none"> • No realizado • Expectante • Ablación con Asa diatérmica • Conización con Asa diatérmica • Ablación con Láser • Conización con Láser • Crioterapia • Conización con bisturí • Ablación con esfera • Aplicación de ácido tricloro acético • Histerectomía total abdominal • Cesárea - Histerectomía 	Nominal
Tx. INPerIER	Tratamiento INPerIER con las mismas opciones	Nominal
Segundos tratamientos	Tratamientos por recurrencias o fallas de tratamiento con las mismas opciones	Nominal
Complicaciones del tratamiento	Complicaciones inmediatas y tardías atribuidas al tratamiento	Nominal
Progresión	Aumento en el grado de la neoplasia intraepitelial o transformación a carcinoma invasor	Nominal
Regresión	Disminución espontánea del grado de neoplasia intraepitelial	Nominal

Cuadro 4c. Variables en Estudio

VARIABLE	DESCRIPCION	TIPO DE VARIABLE
Remisión	Ausencia de evidencia de persistencia de NIC posterior a	Nominal

	tratamiento	
Persistencia	Demostración de NIC posterior a tratamiento	Nominal
Recurrencia	Demostración de NIC posterior a tratamiento con curación previa demostrada	Nominal
PCR	Estudio de proteína C reactiva	Nominal
DNA	Estudio de DNA viral, por tipos de riesgo	Nominal
Presencia de otras neoplasias	Presencia de otras neoplasias durante el seguimiento	Nominal
Seguimiento	Años y número de consultas posterior a tratamiento	Discreta

Cuadro 4d. Variables en Estudio

Recolección De Datos

Una vez aprobado el protocolo por los comités de Ética e Investigación se obtuvo el listado de los expedientes de las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical en el Servicio de Oncología en el periodo de 01 enero 1996 al 31 de diciembre del 2006, del departamento de Estadística del INPerIER, dicho listado fue complementado, con los registros del servicio de Oncología INPerIER y los registros del servicio de Patología INPerIER.

Se buscaron los expedientes en archivo clínico y archivo muerto para el llenado de la hoja de recolección de datos en donde se registró las variables en estudio

Análisis Estadístico

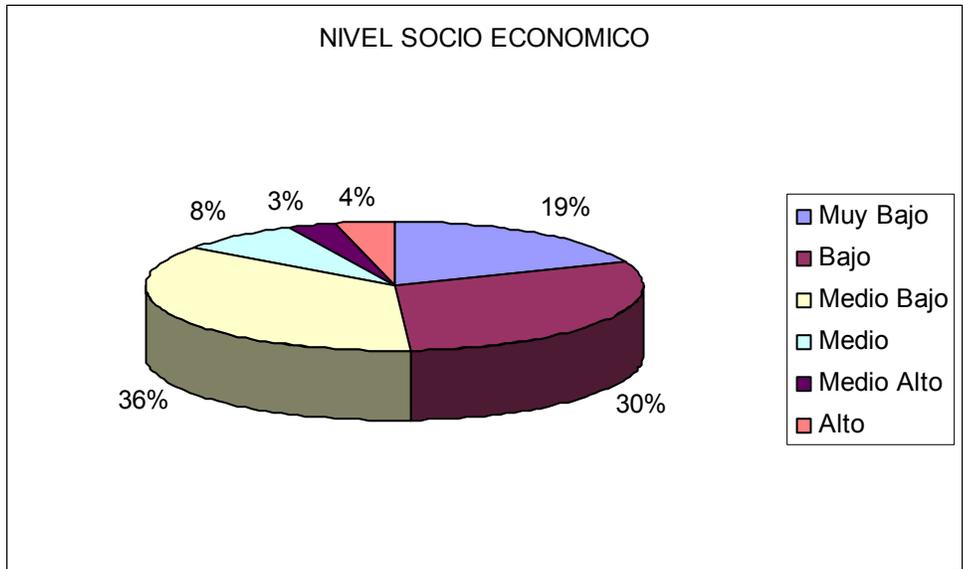
Se realizó estadística descriptiva de los factores de riesgo establecidos, obteniendo de las variables cuantitativas como edad, años de evolución, número de parejas sexuales medidas de tendencia central y dispersión, así como su promedio y desviación estándar. En el caso de las variables cualitativas como: estadio de NIC identificados como Lesiones Intraepiteliales de Alto (LIEAG) y Bajo (LIEBG) grado, enfermedades concomitantes, tratamientos, se presentan en tablas de frecuencia donde se señala su porcentaje para presentar en forma condensada los cuadros y gráficos correspondientes. Construyendo según el caso posibles relaciones entre los factores de riesgo y los procedimientos de tamizaje y diagnóstico a través de la prueba estadística de asociación con Ji-cuadrada, así como el análisis de la concordancia entre los diagnósticos establecidos evaluados por el Criterio del Experto entre cada uno de dichos procedimientos diagnósticos por medio de la Prueba de kappa.

Consideraciones éticas: Estudio sin riesgo alguno.

CAPITULO 3. RESULTADOS

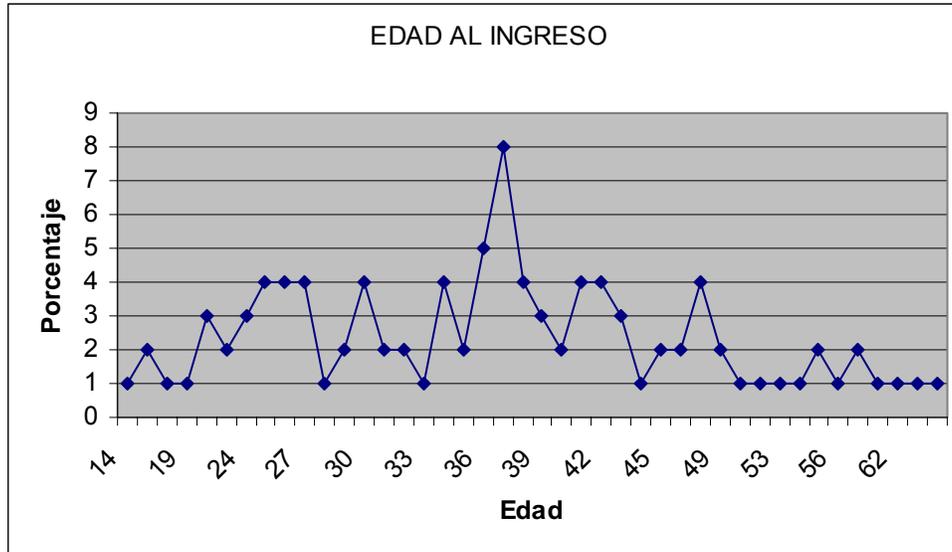
Se solicitaron 182 expedientes de archivo clínico y archivo muerto, de los cuales Se incluyeron 100 casos para el estudio, en todas las pacientes del estudio se encontró diagnóstico demostrado de Neoplasia Intraepitelial Cervical en algún momento de su estudio.

De las pacientes estudiadas se presentó la mayor frecuencia 36 y porcentaje (36%) en el nivel de clasificación 3 (medio bajo), el nivel socioeconómico 1 (más bajo establecido) representó una frecuencia de 19 (19%), el 85% de la población con NIC en los 10ª pertenece a los 3 niveles socioeconómicos más bajos. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Nivel Socioeconómico

Las edades de las pacientes oscilaban de 14 a 69ª con una media de 37ª y desviación estándar de 11.5 y moda de 37 con 8 casos (8%) Las pacientes adolescentes representaron una frecuencia de 5 (5%). (Gráfica 2).

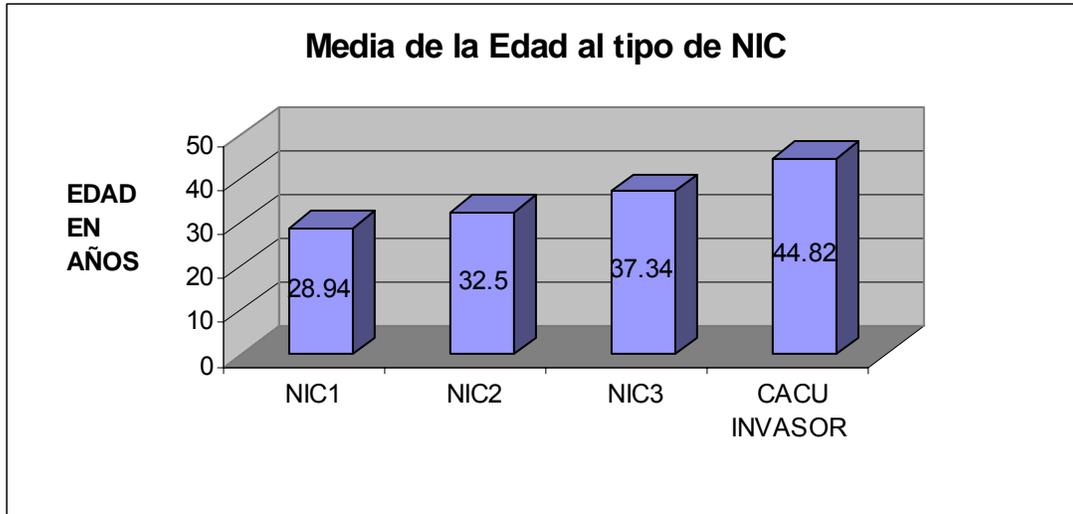


Gráfica 2. Edad de Ingreso

Al establecer la edad promedio de las pacientes en función del tipo de NIC se encontró la edad para diagnóstico de NIC 1 en 28.9^a, para NIC 2 de 32.5^a, para NIC 3 de 37.4^a y para CACU invasor de 44.8^a los rangos de edad se presentan en (Cuadro 5) (Gráfica 3) La edad se asoció con el tipo histológico de NIC por Ji-cuadrada con una $P \leq 0.041$

EDAD AL DIAGNOSTICO DE NIC				
	Edad mínima en años	Edad máxima en años	Media	Desviación estándar
CACU INVASOR	32	69	44.82	11.02
NIC1	14	60	28.94	12.65
NIC2	19	55	32.5	10.49
NIC3	22	66	37.34	10.02

Cuadro 5. Edad de la paciente al diagnóstico de NIC.



Gráfica 3. Media De Edad De Acuerdo Al Tipo De Neoplasia Intraepitelial Cervical

En cuanto a la ocupación de las pacientes del grupo de estudio 69 (69%) se dedicaban al hogar al momento del estudio.

Los servicios de ingreso fueron diversos previos a la canalización al servicio de colposcopia ya que las pacientes del estudio ingresaron por diversos motivos, se presenta el servicio de ingreso de las pacientes del estudio en el (Cuadro 6)

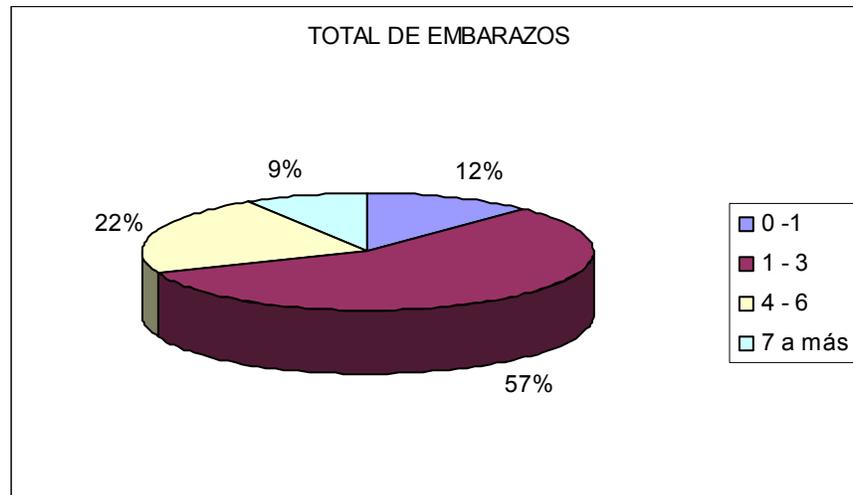
CLASIFICACION EN RELACION AL SERVICIO DE INGRESO		
	Frecuencia	Porcentaje
CLIMATERIO	6	6
COLPOSCOPIA	25	25
ESTERILIDAD	10	10
GINECOLOGIA	12	12
OBSTETRICIA	23	23
ONCOLOGIA	23	23
UROLOGIA	1	1
Total	100	100

Cuadro 6. Clasificación En Relación Al Servicio De Ingreso.

La infección conocida previa al ingreso por virus del papiloma humano se presento en 40% de las pacientes, el 60% de las pacientes lo desconocía al ingreso.

Al cuantificar el número de gestas se encontró una frecuencia de 12 (12%) con 0-1 embarazos, 57 (57%) de las pacientes con 1-3 embarazos, las pacientes con 4-6 embarazos 22 (22%), las pacientes con 7 o más gestas representaron una frecuencia de 9 (9%) de las pacientes. (Gráfica 4).

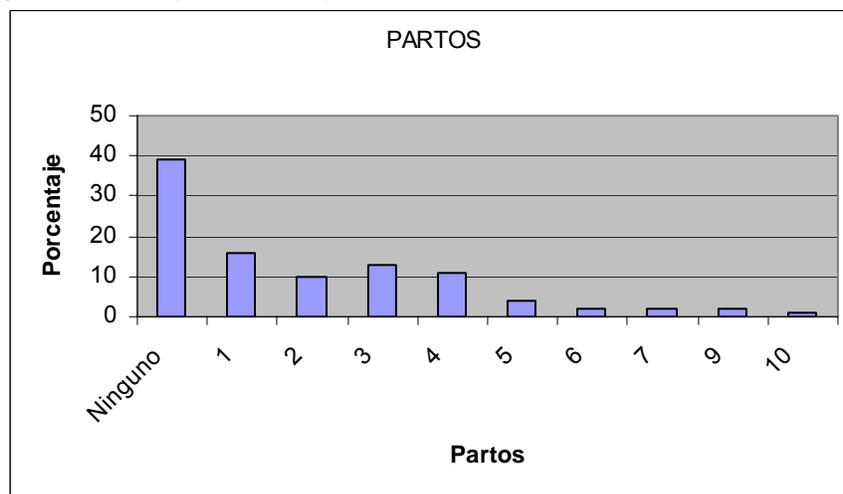
Resulta interesante la asociación encontrada por Ji-cuadrada de entre número de embarazos y tipo histológico con una $P \leq 0.038$



Gráfica 4. Total De Embarazos Reportados.

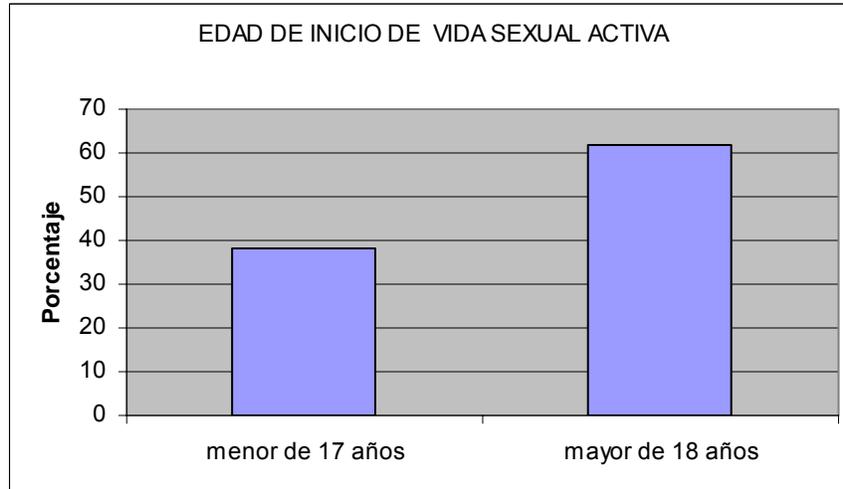
Se encontró una frecuencia de 22 (22%) en las pacientes de presentar de 4 a más partos vaginales 4 (4%) de las pacientes presentaron de 7 a más partos vaginales, 39 (39%) de las pacientes no presentaron ningún parto vaginal. (Gráfica 5).

Al realizar pruebas de asociación se encontró asociación entre el número de partos y los resultados de la biopsia con una $P \leq 0.006$ para la biopsia INPerIER y $P \leq 0.047$ para la biopsia Extra INPerIER.



Gráfica 5. Número De Partos Por Paciente

El inicio de vida sexual activa tuvo un rango de 11 – 30^a con una media de 18.7, moda de 19^a (20%), desviación estándar de 3.55, el inicio de vida sexual activa antes o a los 16^a fue de 28 (28%) con 72 (72%) después de los 17^a. Los rangos en el inicio de vida sexual activa se describen en la (Gráfica 6)



Gráfica 6. Edad De Inicio De Vida Sexual Activa

El número de parejas sexuales tuvo un rango de 1 – 9 parejas sexuales, con una media de 1.83 moda de 1 con 59 (59%) con desviación estándar de 1.31. Se presentó de 3 a más parejas sexuales en 23 (23%) de las pacientes con los siguientes rangos (Cuadro 7)

RIESGO EN RELACION AL NUMERO DE PAREJAS SEXUALES		
	Frecuencia	Porcentaje
3 a más	23	23
1 a 2	77	77
Total	100	100

Cuadro 7. Riesgo En Relación Al Número De Parejas Sexuales

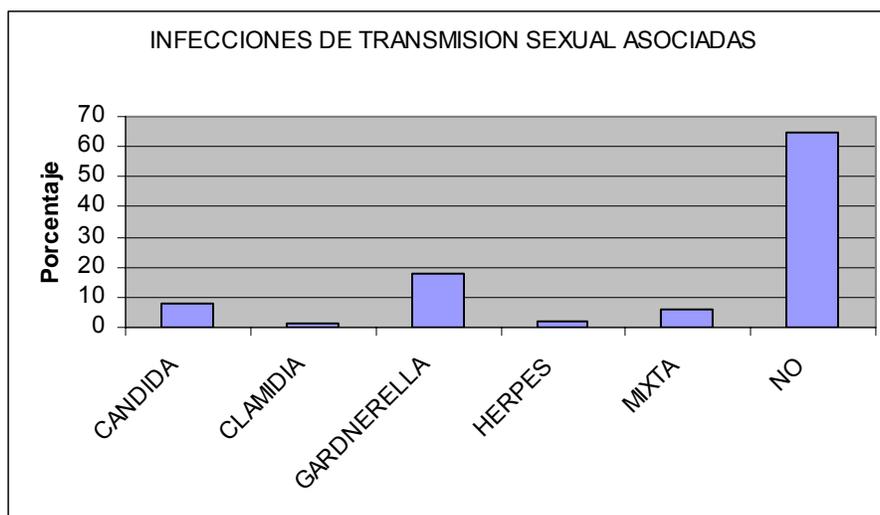
Las patologías asociadas reportadas por las pacientes del grupo se encuentran presentadas en el (Cuadro 8)

PATOLOGIAS CONCOMITANTES		
	Frecuencia	Porcentaje

CARDIOPATIA	2	2
DEFICIENCIA DE FACTOR VIII	2	2
DIABETES MELLITUS	3	3
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	1	1
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA CRONICA	3	3
INCONTINENCIA URINARIA	2	2
MIOMATOSIS UTERINA	15	15
NINGUNA	72	72
Total	100	100

Cuadro 8. Patologías Concomitantes

La frecuencia de las infecciones de transmisión sexual demostrada en las pacientes del grupo de estudio se muestra en la (Gráfica 7)



Gráfica 7. Infecciones de Transmisión Sexual Asociadas

No se encontró ninguna paciente con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, ni con inmunosupresión de otra índole. El grupo de pacientes con tabaquismo positivo representó una frecuencia de 32 (32%). Mientras que, (19%) de las pacientes reportaron consumo de medicamentos hormonales durante el estudio, 18 (18%) en anticonceptivos hormonales orales y 1 (1%) con terapia hormonal de reemplazo.

Los antecedentes familiares de cáncer ginecológico se reportan en el Cuadro 9.

FAMILIAR CON ANTECEDENTES RELACIONADOS		
	Frecuencia	Porcentaje
ABUELA CANCER DE ENDOMETRIO	1	1
ABUELA CANCER CERVICOUTERINO	6	6
MADRE CANCER CERVICOUTERINO	4	4
MADRE CANCER CERVICOUTERINO / TIA MATERNA CON CANCER CERVICOUTERINO	2	2
NINGUNO	87	87
Total	100	100

Cuadro 9. Antecedentes De Cáncer Ginecológico

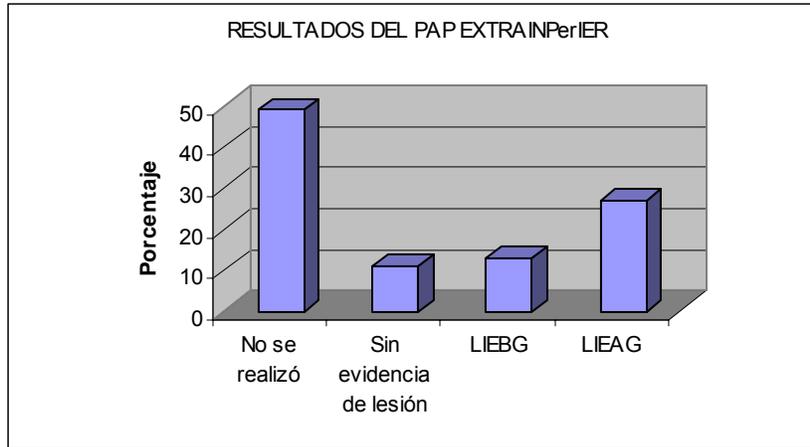
Con una frecuencia de 13 (13%) se presentaron signos o síntomas asociados a cáncer cérvico uterino, de éstos 8 presentaron leucorrea, 1 dolor pélvico y 4 flujo vaginal.

Los principales factores de riesgo estudiados y los resultados obtenidos se reportan en la siguiente tabla. (Cuadro 10)

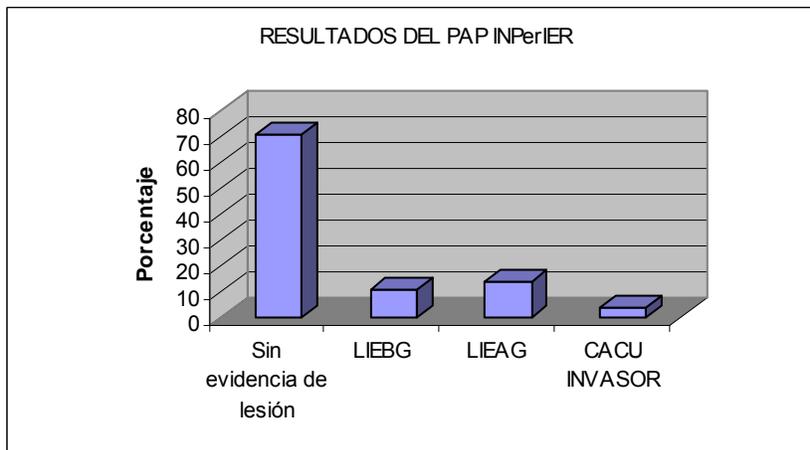
PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	
	RESULTADOS
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA	18.7 AÑOS
TABAQUISMO	32%
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	100%
NUMERO DE PAREJAS	1.83 PROMEDIO

Cuadro 10. Resultados en los principales factores de riesgo.

Los resultados de PAP Extra INPerIER y PAP INPerIER se presentan en las gráficas 8 y 9:



Gráfica 8. Resultados PAP Extra INPerIER

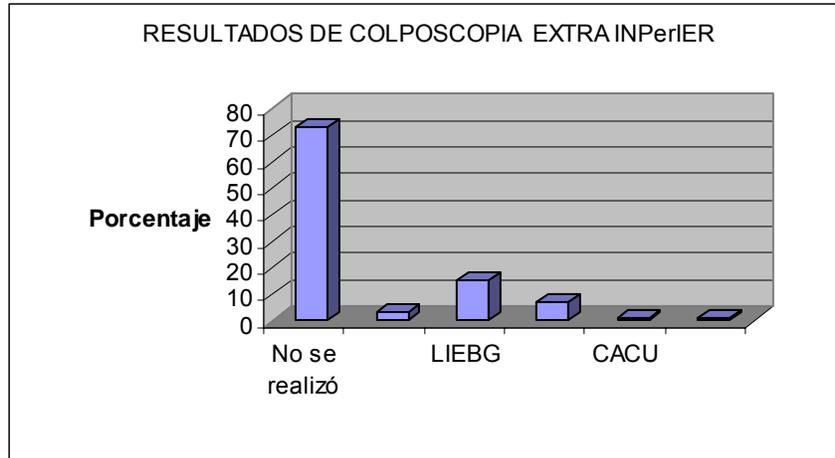


Gráfica 9. Resultados del PAP INPerIER

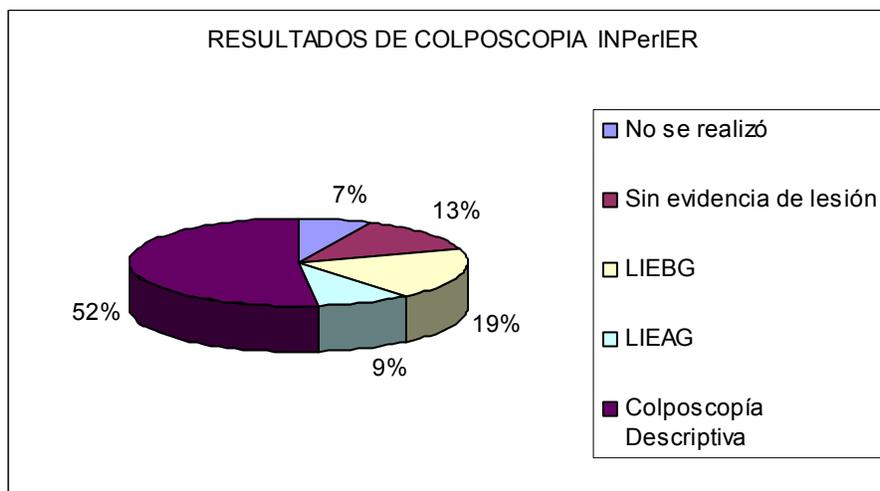
Al comparar los resultados del PAP Extra INPerIER e INPerIER se obtiene concordancia por prueba de kappa para LIEBG de 0.045 (concordancia insignificante) para LIEAG de 0.11 (concordancia insignificante).

Los resultados de la colposcopia Extra INPerIER y colposcopia INPerIER se muestran en las gráficas 10 y 11:

Al realizar pruebas de kappa para LIEBG entre los resultados de colposcopia INPerIER y Extra INPerIER se encontró una concordancia de 0.31 es decir de concordancia discreta, mientras para LIEAG se encontró de 0.06 (de acuerdo insignificante).



Gráfica 10. Resultados de colposcopia Extra INPerIER



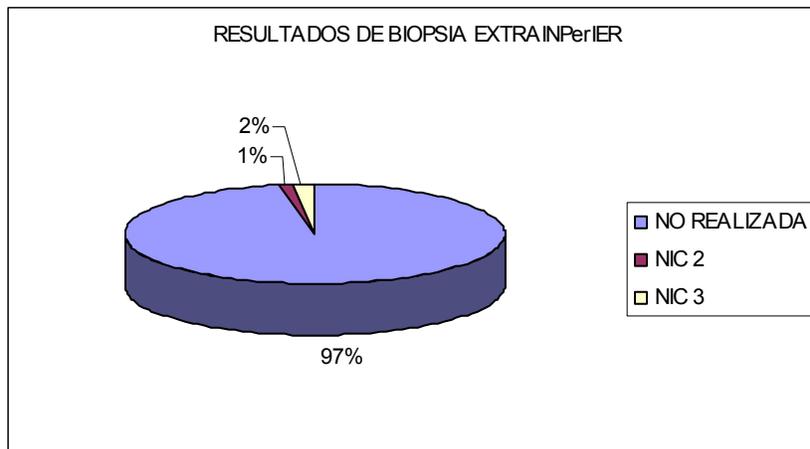
Gráfica 11. Resultados de colposcopia INPerIER

Se comparan los resultados de ambos PAP y ambas colposcopias en el cuadro 11.

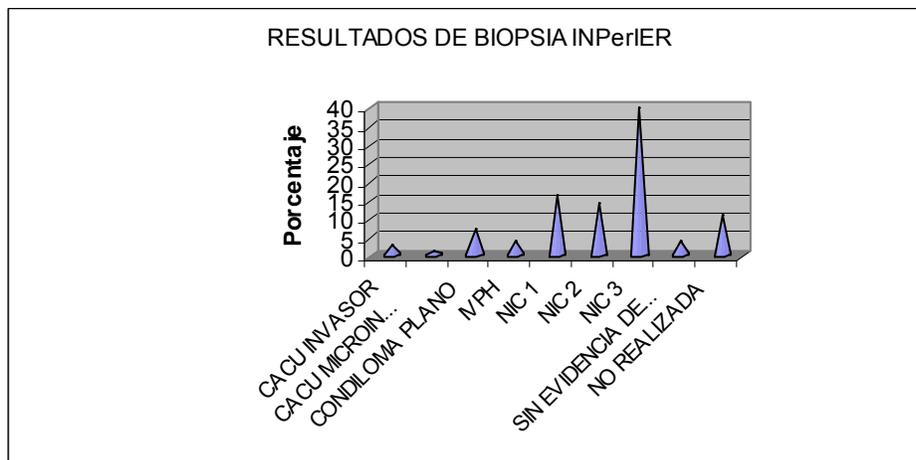
	RESULTADOS DEL PAP				RESULTADOS DE COLPOSCOPIA			
	EXTRA INPerIER		INPerIER		EXTRA INPerIER		INPerIER	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No se realizó	49	49		0	73	73	7	7
Sin evidencia de lesión	11	11	71	71	3	3	13	13
LIEBG	13	13	11	11	15	15	19	19
LIEAG	27	27	14	14	15	7	9	9
CACU Invasor y microinvasor	0	0	4	4	7	1	0	0
Colposcopia Descriptiva	0	0	0	0	1	1	52	52
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

Cuadro 11. PAP y Colposcopías Extra INPerIER Vs. PAP y Colposcopías INPerIER

Los resultados histopatológicos de biopsias INPerIER y Extra INPerIER se encuentran representados en las gráficas 12 y 13.



Gráfica 12. Resultados de biopsia Extra INPerIER



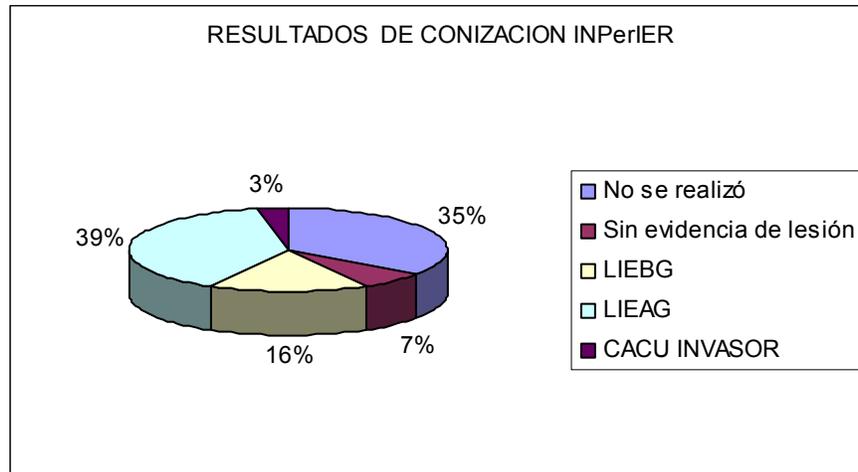
Gráfica 13. Resultados de biopsia INPerIER

	RESULTADOS DE BIOPSIA			
	BIOPSIA EXTRA INPerIER		BIOPSIA INPerIER	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No se realizó	97	97	11*	11*
Sin evidencia de lesión			11	11
LIEBG			20	20
LIEAG	3	3	54	54
CACU Invasor y microinvasor			4	4
Total	100	100	100	100

Cuadro 12. Biopsia Extra INPerIER Vs Biopsia INPerIER

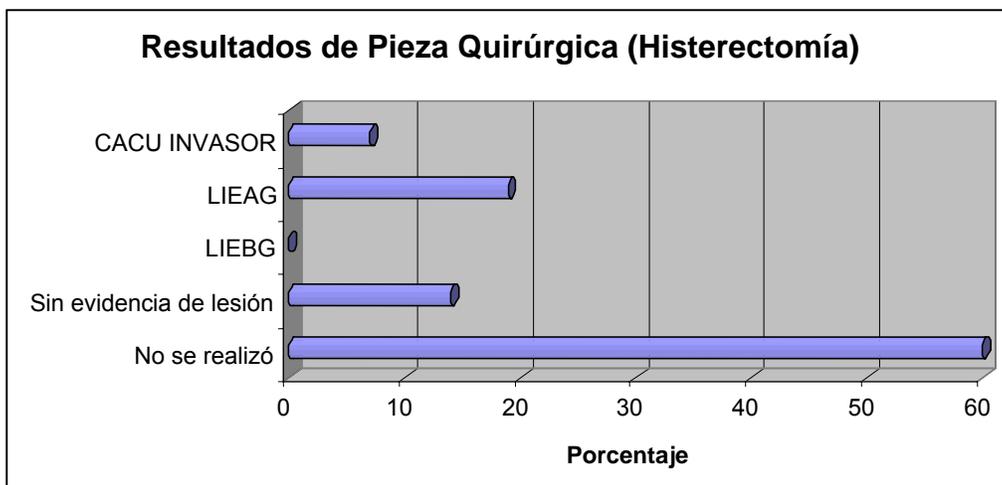
*En estos casos el diagnóstico se estableció con conización diagnóstica.

Los resultados de conización y pieza quirúrgica se presentan en las gráficas 14 y 15, junto con una tabla comparativa (Cuadro 12), posteriormente se aprecia asociaciones estadísticas entre los distintos tipos de NIC y los procedimientos diagnósticos (Cuadro 13) generados de este análisis:



Gráfica 14. Resultados de conización INPerIER

* Las pacientes que no ameritaron conización, por tratamiento ablativo, histerectomía o regresión de las lesiones.



Gráfica 15. Resultados de Pieza Quirúrgica (Histerectomía)

	RESULTADOS DE CONIZACIÓN		RESULTADOS DE PIEZA QUIRURGICA	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
No se realizó	35	35	60	60
Sin evidencia de lesión	7	7	14	14
LIEBG	16	16	0	0
LIEAG	39	39	19	19
CACU invasor y microinvasor	3	3	7	7
Total	100	100	100	100

Cuadro 12. Comparativo entre Conización y Pieza quirúrgica

ASOCIACIÓN DE TIPOS DE NIC Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS	
PAP Extra INPerIER	$P \leq 0.008$
PAP INPerIER	$P \leq 0.000$
Colposcopia Extra INPerIER	$P \leq 0.012$
Colposcopia INPerIER	$P \leq 0.001$
Biopsia INPerIER	$P \leq 0.000$
Cono INperIER	$P \leq 0.001$

Cuadro 13. Asociación de NIC y Procedimientos Diagnósticos

El diagnóstico histológico inicial comparado con el diagnóstico histológico final se registra en el cuadro 14.

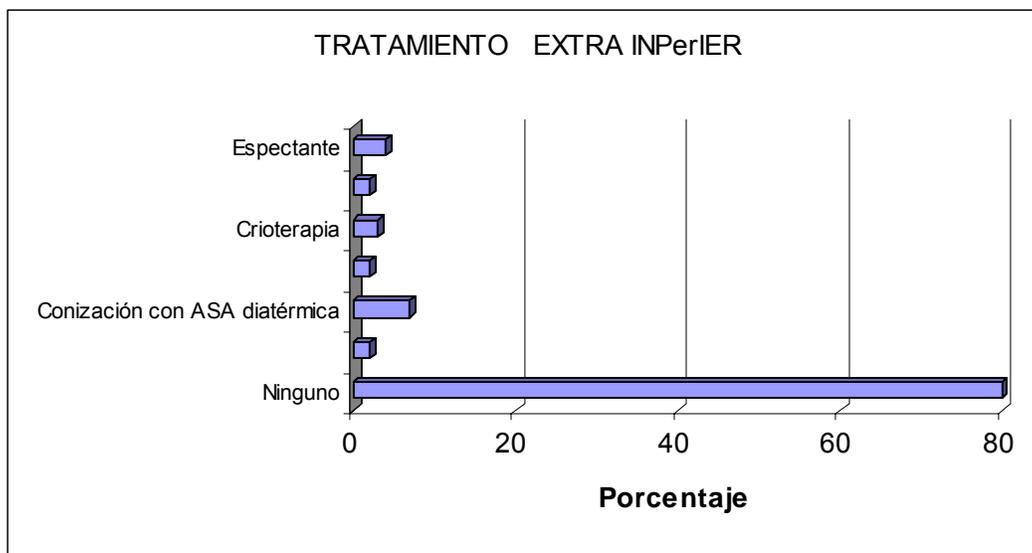
	RESULTADO POR TIPO HISTOLOGICO			
	INICIAL		FINAL	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje

Sin evidencia de lesión	12	12	16	16
LIEBG	20	20	21	21
LIEAG	63	63	56	56
CACU Invasor y microinvasor	5	5	7	7
Total	100	100	100	100

Cuadro 14. Resultados Por Tipo Histológico

En 2 (2%) pacientes se realizaron pruebas de DNA viral resultando en ambos casos positivas para virus de alto riesgo.

El tratamiento seguido para estas pacientes se registra en los cuadros 15 y 16, Extra INPerIER e INPerIER respectivamente, con sus correspondientes gráficas (gráfica 16 y 17), posteriormente se discutirá los resultados arrojados por el estudio.

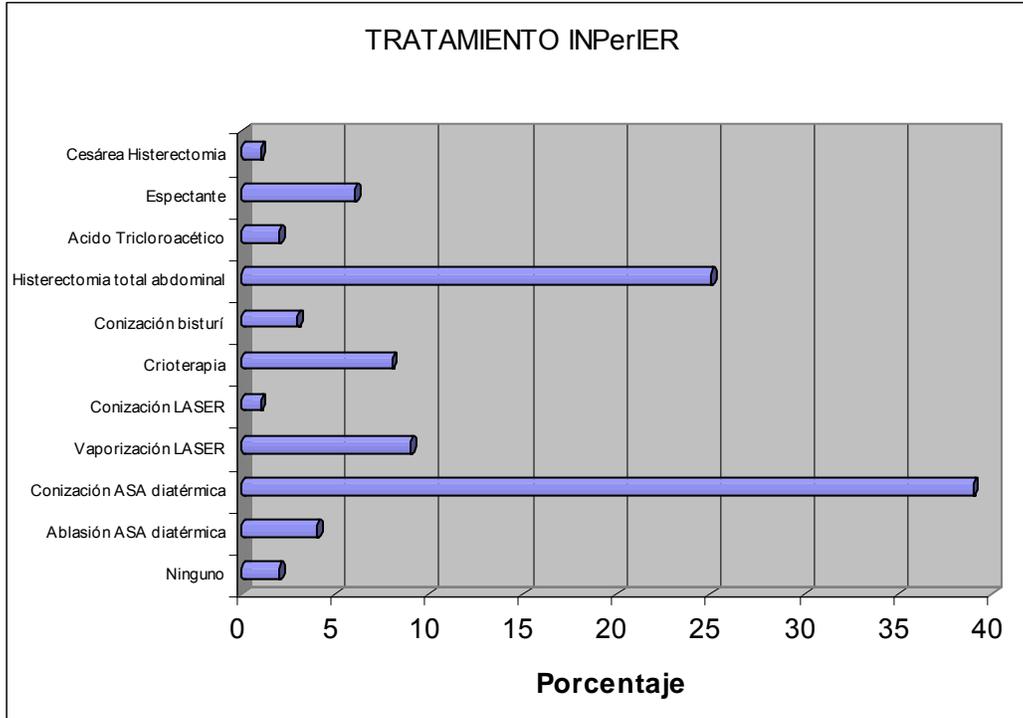


Gráfica 16. Tratamiento Extra INPerIER

TRATAMIENTO Extra INPerIER		
	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	80	80
Ablación con ASA diatérmica	2	2
Conización con ASA diatérmica	7	7
Vaporización con LASER	2	2
Crioterapia	3	3
Conización con bisturí	2	2

Espectante	4	4
Total	100	100

Cuadro 15. Tratamiento Extra INPerIER



Gráfica 17. Tratamiento INPerIER

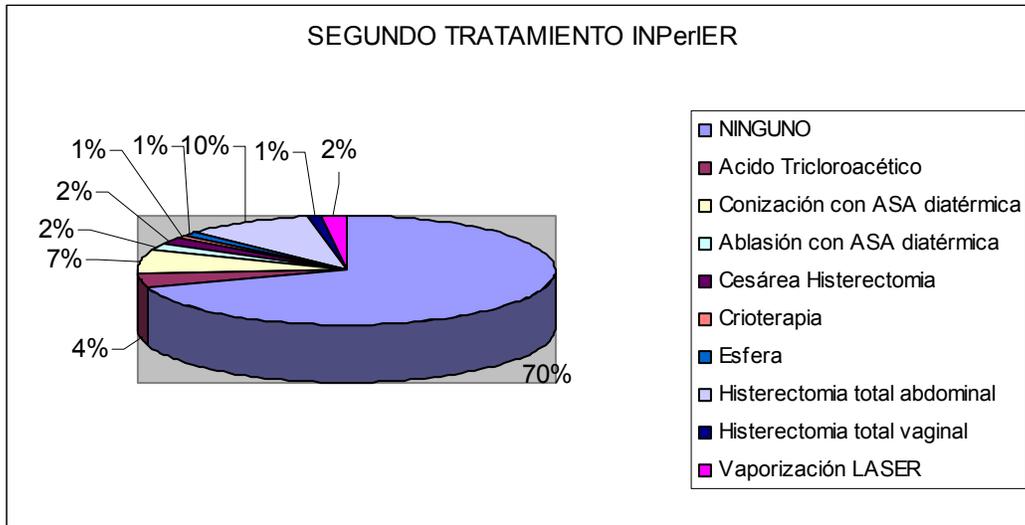
TRATAMIENTO INPerIER		
	Frecuencia	Porcentaje
Ablación asa diatérmica	5	5
Conización asa diatérmica	40	40
Vaporización láser	7	7
Conización láser	1	1
Crioterapia	8	8
Conización bisturí	3	3
Histerectomía total abdominal	25	25
Acido Tricloroacético	2	2
Espectante	8	8
Cesárea Histerectomía	1	1
Total	100	100

Cuadro 16. Tratamiento INPerIER

El primer tratamiento en frecuencia en el INPerIER fue predominantemente conización con asa diatérmica 40 (40%) de los casos, de éstos 28 (70%) fue por LIEAG, 3 (7.5%) de los casos por CACU invasor. El

segundo tratamiento en el INPerIER en primera opción fue la histerectomía total abdominal en 25 (25%) casos de éstos 7 (28%) fueron con diagnóstico final de CACU invasor, y 9 (36%) se realizaron por LIEAG, en 8 (32%) de los casos el diagnóstico final fue pieza quirúrgica sin evidencia de displasia.

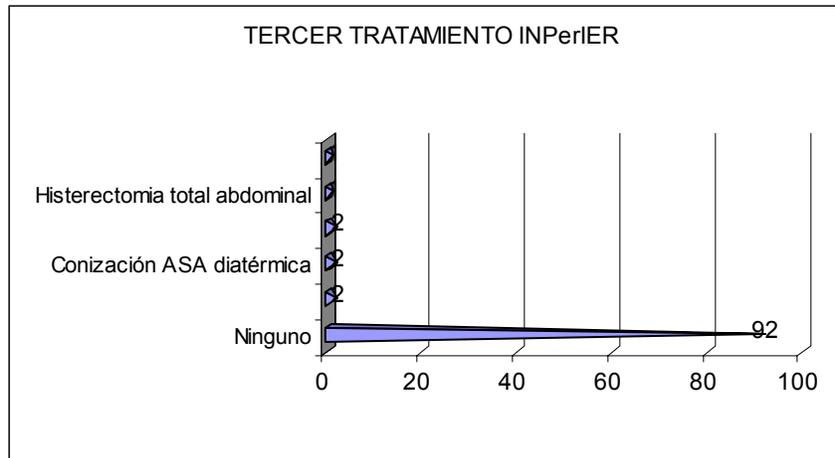
Las pacientes que ameritaron segundo y hasta tercer tratamiento se ilustran en los cuadros 17 y 18, y las gráficas 18 y 19, respectivamente:



Gráfica 18. Segundo tratamiento INPerIER

SEGUNDO TRATAMIENTO INPerIER		
	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNO	70	70
Acido Tricloroacético	4	4
Conización con asa diatérmica	7	7
Ablación con asa diatérmica	3	3
Cesárea Histerectomía	2	2
Crioterapia	1	1
Histerectomía total abdominal	10	10
Histerectomía total vaginal	1	1
Vaporización láser	2	2
Total	100	100

Cuadro 17. Segundo tratamiento INPerIER



Gráfica 19. Tercer tratamiento INPerIER

TERCER TRATAMIENTO INPerIER		
	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	92	92
Ácido Tricloroacético	2	2
Conización asa diatérmica	2	2
Ablación con asa diatérmica	2	2
Histerectomía total abdominal	1	1
Vaporización Láser	1	1
Total	100	100

Cuadro 18. Tercer tratamiento INPerIER

En el segundo tratamiento el más utilizado fue la histerectomía total abdominal con 10 (33.3%) casos de las 30 pacientes que requirieron segundo tratamiento, la conización con asa diatérmica se realizó en 7 (23.3%) de los casos.

Se encontró asociación por Ji-cuadrada entre el tratamiento INPerIER y el resultado de la biopsia INPerIER ($P \leq 0.27$), el resultado del cono ($P \leq 0.003$) y la pieza quirúrgica ($P \leq 0.037$).

En relación al tratamiento de NIC, la mayoría de las pacientes se trató en el Instituto y en las que recibieron tratamiento, en general predominó la conización con ASA diatérmica. De un total de 138 tratamientos 49 casos (35.5%) fueron conizaciones con asa diatérmica, 36 casos (26%) con histerectomía total abdominal, la vaporización láser se realizó en 10 casos (7.2%) siendo el tercer tratamiento de mayor frecuencia, en manejo expectante fueron 6 casos (4.3%)

9 (9%) de las pacientes presentaron complicaciones atribuidas al tratamiento, 8 (8%) de éstas complicaciones fueron derivadas de histerectomía total abdominal, 4 (4%) de la pacientes por hemorragia significativa y necesidad de hemotransfusión, se presentaron 2 (2%) eventraciones, 1 (1%) paciente con fiebre persistente, 1 (1%) con absceso pélvico, 1 (1%) presentó hernia posincisional. 1 (1%) paciente presentó sangrado importante posterior a toma de biopsia la cual se trató con electrocoagulación. El riesgo de complicaciones se asoció con el tipo histológico con una $P \leq 0.000$

Ameritaron segundo tratamiento 30 (30%) de las pacientes del grupo de estudio. Esto considerando que 8 (28.5%) de éstas pacientes requirieron un segundo tratamiento por extensión a bordes quirúrgicos, 5 (17.8%) requirieron un segundo manejo por encontrarse extensión glandular, y en 17 de los casos (56.6%) se desconocía bordes quirúrgicos por tratarse de conizaciones realizadas Extra INPerLER (9-32.1%), o por tratarse de de tratamientos ablativos (5-17.8%) y en 3 casos por no acotarse en el reporte histopatológico (10%).

La recurrencia definida como casos que se presentaron después de la curación, se presentó en 10 casos (10%) de éstos en 7 casos (7%) se reportaron bordes quirúrgicos libres y posterior a ello se presentó recurrencia, en 2 (18.8%) casos se trató de tratamientos ablativos, en 1 caso (9%) no se cuenta con reporte de bordes quirúrgicos por no describirse en el reporte histopatológico.

Dos de las pacientes presentaron persistencia posconización reportadas una con extensión glandular y otra con extensión a límites quirúrgicos, ambas con NIC 3, se realizo una segunda conización la cual se reportó con límites quirúrgicos libres, posterior a ello presentó recurrencia la cual requirió nuevo tratamiento con ablación con asa diatérmica y en el otro caso con vaporización láser.

De las 10 pacientes con recurrencia en 9 (9%) casos se trató de NIC 3, en 1 (1%) caso de NIC 1, 8 (8%) fueron tratadas con conización con asa diatérmica y las otras 2 (2%) con vaporización láser y crioterapia. Nueve (9%) de las pacientes presentaron progresión del estadio de la neoplasia intraepitelial cervical, considerando diagnósticos histopatológicos. El tipo de progresión se presenta en el. (Cuadro 19)

PROGRESION DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL		
	Frecuencia	Porcentaje
Sin progresión	91	91
NIC 1 A NIC 2	1	1
NIC 1 A NIC 3	1	1
NIC 2 A NIC 3	3	3
NIC 3 A CACU Invasor o microinvasor	4	4
Total	100	100

Cuadro 19. Tipo de progresión NIC

La edad de las pacientes en que se presentó la progresión de NIC fue en promedio de 31.5^a para las que progresaron a NIC 3 y 40^a para las que progresaron a CACU invasor. Se presentó una asociación por Ji-cuadrada entre la tipo histológico y la presentación de progresión con una $P \leq 0.000$

9 (9%) de las pacientes presentaron regresión de sus lesiones de forma espontánea, de éstas 4 (4%) recibieron tratamiento expectante Extra INPerIER e INPerIER por 1 año y medio. 4 (44.4%) de éstas pacientes se encontraban embarazadas y resolvieron su embarazo con parto vaginal.

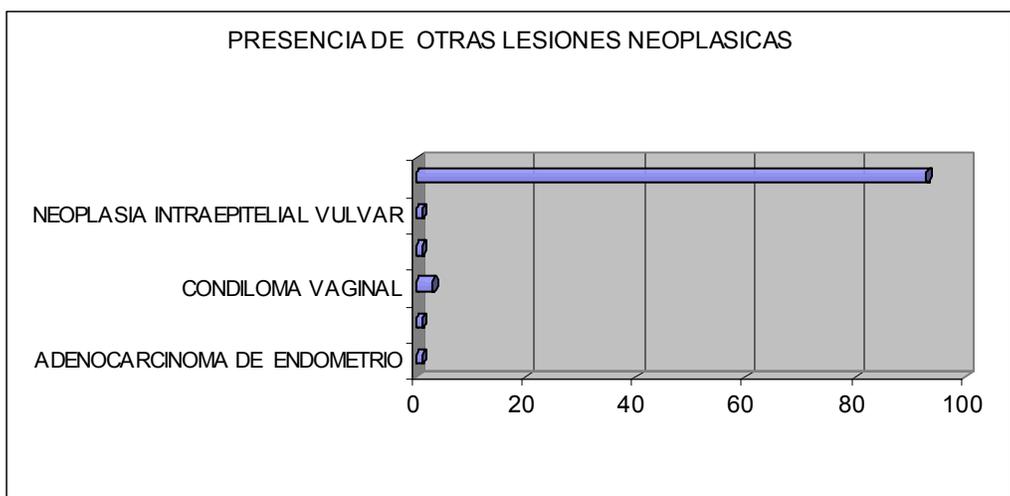
El cuadro 20 presenta las pacientes que presentaron regresión espontánea de la neoplasia intraepitelial cervical.

REGRESION ESPONTANEA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL		
	Frecuencia	Porcentaje
NINGUNA	91	91
NIC 1 A SIN EVIDENCIA DE LESION	1	1
NIC 2 A SIN EVIDENCIA DE LESION	1	1
NIC 3 A NIC 1	1	1
NIC 3 A SIN EVIDENCIA DE LESION	6	6
Total	100	100

Cuadro 20. Regresión espontánea de NIC

La asociación entre la regresión espontánea y el diagnóstico por como se presentó con una $P \leq 0.006$.

La asociación con otros tipos de lesiones neoplásicas se muestra en la gráfica 20 y el cuadro 21.

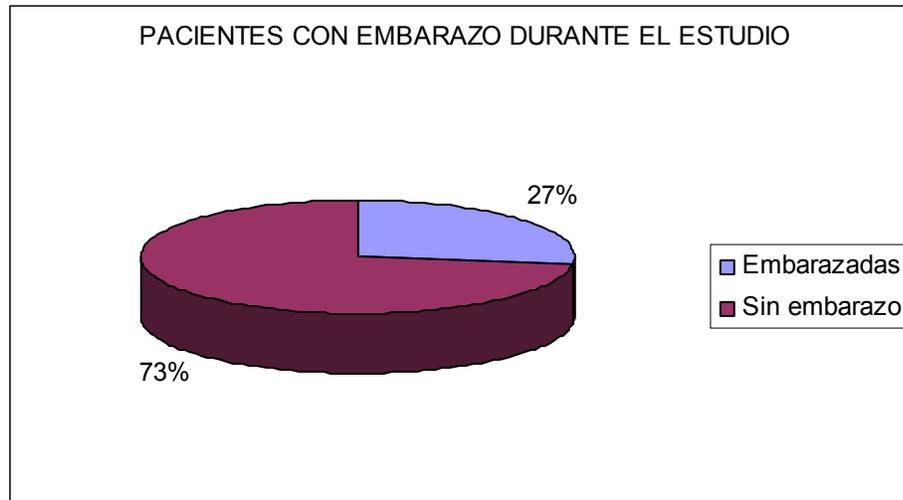


Gráfica 20. Asociación Con Otro Tipo De Lesiones

PRESENCIA DE OTRAS LESIONES NEOPLASICAS		
	Frecuencia	Porcentaje
ADENOCARCINOMA DE ENDOMETRIO	1	1
CONDILOMA URETRAL	1	1
CONDILOMA VAGINAL	3	3
CONDILOMA VULVAR	1	1
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR	1	1
NINGUNA	93	93
Total	100	100

Cuadro 21. Presencia De Otras Lesiones Neoplásicas.

27 (27%) de las pacientes del estudio presentaron embarazo durante su manejo en el INPerIer, 8 de estos casos (29.6%) se atribuyen a pacientes con embarazo posterior al tratamiento de NIC, mientras que los 19 casos restantes (70.3%) son de mujeres con embarazo y NIC al mismo tiempo (Gráfica 21 y Cuadro 22):



Gráfica 21. Pacientes embarazadas con NIC

MOMENTO DEL EMBARAZO DURANTE EL ESTUDIO		
	Frecuencia	Porcentaje
Sin embarazo	73	73
Embarazo post-tratamiento NIC	8	8
NIC durante el embarazo	19	19
Total	100	100

Cuadro 22. Momento Del Embarazo Durante El Estudio

La edad de las pacientes embarazadas con NIC fue de 14 a 45^a con una media de 30^a y desviación estándar de 8.8

Las 19 pacientes embarazadas con NIC recibieron tratamiento expectante por el embarazo, en 3 casos (15.7%) se realizó cesárea histerectomía, en los 16 casos restantes se revaloró tratamiento en el puerperio.

En las pacientes que se realizó cesárea histerectomía en 2 de ellas 2 (10.5%) se tuvo diagnóstico prequirúrgico y posquirúrgico de NIC 3, en el otro caso (5.2%) se contó con diagnóstico por biopsia de CACU invasor, pero la pieza quirúrgica reportó NIC 3.

El tiempo promedio de tratamiento expectante fue de 15 – 25 semanas, con una media de 19 semanas, moda de 19.2 semanas y desviación estándar de 3.683.

Una (5.2%) n = 19 paciente presentó progresión de NIC 1 a NIC 3 en 14 meses, esta paciente no acudió a colposcopia durante el embarazo a pesar de conocer el diagnóstico histológico de NIC 1, al acudir en el puerperio se realizó diagnóstico de NIC 3.

Cuatro (21%) de las pacientes embarazadas presentaron regresión de los estadios de NIC, en 3 casos de NIC 3 a ausencia de lesión y 1 caso de NIC 1 a ausencia de lesión.

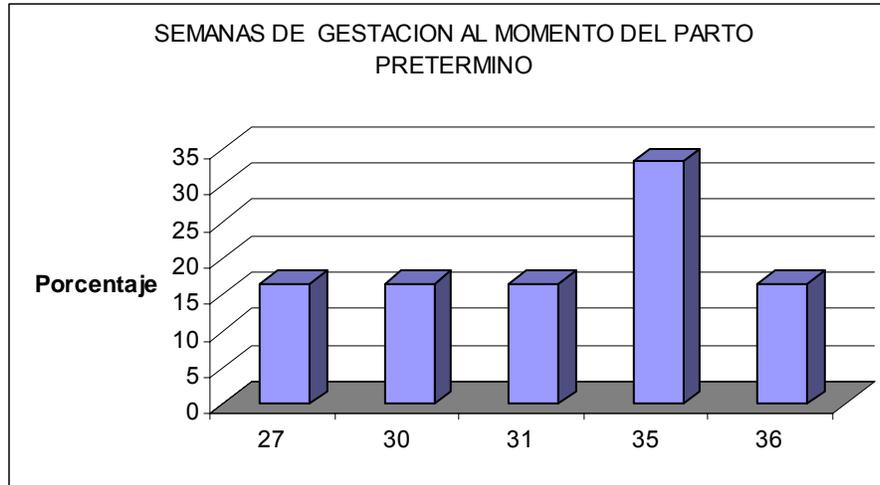
Seis de todas las pacientes embarazadas (22.2%) (n=27) presentaron nacimiento pretérmino, de los cuales 3 (11.1%) fueron nacimientos pretérminos por indicación materna 1 (3.7%) paciente por preeclampsia severa a las 30.6 semanas, 1(3.7%) paciente por cesárea – histerectomía programada por CACU invasor diagnosticado por biopsia a las 31 semanas, y otro (3.7%) a las 36 semanas por producto óbito. De los 3 casos con nacimiento pretérmino espontáneo 2 (7.4%) pacientes embarazadas recibieron tratamiento expectante durante el embarazo y 1 (3.7%) paciente de las embarazadas con parto pretérmino recibió crioterapia previa al embarazo sin presentar complicaciones.

No se presentó ningún caso de ruptura prematura de membranas.

PRESENCIA DE NACIMIENTOS PRETÉRMINO DURANTE EL ESTUDIO		
	Frecuencia	Porcentaje
Sin parto prétermino	21	77.7
Parto pretérmino durante el estudio	6	33.3
Total	27	100

Cuadro 23. Presencia De Nacimiento Pretérmino Durante El Estudio

Los rangos de resolución del embarazo fueron de 27 a 41semanas de gestación (sdg) con media de 37.3 sdg moda de 38 (22.2%) y desviación estándar de 3.3 No se reportan complicaciones importantes durante la resolución de los embarazos. Las semanas de gestación y la forma de resolución del embarazo de las 27 pacientes se registran en el Gráfico 22.

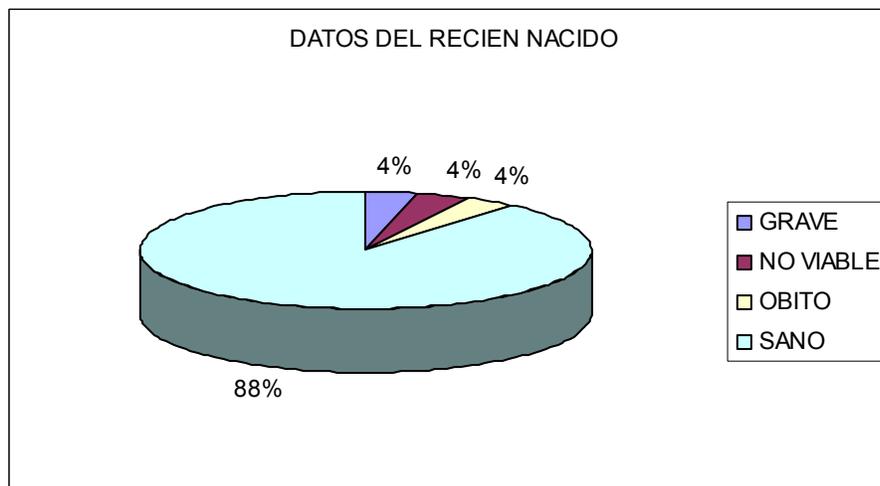


Gráfica 22. Semanas De Gestación Del Parto Pretérmino

DESCRIPCION DE LA RESOLUCION DE LOS EMBARAZOS		
	Frecuencia	Porcentaje
CESAREA	10	37
CESAREA + HTA	3	11.1
EUTOCIA	10	37
FORCEPS	4	14.8
PARTO INMADURO	1	3.7
Total	27	100

Cuadro 24. Descripción De La Resolución De Los Embarazos

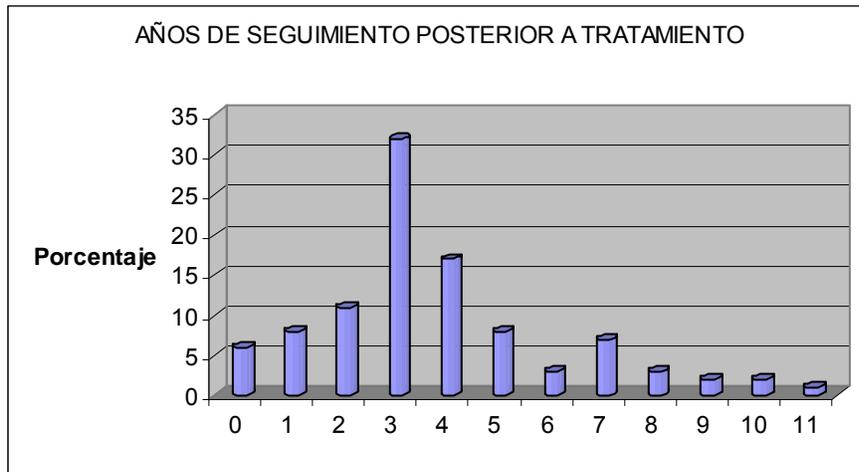
Los recién nacidos de los 27 embarazos presentaron los siguientes diagnósticos: sanos 24 (88.8%) 1 (3.7%) recién nacido grave por prematuridad (30 sdg), 1 (3.7%) obito, 1 (3.7%) no viable por prematuridad (25 sdg). El rango de peso al nacimiento fue de 1000 – 3800gr con media de 2887gr y desviación estándar de 642.4



Gráfica 23. Datos Del Recién Nacido

Ninguna paciente del estudio presento aborto previo o después del tratamiento.

El seguimiento de todas las pacientes del estudio se presentó en 94 (94%) de las pacientes presentándose 6 pacientes que dejaron de acudir al control por razones no especificadas, con una media de consultas de 10.39 con una desviación estándar de 6.24. La media para años de seguimiento fue de 3.74 con desviación estándar de 2.33



Gráfica 24. Años De Seguimiento Posterior Al Tratamiento

CAPITULO 4. DISCUSIÓN

De los 182 expedientes solicitados para revisión 42 no fue posible recuperarlos de archivo muerto, mientras que 40 no cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio por lo que se realizó el estudio con los 100 casos restantes que si cumplieron los criterios de inclusión.

El nivel socioeconómico se relaciona con el riesgo de CACU y de sus lesiones precursoras, considerándose de alto riesgo para contraer CACU a las pacientes de bajo nivel socioeconómico.⁽¹⁷⁾

La desnutrición y el nunca haberse realizado un PAP se encuentran entre los principales factores de riesgo para CACU reconocidos por la Norma Oficial Mexicana ⁽⁴⁾ Estos factores están sin duda asociados a el bajo nivel socioeconómico, en los resultados obtenidos en la población en estudio se observa que a pesar de que la mayor frecuencia la tiene el nivel 3 que se considera intermedio bajo, el 85% de la población con NIC en los 10 años estudiados pertenece a los 3 niveles socioeconómicos más bajos, concordante con lo referido por la literatura.

En cuanto a los factores nutricionales, por tratarse de un estudio retrospectivo, no se cuenta con información de la población para discutir sobre los efectos del consumo de vitamínicos, Ya que en la literatura se ha descrito que el consumo alto de beta carotenos, vitaminas A y C puede reducir el riesgo de aparición de neoplasia, ya que dichos nutrientes reducen la carga oxidativa y con esto disminuyen el riesgo de presentar IVPH.⁽¹⁸⁾

Novoa ⁽¹⁷⁾ reporta también que el consumo deficiente de folatos es un riesgo para padecer CACU. Estas afirmaciones pueden indicar nuevas líneas de investigación sobre la infección por VPH y el consumo de nutrientes, ya que se trata de estudios realizados en población mexicana.

Considerando que el Programa de Prevención y Control del Cáncer Cérvico uterino, de la Secretaría de Salud en México, informa que la edad promedio en la que se detectan las displasias es entre los 25 y 30 años en el caso de la leve, 30 y 35 años en la displasia moderada, 40-50 años para el carcinoma *in situ*, 45-50 para el cáncer microinvasor y para el invasor de los 50 años en adelante.⁽¹⁶⁾ se obtuvo correspondencia con las medias de edad establecidas al diagnóstico en la (Gráfica 3)

En cuanto a la ocupación de la paciente no se ha encontrado relación con riesgo para IVPH, salvo en el caso de sexo servidoras, la profesión de la pareja si se ha reportado que influye en la presencia de neoplasia que es 4 veces mayor en parejas de campesinos que en las de obreros o profesionales. ⁽¹⁷⁾ sin embargo estos datos no se acotan con consistencia en los expedientes revisados.

No todos los diagnósticos de NIC se realizaron antes del ingreso al Instituto, pacientes con diferentes motivos de ingreso se detectaron por el tamizaje inicial con PAP, o hallazgos durante la revisión física, lo cual confirma la utilidad del apego a los parámetros establecidos por la Norma Oficial Mexicana ⁽⁴⁾

Sólo el 40% de las pacientes conocía previo al ingreso el presentar infección por virus del papiloma humano, el 60% no lo sabía e ingresó por otras razones, sin embargo como ya se ha establecido, todas las pacientes presentaron NIC y en más del 99% de ellas por tanto se asume la presencia de VPH. ⁽⁵⁾

El riesgo de padecer CACU aumenta con el número de partos y éste es de 5 veces mayor para las grandes multíparas. ⁽¹⁶⁾ El carcinoma escamo celular se asocia con el número de embarazos a término para las mujeres con 7 o más embarazos a término se considera un OR de 3.8 (IC 95% 2.7-5.5) al compararlas con mujeres nulíparas. El OR para las mujeres con 7 o más embarazos a término comparadas con mujeres con 1 o 2 embarazos a término se considera de 2.3 (IC 95% 1.6-3). ⁽¹⁹⁾ En las pacientes del grupo de estudio solamente 4 (4%) tuvieron 7 partos vaginales de término o más, sin embargo tiene que ver con esta paridad que la población que se atiende en el Instituto es principalmente citadina y no cuenta con la paridad de los grupos rurales. Se ha encontrado que la relación entre multiparidad y aumento del riesgo de CACU se puede deber a alteraciones nutricionales relacionadas con el embarazo, así como a efecto de las hormonas del embarazo sobre el cérvix, el aumento de la expresión del VPH, el incremento de la susceptibilidad a mutágenos potenciales, el trauma cervical por el parto, así como la eversión del epitelio columnar cervical inducida por el embarazo que facilita la exposición de la zona de transformación al VPH y otros cofactores ⁽²⁰⁾ La inmunidad celular permisiva durante el embarazo puede participar también al disminuir las defensas contra VPH, el embarazo además depleta las reservas de folatos que también participan en los fenómenos de inmunidad. Los niveles incrementados de progesterona durante el embarazo pueden promover la integración del DNA del VPH al genoma de la célula huésped y con esto promover la progresión a malignidad. ⁽⁵⁾

En nuestro medio se ha demostrado un riesgo de neoplasia intraepitelial cervical de 2.7 para el inicio de vida sexual activa a los 16 años ⁽¹⁾ El inicio de

vida sexual antes de los 16 años como factor de riesgo para cáncer cervical invasor, se ha interpretado como que el cérvix se encuentra por edad susceptible a carcinogénesis en estas pacientes.⁽⁵⁾ De las pacientes del estudio 28 (28%) se encontraron dentro de este riesgo por edad al inicio de la vida sexual al ser en ese momento de 16 años o menos.

Las mujeres con más de 3 compañeros sexuales tienen un riesgo 3 veces mayor. Los antecedentes sexuales del compañero también son importantes, la relación con sexo servidas de la pareja aumenta 4-5 veces el riesgo para la mujer. El cáncer del pene en la pareja lo aumenta 3 veces⁽¹⁾ Existen diferentes estudios que refieren un efecto protector para las parejas de hombres con circuncisión para cáncer cérvico uterino⁽⁵⁾ De las pacientes sólo 23 (23%) declararon 3 o más parejas sexuales, entrando en esta categoría de riesgo. Es importante mencionar que los antecedentes de la pareja rara vez se establecen en el expediente, solo en casos de NIC persistente o sospecha de lesión en la pareja se citó a la pareja sexual para revisión, encontrándose en la mayoría de los casos incremento del riesgo para la mujer.

No se encontró relación entre las patologías asociadas de las pacientes y la NIC, tampoco existen referencias en la literatura de asociación con otros padecimientos salvo otras infecciones de transmisión sexual de las que hablaremos posteriormente.

Se consideran como factores de riesgo para CACU además de VPH al Herpes virus del tipo 2, Clamidia, VIH, Citomegalovirus, en teoría cualquier factor que incrementa la actividad celular cervical y reparación celular puede promover la persistencia viral y la transformación viral alterando el balance entre la infección por virus del papiloma humano y la inmunidad del huésped. La inflamación crónica promueve la oncogénesis, según múltiples estudios. La Clamidia trachomatis y el Herpes simple tipo 2 pueden causar intensa inflamación cervical. Se ha encontrado para Clamidia trachomatis un incremento del riesgo para cáncer cervical de 2 a 2.5 veces⁽²⁴⁾ de las pacientes estudiadas, la mayor frecuencia la obtuvo *Gardnerella vaginalis* que es el agente más frecuentemente encontrado en la población en general del Instituto, no se encontró alguna relación de riesgo en particular. Cabe mencionar que no a todas las pacientes se les realizan cultivos de rutina por lo que el 65% de las pacientes se reportaron sin infección.

La inmunosupresión también juega un papel importante en el desarrollo del CACU, dado que las pacientes posoperadas de trasplante renal tienen un incremento del riesgo de hasta 16 veces de Neoplasia intraepitelial cervical, de verrugas genitales y de neoplasias a nivel del tracto genital inferior y anales.⁽⁵⁾

No se registró en el estudio pacientes con inmunosupresión demostrada, aunque no se realizan pruebas de VIH de rutina a las pacientes y sólo a una de las pacientes se le realizó prueba de VIH, resultando ésta negativa.

El tabaquismo se ha asociado con un incremento en el riesgo de carcinoma epidermoide se considera un riesgo 4 veces mayor en las fumadoras que el de las no fumadoras y no expuestas al humo de cigarro. El fumar y estar expuesta al tabaco constituye un factor de riesgo independiente, en el moco cervical de fumadoras se han encontrado carcinógenos, compuestos que pueden adherirse al ADN celular y dañarlo, sinergizando con el virus del papiloma humano (VPH) para producir la transformación celular maligna. ⁽¹⁾ El tabaquismo se ha asociado con la alteración de las células escamosas a todos los niveles tanto del aparato respiratorio como del genital. ⁽¹⁷⁾ Este hábito no parece influir en el desarrollo o presencia de adenocarcinomas ⁽¹⁾ *Tolstrup et al* ⁽⁵²⁾ reporta un OR para fumadoras activas y lesión intraepitelial cervical de 1.99 (IC 95% 1.21 - 3.28) comparada con no fumadoras, el número de cigarros por día y el número de años incrementa los riesgos. De las pacientes del estudio 32 (32%) presentaron este riesgo.

Básicamente se han propuesto 2 mecanismos para el incremento del riesgo de CACU por tabaquismo el primero se refiere a la secreción de químicos carcinogénicos como cotinina, nicotina, fenoles e hidrocarburos los cuales como ya se mencionó se encuentran en grandes cantidades en el moco cervical de las mujeres fumadoras, el segundo mecanismo propuesto es una disminución de la densidad y funcionalidad de las células de Langerhans presentadoras de antígenos, en el cérvix de fumadoras, permitiendo la persistencia de la infección por virus del papiloma humano ⁽⁵⁾

El uso de anticonceptivos orales por periodos largos se ha asociado al riesgo de CACU, pero dicha asociación había sido controversial. En el 2003 la Organización Mundial de la Salud estableció que el uso prolongado de anticonceptivos orales constituye un factor de riesgo para cáncer cérvico uterino. ⁽²¹⁾ En un estudio realizado por *Moreno y Bosch* se reporta al comparar mujeres que nunca han usado anticonceptivos orales con usuarias de hormonales orales por menos de 5 años un OR = 0.73 IC 95% 0.52-1.0. En el caso de las mujeres que utilizaron hormonales orales por 5-9 años se detectó un OR de 2.82 IC 95% 1.46-5.42 y para mujeres que utilizaron hormonales orales por más de 10 años se obtuvo un OR de 4.03 (IC 95% 2.09-8.02) ⁽²²⁾, Sin embargo la asociación con lesiones premalignas aún no se ha establecido, por lo que puede ser motivo de investigación posterior, para lo cual se deberá registrar en los expedientes la cantidad de años de uso de hormonales.

Los anticonceptivos orales combinados tienen varios efectos fisiológicos en el epitelio cervical que pueden explicar la asociación con neoplasia, entre estos

efectos, se tiene que producen eversión del epitelio columnar, haciendo a éste vulnerable a la presencia de VPH, también actúan como inmunomoduladores, disminuyen las reservas de folatos, y por mecanismos hormonales promueven la progresión de las neoplasias al promover la integración de el DNA viral al genoma huésped. Los hormonales también promueven la expresión de las oncoproteínas del VPH. ⁽²²⁾ El incremento del riesgo para CACU asociado con los anticonceptivos orales no determina que no se utilicen los hormonales orales, considerando el riesgo que implican los embarazos no deseados, únicamente se deberá considerar dicho riesgo para el seguimiento y tamizaje de pacientes usuarias de anticonceptivos hormonales orales. ⁽⁵⁾

También existen factores genéticos asociados al cáncer cervical, aunque difiere con respecto a la asociación con otros cánceres, se sabe que existe participación del sistema HLA, Se ha demostrado también asociación del cáncer cervical escamoso con DRB1* 1001 , DRB1* 1101 y DQB1*0301 y disminución del riesgo con DRB1*0301 y DRB1*13 ⁽⁵⁾ Se encontró en el estudio 12 (12%) de las pacientes con familiares directos con cáncer cérvico uterino, aunque los antecedentes familiares no se consideran factor de riesgo para cáncer cérvico uterino debido a que la relación entre familiares de CACU se debe a que comparten regularmente el mismo nivel socioeconómico, deficiencias nutricionales y hábitos.

Como se establece en la literatura las pacientes con CACU y NIC se manifiestan asintomáticas y en caso de referir alguna sintomatología, son datos muy inespecíficos, por lo que por cuadro clínico no se puede sospechar de estas patologías y se indican las pruebas de tamizaje.

La citología posee una sensibilidad de 78% y una especificidad del 96 al 99% ⁽²⁶⁾ continua siendo el método de tamizaje establecido por la NOM para CACU aunque siendo la citología de base líquida una opción equivalente, se prefiere por accesibilidad. ⁽³⁰⁾

Al comparar los resultados del PAP Extra INPerIER e INPerIER por prueba de kappa para LEIBG, LEIAG y CACU invasor se obtiene concordancia insignificante esto debido a la falta de uniformidad en el reporte de los observadores Extra INPerIER e INPerIER, informa también de la necesidad de realizar investigaciones futuras de validez interna de las pruebas utilizadas institucionalmente para tamizaje y diagnóstico, ya que los PAP son tomados por diferentes médicos, la mayoría de ellos en etapa de formación.

Al analizar los resultados reportados por colposcopia se observo una falta de uniformidad en el sistema de reporte de las observaciones, se requiere del establecimiento de la sospecha diagnóstica para comparar los resultados,

recordando que el diagnóstico final es histopatológico, al realizar pruebas de concordancia sólo se obtuvo concordancia discreta para LIEBG e insignificante para LIEAG entre ambas colposcopías.

La concordancia histopatológica de la biopsia con la colposcopia INPerIER fue del 86% (adecuada para los estándares de calidad aceptados para los servicios de colposcopia) este estudio prospectivo realizado en el 2004 en el INPerIER estableció dicha concordancia. (*Sanchez Serrano A P, Marquez Acosta G, Mancilla Ramirez J. Certeza en el diagnóstico de la lesión intraepitelial del cérvix en el Instituto Nacional de Perinatología (tesis) México D.F. UNAM 2004*)

En ese mismo estudio se observó una concordancia entre el estudio citológico e histológico para lesión intraepitelial cervical sin importar el grado, de 43.3% ante lo cual se calculó una sensibilidad de 34.6%, especificidad de 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 19%, dicha sensibilidad es más baja que la establecida por la literatura para el PAP de 78% y una especificidad del 96 al 99% ⁽²⁶⁾ Esta observación que alerta sobre la deficiencia de los diagnósticos citológicos se corroboró observacionalmente en el presente estudio. De esta observación pueden partir medidas de capacitación para la adecuada toma del tamizaje, así como para el procesamiento de las muestras, con la finalidad de mejorar el diagnóstico y manejo oportuno de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical en el INPerIER.

Los resultados de la biopsia, el cono y el útero no siempre fueron acordes en este estudio ya que existen diferentes factores que influyen en el resultado histopatológico, las biopsias se realizan dirigidas por colposcopia de lesiones sospechosas, al ser sólo una muestra de la lesión puede haber diferencia al tomar el cono y realizarse más cortes en mayor volumen de muestra por lo que en teoría es posible observar lesiones inadvertidas, cabe recordar que el número de secciones recomendadas para el adecuado estudio del cérvix es de 8 a 12 y más en caso de discordancia con conizaciones o biopsias previas, se estima en 9% el error de diagnóstico postconización⁽⁴⁰⁾ también es posible que al realizar la biopsia se elimine una lesión focal pequeña y no quede tejido displásico al realizar el cono en el estudio se presentó de LIEAG 54 casos por biopsia y sólo 39 por cono, en el caso de LIEBG se mantuvo la misma cifra de 16 casos para biopsia y cono.

Al comparar los diagnósticos por cono y pieza quirúrgica, encontramos un 4 (4%) más casos de cáncer invasor al realizar el estudio de la pieza quirúrgica (histerectomía) y 20 (20%) menos casos de LIEAG al estudiar la pieza quirúrgica con respecto al cono. (Cuadro 12) Esto debido a las observaciones

anteriores, sin embargo para tener diagnósticos precisos que influyen en el seguimiento de las pacientes se requiere solicitar nuevos cortes al patólogo en caso de no encontrar coherencia en los resultados.⁽⁴⁰⁾

En el caso de LIEAG, se reportó por biopsia 54 casos, 39 por cono y sólo 19 casos en la pieza quirúrgica, mientras se reportó 11 casos con endoectocervicitis crónica por biopsia, 7 por cono y 14 por pieza quirúrgica, al reportarse en pieza quirúrgica menos 20% menos casos de LIEAG con respecto a cono y 35 % menos con respecto a biopsia, esto puede generar controversia y un problema con el diagnóstico final, ya que los riesgos que implica el tratamiento de LIEAG finalmente no se justifican en teoría si el resultado de la pieza quirúrgica es endoectocervicitis crónica.

Al considerar el primer diagnóstico histológico con el diagnóstico final, no se presentó diferencia significativa para LIEBG, no así para LIEAG ya que se presentaron 7 casos menos en el diagnóstico final, mientras para CACU invasor se presentaron 2 casos más de los considerados inicialmente, estos resultados son acordes con lo descrito por la literatura ya los resultados se modifican en base la regresión espontánea, progresión de las lesiones, falsos positivos y negativos en los diagnósticos.

En el (Cuadro 13) se destaca una mejor asociación en los resultados obtenidos entre el tipo de NIC con PAP Extra INPerIER ($P \leq 0.008$) y PAP INPerIER ($P \leq 0.000$), y al valorar los resultados de la colposcopia en relación a diagnósticos histológicos de NIC se obtuvieron para la colposcopia Extra INPerIER $P \leq 0.012$ mientras que una mejor asociación se muestra para la colposcopia INPerIER con una $P \leq 0.001$, así mismo para el resultado obtenido por biopsia y cono INPerIER se observó una significativa relación de $P \leq 0.000$ y $P \leq 0.001$ respectivamente. Esto con las limitantes del tipo de estudio implica que se están presentando asociaciones interesantes con los procedimientos diagnósticos institucionales, lo cual muestra futuras líneas de investigación sistemática para clarificar dichas relaciones.

Sólo 2 (2%) de las pacientes se realizaron pruebas de DNA viral, en el Instituto no se cuenta aún con ese recurso, y su costo representa un límite de acuerdo al nivel socioeconómico de las pacientes, si bien no existe evidencia para apoyar el uso de la prueba de DNA de VPH como una prueba de tamizaje o detección por si sola, su uso en grupos de alto riesgo junto con el PAP incrementa la sensibilidad y beneficia en la selección de las pacientes que ameritan colposcopia.⁽³²⁾ Al momento la Norma Oficial Mexicana recomienda el uso de éstas pruebas como complemento con la citología para el diagnóstico.⁽⁴⁾

El tratamiento más utilizado para LIEAG fue conización con ASA diatérmica, en segundo lugar histerectomía total abdominal, lo cual corresponde a lo indicado por la literatura y la Norma Oficial Mexicana Vigente, según cada caso en particular, para LIEBG el tratamiento con más frecuencia utilizado fue la vaporización con láser, la crioterapia y la ablación con ASA diatérmica en segundo lugar. De acuerdo con la Cochrane⁽⁴¹⁾ el manejo con ASA diatérmica, láser o crioterapia no reporta diferencias significativas en la efectividad o en las complicaciones del tratamiento, lo cual se corrobora en las pacientes estudiadas, así mismo no se presentaron complicaciones asociadas a éstos manejos, sólo hubo complicaciones en las histerectomías totales abdominales, como es de esperarse por el tipo de procedimiento, y por lo cual no se recomienda ni se utilizó para casos diagnosticados como LIEBG.⁽³⁴⁾

La persistencia y recurrencia se presentó principalmente en casos de pacientes con LIEAG con tratamiento con conización con asa, en el caso de la persistencia se debe considerar que la LIEAG tiene mayor tendencia a persistir por lo que el tratamiento inicial con histerectomía es una opción válida considerando las características de cada paciente principalmente la edad y paridad⁽³³⁾, de las pacientes tratadas con histerectomía ninguna presentó persistencia, progresión o recurrencia, cabe mencionar que se les continuo realizando citología de cúpula vaginal como recomienda la ACOG.⁽³⁰⁾

Al momento de realizar un procedimiento excisional es muy importante considerar los márgenes excisionales con la finalidad de determinar la necesidad de terapia adicional y el seguimiento. Los márgenes positivos se asocian con mayor incidencia de enfermedad recurrente y persistente. El tipo de técnica excisional no influye en la eficacia del tratamiento, la técnica con bisturí y ASA diatérmica presentan la misma positividad para márgenes, sin embargo las técnicas que involucran calor pueden afectar la interpretación de los márgenes.⁽⁴²⁾ De las pacientes en estudio, no en todos los casos se reporta el estado de los márgenes lo cual es importante, la mayoría de los casos reportados como persistencias se asociaron a márgenes positivos tal como se describe en la literatura.

Se trató como la indica la NOM a las pacientes con LIEBG con extensión glandular como LIEAG con métodos excisionales.⁽⁴⁾

En cuanto a las pacientes que presentaron recurrencia de NIC, por el número de pacientes que la presentaron y la alta frecuencia de la conización con asa diatérmica no es posible establecer relaciones estadísticamente significativas, por lo que este tema representa futuras líneas de investigación sobre NIC, Sin embargo se confirma lo descrito por Ostor⁽¹⁵⁾ 90% de los casos de recurrencia fueron de NIC 3 y sólo 1 de NIC 1. Igualmente las lesiones con

mayor tendencia a la progresión fueron las pertenecientes a LIEAG con 77.7% de los casos de progresión. Estadísticamente se encontró cierta asociación con el tipo histológico y la presentación de progresión con una $P \leq 0.000$.

Nueve por ciento de las pacientes presentaron regresión espontánea de los grados de NIC, de éstas 9 pacientes, 8 (88.8%) presentaban diagnóstico de LEIAG, lo que contrasta con lo descrito por *Ostor*⁽¹⁵⁾ sin embargo se deben tomar en cuenta probables falsos positivos y el hecho de que 44.4% de éstas pacientes se encontraban embarazadas y el grado de regresión se modifica con el embarazo para LIEAG a 48% y para LIEBG a 70%.⁽⁴⁷⁾ *Palle y Cols* establecen un porcentaje de regresión espontánea hasta de 75%.⁽⁴⁴⁾

De las pacientes embarazadas que presentaron regresión 3 correspondían a NIC 3 y 1 a NIC 1.

El cáncer cérvico uterino no se describe que se asocie con otras neoplasias de forma predominante, las neoplasias intraepiteliales pueden coexistir con neoplasias perianales y vaginales, en las pacientes en estudio en una se presentó neoplasia intraepitelial vulvar, en 4 pacientes más se presentó lesiones condilomatosas en diversos sitios.

En el INPerIER a todas las pacientes que ingresan a control prenatal se les realiza PAP de rutina en cumplimiento con las disposiciones de la NOM para tamizaje de CACU.⁽⁴⁾ Las pacientes con alteraciones en el PAP o a la exploración vaginal son enviadas a colposcopia, con este sistema se detectaron 19 pacientes que cursaron con NIC y embarazo al mismo tiempo, además se registraron 8 pacientes con NIC que posterior al tratamiento se embarazaron.

En el manejo de éstas pacientes embarazadas se siguieron las instrucciones de la NOM⁽⁴⁾ y en ningún caso se realizó curetaje endocervical, ni conización.⁽⁴⁵⁾ ya que la conización en el embarazo se reserva para los casos sospechosos de cáncer invasor y aunque la lesión más grave reportada por biopsia en paciente embarazada fue cáncer invasor, se prefirió tratamiento expectante por las semanas de gestación, ya que la conización en el embarazo puede provocar sangrados de más de 500cc requiriendo transfusión y hospitalización, se asocia además con abortos, pérdidas fetales e incremento de las muertes fetales. El riesgo de hemorragia importante es de <1%, 5% y 10% del primero al 3er trimestre respectivamente, la pérdida fetal se presenta en 10-15% de las gestaciones en los primeros trimestres, además la conización se asocia con corioamnioitis con frecuencias reportadas de hasta el 12% de los casos.⁽⁴³⁾

En la mayoría de los estudios en embarazadas las lesiones de bajo grado tienen importantes rangos de regresión que van del 36 al 70%, las lesiones de alto grado tienen un porcentaje de regresión del 48% con progresión a cáncer 0 al 0.4 %⁽⁴⁷⁾ En este estudio se obtuvo menor porcentaje de regresión espontánea (21% de las embarazadas) Las lesiones persistentes y las lesiones progresivas diagnosticadas en el posparto se tratan igual que en la no embarazada, ya que el tiempo de progresión se calcula de NIC 1 a NIC 3 de 1% por año y de NIC 2 a NIC 3 de 16% en 2 años.⁽⁴³⁾

En cuanto al nacimiento pretérmino sólo se presentaron 3 (11.1%) casos espontáneos, de esas pacientes ninguna recibió tratamiento durante el embarazo por lo que no es posible evaluar complicaciones del tratamiento de NIC durante el embarazo, ni existe asociación con los casos de nacimiento pretérmino, sólo una paciente recibió crioterapia previa al embarazo pero por tratarse de una sola paciente no se puede establecer asociación. Se asume por tanto que estos casos de nacimiento pretérmino no tienen relación con los procedimientos diagnósticos o terapéuticos otorgados. *Kyrgiou M y cols* reportan que la conización con bisturí para parto pretérmino tiene un RR de 2.59 (IC 95% 1.80-3.72), de bajo peso al nacimiento un RR de 2.53 (IC 95% 1.19-5.36), de cesárea RR 3.17 (IC 95% 1.07-9.40) mientras la conización con ASA diatérmica incrementa el riesgo de parto pretérmino con un RR 1.7 (IC 95% 1.24-2.35), de bajo peso al nacimiento un RR de 1.82 (IC 95% 1.09-3.06), de ruptura prematura de membranas RR 2.69 (IC 95% 1.62-4.46)⁽⁴⁸⁾

No se presentó en nuestro estudio ningún caso de ruptura prematura de membranas, y el promedio de peso al nacimiento de los productos corresponde a peso adecuado para la edad gestacional.

También se han descrito casos de aborto o pérdidas fetales posterior al tratamiento de NIC, en el estudio no se presentó ninguno de éstos casos. El seguimiento de las pacientes con NIC en el Instituto muestra un claro apego, ya que el 94% de las pacientes continuaron con su seguimiento posterior al tratamiento hasta ser dadas de alta. En dichas consultas se continuó realizando citologías, colposcopia y revisiones clínicas, por lo cual se detectaron y trataron oportunamente los casos de recurrencia o progresión.

CONCLUSIONES

- El cáncer cérvico uterino ocupa el 1er lugar por mortalidad en las neoplasias de la mujer en México, por lo tanto la aportación del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes en la prevención, diagnóstico y manejo de la neoplasia intraepitelial cervical es imperativa y amerita la realización de estudios con respecto a la experiencia institucional.
- Los principales factores de riesgo para cáncer cérvico uterino y lesión intraepitelial cervical descritos por la literatura se comprueban para la población estudiada.
- La observación de la literatura de la importancia de los factores nutricionales en el riesgo de presentar infección por VPH muestra la posibilidad de realizar estudios prospectivos institucionalmente para obtener resultados con implicaciones preventivas o terapéuticas.
- En materia de tabaquismo en el INPerIER se cuenta con líneas de investigación las cuales se podría ligar con la experiencia institucional en cuanto a NIC ofreciendo con esto nuevas líneas de investigación.
- A pesar de que el cáncer cérvico uterino no tiene aspectos heredo familiares como factores de riesgo, el compartir otros factores de riesgo como situaciones educacionales, nutricionales y hábitos entre familiares si puede representar un riesgo como se observó en este estudio.
- El apego a lo establecido por las Normas Oficiales Mexicanas en materia de registro en los expedientes clínicos mejorará las bases de datos para nuevos estudios, evitando así el subregistro de información importante.
- El sistema de tamizaje de CACU con PAP a nivel institucional requiere de mejor capacitación de los médicos encargados de la toma de la muestra para mejorar la concordancia entre el estudio citológico e histológico en el diagnóstico de NIC y mejorar la sensibilidad, y el valor predictivo negativo de dicho estudio.
- Cuando ha sido evaluada la concordancia histopatológica de la biopsia INPerIER y la colposcopia INPerIER esta ha sido adecuada para los estándares de calidad aceptados para los servicios de colposcopia.
- Se sugiere realizar mayor número de cortes a los especímenes de conizaciones y piezas quirúrgicas de histerectomía principalmente en los casos en los que exista discordancia entre el resultado del estudio histopatológico previo y el resultado de las piezas quirúrgicas.

- El diagnóstico sustentado en estudio histopatológico para normar el manejo y seguimiento en las pacientes con NIC en apego a la NOM es una constante seguida en el Instituto lo cual confiere valor importante a los estudios que deriven de esta experiencia institucional.
- Se observa seguimiento del manejo conservador de LIEBG establecido por la literatura.
- El manejo sistematizado y estandarizado de los casos de NIC en el Instituto arrojan en la mayoría de los resultados acuerdo con lo descrito en la literatura mundial, generalmente de países de 1er mundo.
- Con más recursos se obtendrá mejor experiencia institucional en el uso de pruebas de DNA de VPH la cual puede llegar a ser extrapolable al resto de la población.
- Se observa un porcentaje de regresión espontánea en pacientes embarazadas posparto, lo cual puede generar líneas de investigación en materia de las causas de esta observación.
- El resultado perinatal en las pacientes del estudio embarazadas con NIC fue sustancialmente favorable, porque en este grupo en particular no se presentaron las complicaciones descritas en estos casos. Se sugiere realizar estudios multicentricos para incrementar el tamaño muestral y la fuerza de dicha observación.

El apego al seguimiento en 94% de las pacientes con NIC en el INPerIER supera ampliamente los porcentajes convencionales de apego al seguimiento, siendo esto significativo en la evolución de las pacientes atendidas en el instituto.

APENDICE A

SISTEMA BETHESDA PARA CLASIFICACION DE ANORMALIDADES CERVICOVAGINALES 2001

Tipo de espécimen:

- I.. Convencional
- II. Citología de base líquida
- III Otras

Adecuado del espécimen:

- I Satisfactoria para la evaluación (describe la presencia o ausencia de células
Endocervicales, zona de transformación)
- II. Insatisfactoria para evaluación (especificar razón)
- III. Especimen procesado y examinado, pero insatisfactorio para la evaluación de
Anormalidades epiteliales

Categorización general: (opcional)

- I. Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
- II. Otros. Ver interpretación/diagnóstico (Ej. células endometriales en una mujer de 40ª o más)
- III. Anormalidades epiteliales celulares. Ver: interpretación/diagnóstico (especificar escamoso o glandular)

Interpretaciones descriptivas/ Resultados:

- I. Negativo para neoplasia intraepitelial o malignidad (cuando no existe evidencia celular de neoplasia)
- II. Organismos:
 - A. Tricomonas vaginalis
 - B. Microorganismos fungicos morfológicamente consistentes con cándida sp.
 - C. Flora vaginal sugestiva de vaginosis bacteriana
 - D. Bacterias morfológicamente consistentes con Actinomyces sp.
 - E. Cambios celulares asociados al virus herpes simple
- III Otros hallazgos no neoplásicos (opcional)
 - A. Reacciones reactivas celulares asociadas con:
 - 1. Inflamación
 - 2. Radiación
 - 3. Dispositivo Intrauterino
 - B. Células glandulares de apariencia benigna en poshisterectomía
 - C. Atrofia
- IV Otros
 - Células endometriales (en mujeres mayores de 40ª negativas para lesión
Escamosa.
- V Anormalidades de células epiteliales

(ASC-H)	<p>A. Células escamosas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Células escamosas atípicas <ol style="list-style-type: none"> a. De significado indeterminado (ASC-US) b. No se puede excluir lesión de intraepitelial de alto grado 2. Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) Cambios citopáticos por virus del papiloma humano/displasia leve/ Neoplasia intraepitelial cervical NIC 1
<i>in situ</i> (CIS)	<ol style="list-style-type: none"> 3. Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) <ol style="list-style-type: none"> a. Displasia moderada o severa NIC 2 y NIC 3 carcinoma b. Hallazgos sospechosos de invasión 4. Carcinoma escamocelular <p>B. Células glandulares</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Atípicas <ol style="list-style-type: none"> a. Células endocervicales b. Células endometriales c. Células glandulares 2. Atípicas <ol style="list-style-type: none"> a. Células endocervicales (pb neoplasicas) b. Células glandulares (pb neoplasicas) 3. Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS) 4. Adenocarcinoma <ol style="list-style-type: none"> a. Endocervical b. Endometrial c. Extrauterino d. De origen no determinado <p>C. Otras neoplasias malignas (especificar)</p>
Notas educacionales o recomendaciones (opcional)	
Sugerencias para el seguimiento (puede incluir referencias o publicaciones)	

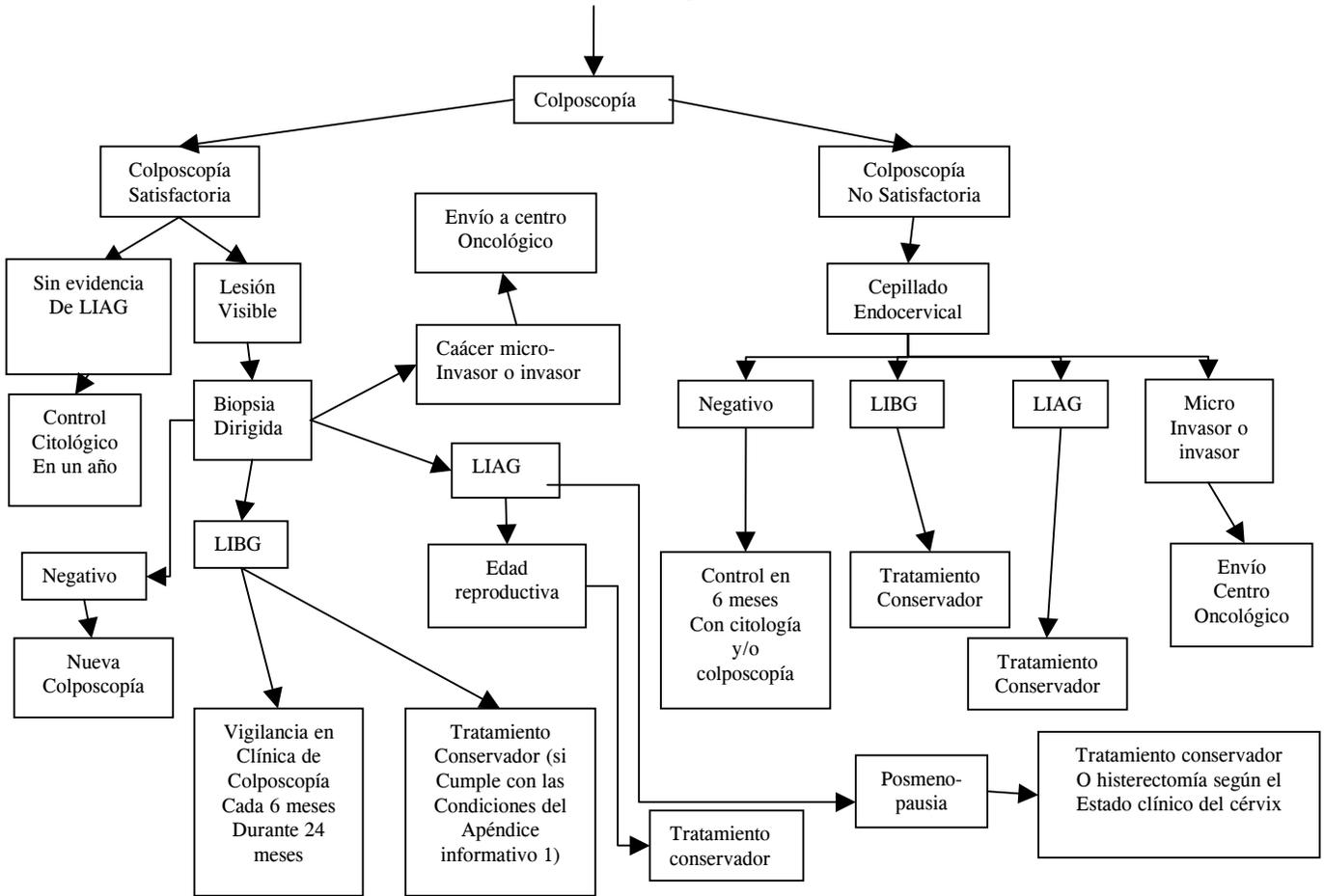
Cabero RL, Cabrillo RE, *Tratado de Ginecología Obstetricia y Medicina de la Reproducción* Editorial Panamericana 2003 1559-1577

APENDICE B

Signo Colposcópico	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Margen	<p>Contorno condilomatoso o micropapilar.</p> <p>Bordes no precisos Margen floculentos o emplumados.</p> <p>Lesiones angulares, melladas</p> <p>Lesiones satélite, cambio acetoblanco que se extiende más allá de la zona de transformación.</p>	<p>Lesiones regulares con contornos uniformes, rectos.</p> <p>Márgenes periféricos precisos.</p>	<p>Bordes arrollados, excoriados.</p> <p>Bordes internos entre zonas de aspecto diferente.</p>
Color	<p>Color blanco de nieve, lustroso.</p> <p>Cambio acetoblanco no preciso, semitransparente en lugar de completamente opaco.</p>	<p>Brillante, de color gris blanco.</p> <p>Blanco intermedio.</p>	<p>Mate, gris ostión.</p>
Vasos	<p>Uniformes, calibre fino.</p> <p>Patrones dispuestos al azar</p> <p>Asas capilares no dilatadas.</p> <p>Áreas mal definidas de punteado o mosaico fino.</p>	<p>Ausencia de vasos superficiales.</p>	<p>Punteado o mosaico definidos.</p> <p>Vasos individuales dilatados, dispuestos en patrones bien definidos, delimitados con precisión.</p>
Tinción con Yodo	<p>Captación positiva de yodo, que produce un color pardo caoba.</p> <p>Tinción amarilla de área que se reconoce como lesión de grado bajo según criterios anteriores (>2/6)</p>	<p>Captación parcial de yodo (variegada, en caparazón de tortuga).</p>	<p>Tinción amarilla de una lesión, que se califica de 3/6.</p> <p>Aspecto amarillo mostaza.</p>
Calificación colposcópica	<p>0 a 2 = HPV o NIC 1 (enfermedad de bajo grado).</p>	<p>3 a 4 = NIC 1 o NIC 2 (enfermedad de grado intermedio).</p>	<p>5 a 8 = NIC 2 o NIC 3 (enfermedad de alto grado).</p>

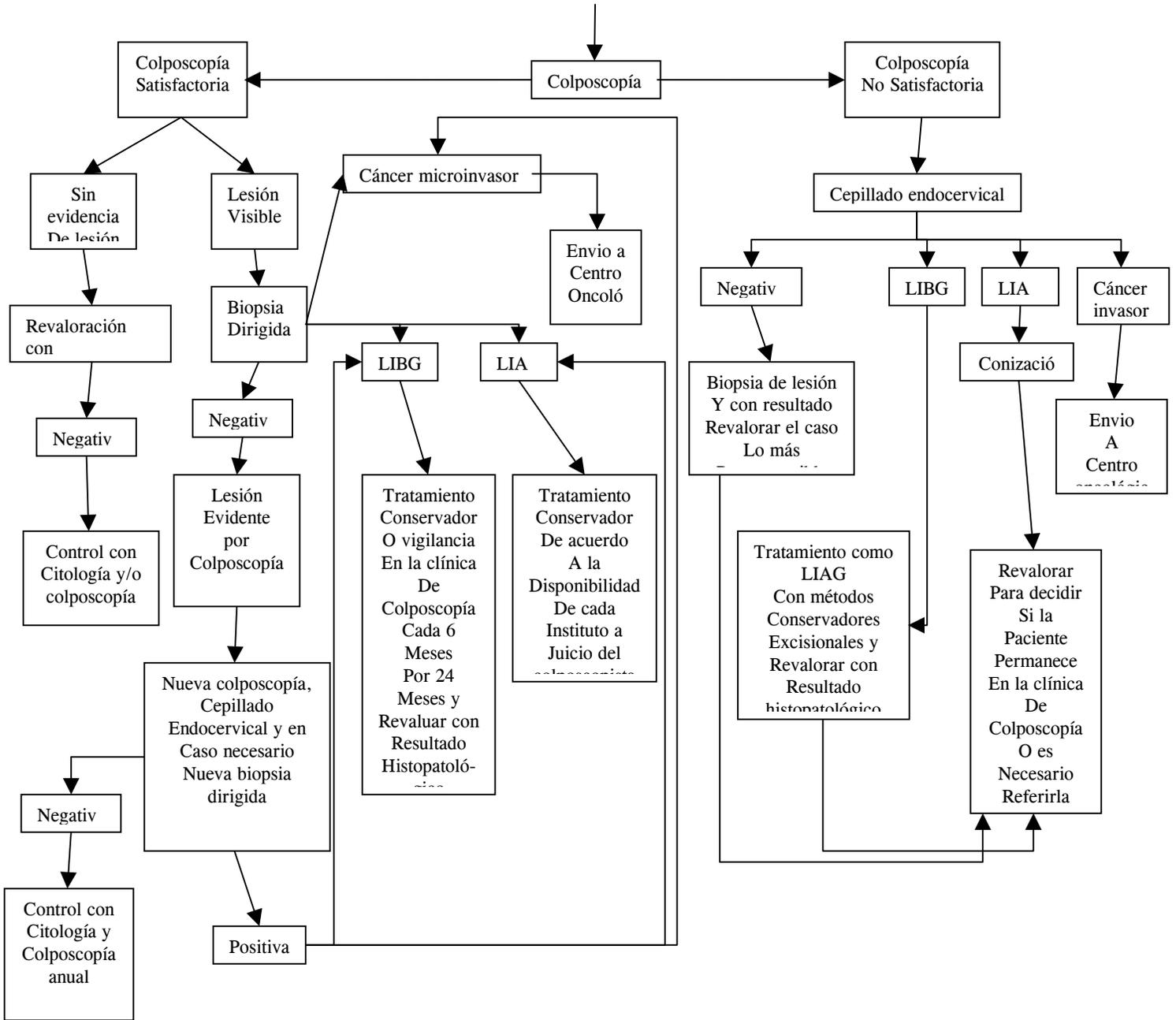
APENDICE C

Citología Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado LIBG



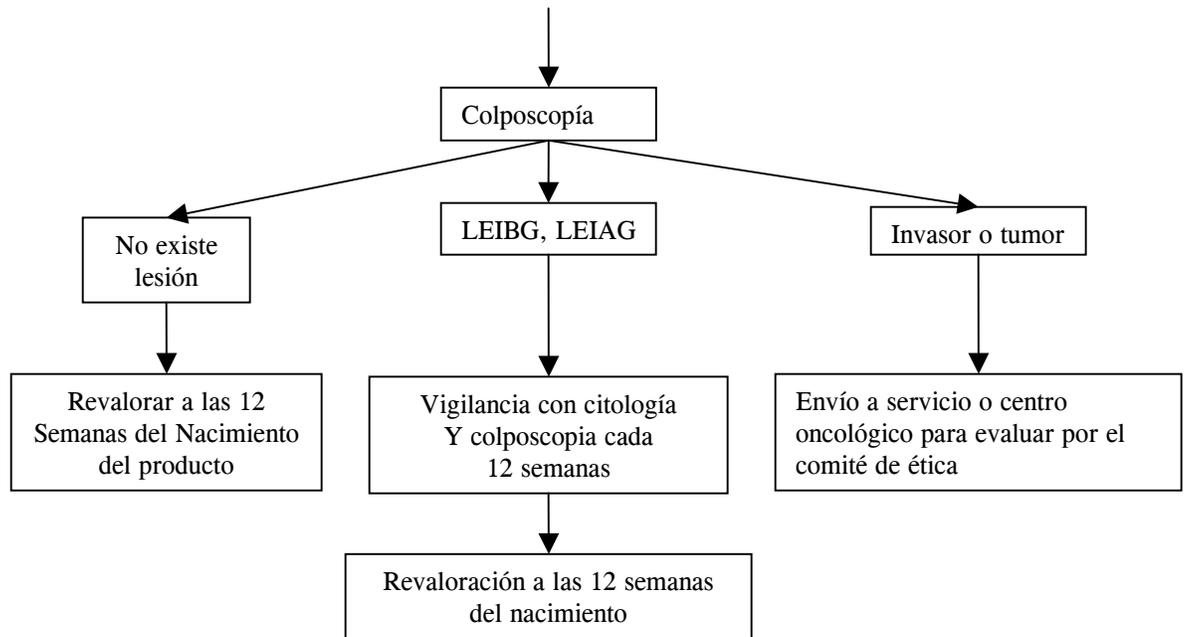
APENDICE D

Citología Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado



APENDICE E

Embarazada y Citología LEIBG, LEIAG



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Torres Lobaton A; Rojo Herrera G; Torres Rojo A; Hurtado Estrada G; Roman Bassaure E. Cáncer del cuello uterino. Panorama actual de su epidemiología y de sus factores de riesgo. Ginecol Obstret Méx 2004; Vol 72: (9) 466-74
2. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Millar BA, Feuer EJ, Clegg L, Eisner MP, Horner MJ, Howlader N, Hayat M, Hankey BF, Edwards BK, SEER Cancer Statistics Review 1975-2003 National Cancer Institute Bethesda MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003, based on november 2005 SEER data submission. Posted to the SEER web site 2006
3. Palacios MLS, Rangel GG, Hernández AM, Lazcabnoi PE, Cervical cancer, a disease of poverty Mortality difference between urban and rural areas in Mexico. Salud Pública Mex. 2003;45(Supl 3):S315-9.
4. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-014-SSSA2.1994 Para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia Epidemiológica del Cáncer Cervicouterino.. 2005 Anteproyecto de Norma en espera de publicación.
5. Daron G. Ferris. J. Thomas Cox. Dennis M. O'Connor. V. Cecil Wright. John Foerster. Modern Colposcopy American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Segunda Edición. Dubuque Iowa: Kendall/Hunt Publishing Company; 2004 68 -109
6. Stanley J. Robboy. Malcolm C. Anderson. Peter Rusell. Pathology of the Female Reproductive Tract Edimburgo: Churchill Livingstone; 2002. 137-193
7. W.A.A. Tjalma, T.R. Van Waes, L.E.M. Van des Eeden, J.J.P.M. Bogers. *Role of human papillomavirus in the carcinogenesis of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix.* Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2005 Vol. 19 No.4 469-483
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer* J. Clin. Pathol 2002;55:244-65
9. Hernández Avila M. Lazcano Ponce E. Berumen Campos J. Cruz Valdez A. Alonso P. Gonzalez Lira G. Human papilloma virus 16 – 18 infection and cervical cancer in Mexico: a case control study. Arc Med Res. 1997; 28:265

10. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, *Relationship between HPV typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm.* Gynecol Oncol 2003;91:476-485
11. Ferenczy A, Franco E. *Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia* Lancet Oncol 2002;3:11-16
12. Castle PE, Wacholder S, Sherman ME *Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA-positive, cytologically negative women.* Cancer 2002;95:2145-51.
13. Einstein MH, Burk RD, *Persistent human papillomavirus infection: definitions and clinical implications.* Papillomavirus Rep 2001;12:119-23
14. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin *Human Papillomavirus* 61: April 2005
15. Ostor AG, *Natural History of CIN: a critical review.* Int. J. Gynecol Pathol 1993;12:186-92
16. Torres La., Solorza LG, Pimentel YF. *Cáncer Cervicouterino* En: Torres LA. *Cáncer ginecológico. Diagnóstico y tratamiento.* México: MCGraw-Hill Interamericana , 2004;pp:131-168.
17. Novoa Vargas Arturo, Echegollen Guzman Alonso. *Epidemiología del cáncer de cérvix en Latinoamérica.* Ginecol Obstret Mex. 2001; Vol. 69(6):243-246
18. Gulano A. *Cervical carcinogenesis: The role of cofactors and generation of reactive oxygen species.* Salud Publica Mex 2003; 45(Supl2):S354-60.
19. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C. et al. *Role of parity and human papillomavirus in cancer the IARC multicentric case-control study.* Lancet 359 (9312): 1039-101 2005
20. Castellsague X, Muñoz N. Chapter 3. cofactors in human papillomavirus carcinogenesis role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J. Natl Cáncer Inst. Monogr. 2003;2003(31):20-B
21. Stewart WB, Keihues P. *Cervical Cáncer: in Cancers of the female reproductive tract.* World Cancer Report. World Health Organization IARC Press 2003;pp:215-7

22. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N. et al *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: The IARC multicentric case-control study* Lancet 2002 ;359:1085-92
23. Hopkins PM, Smith OH. *Adenocarcinoma of the cervix* In: Gershenson DM et al. Gynecologic cancer, controversies in management , Elsevier Churchill Livingstone, 2004;pp:149-50.
24. Wallin K.L, Wiklund F, Luostarinen T, Angstrom T, Anttila T, Bergman F, *A population based prospective study of Chlamyda trachomatis infection and cervical carcinoma* Int. J, Cancer 2002;101:371-4
25. Fraser A, Hellmann S, Leibovici L, Levavi H, *Screening for cervical cancer- an evidence-based approach.* Eur. J. Gynaec. Oncol.2005 XXVI;4:372-375
26. Alcalá Prieto Francisco, Herrera Gómez Ángel, López Granel Carlos, Dueñas González Alfonso, Martínez Said Héctor, cols. *Manual de Oncología . Procedimientos médicoquirúrgicos* Segunda edición Instituto Nacional de Cancerología 2003 Mc Graww Hill
27. Nanda K, McCrory DC, Myers Er, *Accuracy of the Papanicolaou test in screeaning and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review.* Ann Intern Med 2000:15
28. Raffle AE, Alden B, Quinn M, *Outcomes of screening to prevent cancer analysis and Cumulative incidence of cervical abnormality and modeling of cases and deaths* J. Natl Cancer Inst 2001:93:4:293-299
29. Cabero RL, Cabrillo RE, *Tratado de Ginecología Obstetricia y Medicina de la Reproducción* Editorial Panamericana 2003 1559-1577
30. ACOG Practice Bulletin Cervical Cytology Screening. Clinical management Guidelines for Obtetricians Gynecologists. 2003;45:311-330
31. ACOG Practice Bulletin Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology 2005;66:603-621
32. Bloomington, MN: Institute for Clinical System Improvement (ICSI) HPV DNA testing for cervical cancer 2001 disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=32003000556>
33. Wright Thomas C. Cox J. Thomas. Stewart Massad L. Carlson D. Jay Twiggs B. Leo. Wilkinson J. Edward 2001 Consensus Guidelines for the

- Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. American Journal Of Obstetrics and Gynecologist 2003 . 295 - 304
34. Cox J. Thomas Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia. The Lancet 1999 vol. 353 857-859
 35. S. Berek J. Ginecología de Novak. Decimotercera edición. México, DF: Mc Graw Hill; 2004. 385-403
 36. Kristiina Parvainen MD. Gynecologic cryosurgery. Emedicine "en línea" Junio 2006 (Julio 2007); 1-16
<http://www.emedicine.com/med/topic3337.htm>
 37. Champion M, Berek JS, Hacker NF, Preinvasive Disease Practical Gynecologic Oncology 2000;271-315
 38. Nuovo J. Melnikow J. Willan AR. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. Int J Gynaecol Obstet 2000;68:25-33
 39. L. Bacon J. Carbon dioxide laser surgery for cervical dysplasia. Emedicine "en línea" Septiembre 2006 (Julio 2007) 1-14
<http://www.emedicine.com/med/topic3471.htm>
 40. Nyirjesy I. Conization of cervix Emedicine "en línea" Octubre 2005 (Julio 2007) 1-16 <http://www.emedicine.com/med/topic3338.htm>
 41. Hirsh PL Martin. Paraskevaides E. Kitchener H. Surgery for Cervical Intraepithelial Neoplasia . The Cochrane Library 2004 vol 2 no page # (2007) ; disponible: ochrane%20Library,%20Volume%20(...25/05/2004" [file:///A:/Ovid%20Martin%20Hirsch%20Cochrane%20Library,%20Volume%20\(...25/05/2004](file:///A:/Ovid%20Martin%20Hirsch%20Cochrane%20Library,%20Volume%20(...25/05/2004)
 42. Jakus S, Edmonds P, Dunton Ch, King S. Margin Status and Excision of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A review. Obstetrical and Gynecological Survey 2000;55:8: 520-527
 43. Muller C. Y, Smith H. O. Cervical Neoplasia Complicating Pregnancy Obstet Gynecol Clin N Am 2005;32:533-546
 44. Palle C, Bangsboll S, Andreasson B. Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy. Acta Obstet Scand 2000;79:306-310.
 45. Wright Jr Tc, Cox JT, Massad LS, Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytology abnormalities JAMA 2002;287:2120-2129

46. Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Special Situations. Abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet gynecol* 2005;48:178-185
47. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004;102:228-232
48. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367(9509):489-98.
49. Schrenberger C, Kaufmann A, Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2004 16:485-491
50. Tjalma WA, Arbyn M, Paavonen J, Van Waes TR, Borgers J. Prophylactic human papillomavirus vaccines: the beginning of the end of cervical cancer. *Int. J. Gynecol Cancer* 2004;14:751-761
51. Schrenberger C, Kaufmann A, Vaccination strategies for the treatment and prevention of cervical cancer. *Curr Opin Oncol.* 2004 16:485-491
52. Tolstrup J, Munk C, Thomsen, BL, Svare E, Van den Bruke AJ, Gronback M, Meijer C, Kjaer Kruger S. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV –positive women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1114-9

DRA. HEIDI TREJO CASTAÑEDA

ACTIVIDADES PROFESIONALES

- 15 de Febrero de 1997 a 7 de Junio 1997. Curso de **Técnico en Urgencias Médicas**. Impartido por Instituto de Salud del Estado de Aguascalientes. Título de Primer Respondiente en Urgencias médicas.
- 22 de Septiembre de 1997 a 3 de Abril 1998. Curso de **Inmunología Básica**. Impartido por la Universidad Autónoma de Aguascalientes en conjunto con el Banco de Sangre “Dr. Rafael Macías Peña”
- 1996 – 2001. Estudios profesionales, Universidad Autónoma de Aguascalientes. Promedio obtenido 8.78 Título de Médico Cirujano.
- 1997 – 2000. Miembro de la sociedad de Alumnos de la carrera de Medicina. Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- 1998 – 2000. Instructora de área de Fisiología Médica. Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- Marzo 1999. Impartición de la conferencia “Responsabilidad Profesional Penal”, Simposium de Bioética, Universidad Autónoma de Aguascalientes.
- Octubre 1999. Caso clínico “Enfermedad de Riedel”. Congreso Nacional Estudiantil de Patología. Constancia por Universidad Autónoma de Aguascalientes y Asociación Mexicana de Patología.
- Agosto 2000 – Junio 2001. Profesora de Ingles.
- 2000 – 2001. Auxiliar clínico. Dr. Froylan Ortiz. Aguascalientes, Ags.
- 2001 – 2002. Internado de Pregrado. Hospital General de zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Promedio obtenido 9.55.
- 2002 -2003. Servicio Social. Centro de Salud rural J. Gómez Portugal “Margaritas”, Jesús María, Aguascalientes. Constancia por Secretaría de Salud.
- Enero a Mayo 2003. Impartición del curso “Primeros Auxilios”. Constancia por el Instituto Mexicano del Seguro Social
- 2003 – 2004. Médico adscrito al servicio de Urgencias. Centro Hospitalario de Aguascalientes.
- 2003 – 2004. Primer Ayudante. Dr. Froylan Ortiz. Aguascalientes, Ags.