



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**



**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**“ASOCIACION CITOLOGICA, COLPOSCOPICA E HISTOLOGICA DE LAS
LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN EL CUELLO UTERINO
DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL INGUARAN
DE ENERO A DICIEMBRE DE 2010”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICO-EPIDEMIOLOGICO.

**PRESENTADO POR
DRA. LEDA MINERVA VARGAS ALARCON.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JOSE MANUEL CHONG RODRIGUEZ.**

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

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

**“ASOCIACIÓN CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOLÓGICA DE LAS
LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN EL CUELLO UTERINO
DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL INGUARÁN
DE ENERO A DICIEMBRE DE 2010”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO.

**PRESENTADO POR
DRA. LEDA MINERVA VARGAS ALARCÓN.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

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

2013

“ASOCIACIÓN CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOLÓGICA DE LAS
LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN EL CUELLO UTERINO DEL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL INGUARÁN DE ENERO A DICIEMBRE DE 2010”

AUTORA: LEDA MINERVA VARGAS ALARCÓN

Vo. Bo.

Dr. José Antonio Memije Neri

Profesor Titular del Curso Universitario de
Especialización en Ginecología y Obstetricia.

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

“ASOCIACIÓN CITOLÓGICA, COLPOSCÓPICA E HISTOLÓGICA DE LAS
LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN EL CUELLO UTERINO DEL
HOSPITAL MATERNO INFANTIL INGUARÁN DE ENERO A DICIEMBRE DE 2010”

AUTORA: LEDA MINERVA VARGAS ALARCÓN

Vo. Bo.

Dr. José Manuel Chong Rodríguez

Director de Tesis
Jefe de la Clínica de Colposcopia
Hospital Materno Infantil Inguarán

Vo. Bo.

Dra. Carolina Salinas Oviedo

Asesor Metodológico
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital Materno Infantil Cuauhtepac

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas especiales a las que agradezco su inmenso amor, apoyo, ánimo, compañía y amistad, en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón. Sin importar en dónde estén o si alguna vez llegan a leer este trabajo, quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

En especial a ti Señor, porque hiciste realidad este sueño, por demostrarme todo el amor con el que me rodeas y me guías.

LEDA

ÍNDICE

RESUMEN

I.	INTRODUCCIÓN.	1
1.1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	28
1.2	JUSTIFICACIÓN.	29
1.3	OBJETIVOS.	30
1.4	HIPÓTESIS.	31
II.	MATERIAL Y MÉTODOS.	32
III.	RESULTADOS.	34
IV.	DISCUSIÓN.	43
V.	CONCLUSIONES.	49
VI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	51

ANEXOS

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN. El cáncer del cuello uterino es una enfermedad que se puede prevenir. Debido a que el reporte de citología cervicovaginal tiene una baja sensibilidad, se recomienda someterlo a estudios complementarios. De ello surge la inquietud de evaluar la asociación entre la citología, la colposcopia y el estudio histológico de las Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado en el Cuello Uterino y los factores de riesgo asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio clínico-epidemiológico, observacional, descriptivo, analítico, transversal y retrospectivo. Se obtuvo un censo de 46 pacientes que acudieron a la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán de enero a diciembre de 2010, quienes fueron diagnosticadas por primera vez, con Lesión Intraepitelial de Alto Grado en el Cuello Uterino mediante histopatología de la biopsia dirigida. Para el análisis se emplearon medidas de tendencia central, medidas de dispersión, porcentajes, coeficientes de correlación, pruebas diagnósticas y no paramétricas.

RESULTADOS. El 100% cursó con Lesión Intraepitelial de alto grado por histología, 40% por colposcopia y 24.4% por citología. Con un coeficiente de Pearson de 0.86 en la Colposcopia – Histología significativamente estadístico. Los factores de riesgo relacionados, IVPH 89%, IVSA antes de los 18 años 62%, más de 3 parejas sexuales 49%, tabaquismo 32%, uso de anticonceptivos orales 18%, más de 5 partos 13%.

CONCLUSIONES. Es necesario mejorar las estrategias de tamizaje, para realizar un diagnóstico y tratamiento oportunos, y así evitar la progresión a cáncer cervicouterino y fomentar la orientación sobre los factores de riesgo involucrados.

Palabras clave: citología, colposcopia, lesiones intraepiteliales de alto grado.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es la segunda mayor causa de mortalidad femenina por cáncer en todo el mundo, con unas 300.000 muertes al año. Según la Organización Mundial de la Salud. El 80% de los casos corresponden a los países en vías de desarrollo y cerca de 500 000 casos nuevos se presentan cada año.

La Secretaría de Salud reportó que en 2008, la incidencia de cáncer cervicouterino en México fue de 10.06 en las mujeres de 15 años y más, siendo las veracruzanas las que tienen la mayor incidencia (25.28), seguidas de las residentes en Coahuila (19.56) y Oaxaca (15.25); por su parte, las mujeres que viven en Morelos (2.73), Quintana Roo (2.74) y Tabasco (3.55) son las que presentan las incidencias más bajas. Y la tasa de mortalidad para la población de 60 años y más es de 41.82 por cada 100 mil mujeres.

El resultado de la interacción de factores genéticos, físicos, químicos y biológicos, producen la degeneración de las células, con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos.¹

La lesión precursora del cáncer cervicouterino es la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) la cual se refiere a lesiones epiteliales escamosas de la parte inferior del aparato genital. Las lesiones se diagnostican por biopsia y estudio histopatológico

subsiguiente (como estándar de oro). En estos cambios no hay invasión a través de la membrana basal, lo cual define al cáncer invasor.

La gravedad de una lesión es gradual de acuerdo con la proporción de epitelio afectada desde la membrana basal hacia arriba. Las células confinadas al tercio inferior del epitelio escamoso se denominan displasia leve o NIC 1; cuando se extiende al tercio medio se llama displasia moderada o NIC 2; si llega al tercio superior se conoce como displasia grave o NIC 3, y cuando se afecta todo el grosor se llama carcinoma in situ (CIS).

Desde la introducción de la nueva terminología para citología cervicouterina en 1988, el término lesión intraepitelial epidermoide (LIS) se convirtió en sinónimo de neoplasia intraepitelial.² (Cuadro 1)

CUADRO 1. NOMENCLATURA DE FROTIS DE PAPANICOLAOU			
Sistema de Clases de Papanicolaou (1954)	Descriptivo (1968)	NIC (1978)	Sistema Bethesda (1988)
Clase 1	Negativo a células malignas	Negativo	Dentro de los límites normales
Clase 2	Atipia inflamatoria		Cambios reactivos y reparativos
	Atipia escamosa		Células escamosas atípicas de importancia indeterminada
	Atipia coilocitósica		LIS de bajo grado; incluye condilomas
Clase 3	Displasia leve	NIC 1	LIS de bajo grado; incluye condilomas
	Displasia moderada	NIC 2	LIS de alto grado
	Displasia grave	NIC 3	LIS de alto grado
Clase 4	Carcinoma in situ	NIC 3	LIS de alto grado
Clase 5	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Fuente: Solomon D, Davey D, Kurgan R, et al: 2002³

Como los cambios histológicos causados por la infección con el virus del papiloma humano (VPH) y la NIC 1 son similares y no hay forma de hacer una diferenciación confiable, se denominan lesiones intraepiteliales epidermoides de baja malignidad (LSIL), mientras que las NIC 2 y NIC 3 pueden denominarse lesiones intraepiteliales de alta malignidad (LIEAG).²

El sistema Bethesda combina el diagnóstico histológico de NIC 1 y cambios por VPH dentro de la categoría diagnóstica descriptiva de lesión intraepitelial escamosa de grado bajo (LSIL).

A diferencia de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado, la LSIL incluye los tipos de VPH tanto de riesgo bajo como de riesgo alto. Morfológicamente, las células mostrarán los efectos citopáticos de VPH incluyendo la aparición del coilocito característico con un núcleo irregular crecido y un "halo" perinuclear en el citoplasma. Colposcópicamente, la LSIL puede tener el aspecto de una lesión acetoblanca plana o un condiloma exofítico. En la mayor parte de las lesiones de grado bajo, ésta es la expresión final de la infección por VPH. Se manifestarán los efectos citopáticos de la infección viral, pero las lesiones nunca serán verdaderamente preinvasoras.

Se ha propuesto una vía alternativa de desarrollo de las lesiones de grado bajo destinadas a transformarse en lesiones de alto grado. Se piensa que el DNA de VPH deja su estado episómico y se integra en el DNA de las células huéspedes en la capa basal del epitelio. A medida que maduran estas células, se desplazan de manera

progresiva hacia la superficie del epitelio, conservando sus características displásicas, que incluyen núcleo irregular crecido y un volumen citoplásmico relativamente reducido.

Sólo una minoría de mujeres positivas a VPH desarrollará una lesión intraepitelial escamosa de grado bajo. Entre los factores relacionados con el desarrollo de una LSIL figuran edad joven, presencia de tipos de VPH de alto riesgo y duración de la infección por el virus. Tanto la incidencia de la infección por VPH como el desarrollo de LSIL llegan al máximo en mujeres jóvenes en la adolescencia tardía y el inicio del decenio de los 20 años y disminuyen más tarde. Se piensa que la adquisición de VPH refleja el comienzo de la actividad sexual en mujeres con una zona de transformación inmadura, en tanto que la eliminación de VPH se correlaciona con la respuesta inmunitaria mediada por células y una declinación en el número de nuevas parejas sexuales.

Desde el punto de vista citológico e histológico, la LSIL se caracteriza por crecimiento del núcleo celular por lo menos tres veces más que el tamaño del núcleo de una célula intermedia normal. Las células epiteliales muestran una variación moderada en el tamaño y la forma nuclear, cromatina hipercromática y binucleación frecuente. El citoplasma está desplazado hacia la periferia de la célula. En el estudio histológico, se observa una pérdida de la diferenciación celular progresiva normal en el tercio inferior del epitelio, pero una maduración celular progresiva normal en los dos tercios superiores de las capas epiteliales. En cambio, la NIC 2 o NIC 3 refleja la

pérdida de maduración celular progresiva, que se extiende para incluir los dos tercios superiores del epitelio. Se sugiere que a fin de establecer el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de grado bajo se requiere el crecimiento nuclear con atipia.

Entre 70 y 80% de las lesiones de grado bajo permanecen sin cambio en el tiempo o se resuelven de manera espontánea sin tratamiento, ante todo en mujeres jóvenes. Sin embargo, en una proporción importante se desarrolla una lesión de grado más alto.⁴

Se estima que cerca de 10% de los 50 millones de frotis de Papanicolaou que se efectúan anualmente en Estados Unidos mostrará cierto tipo de anomalía y que 5% de los frotis anormales presentarán alteraciones de LSIL o más avanzadas. En estudios más recientes, la LSIL y las células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS) son con mucho los diagnósticos citológicos anormales de mayor prevalencia.

La HSIL, según la define el sistema Bethesda, incluye las categorías de displasia moderada (NIC 2) y displasia grave-carcinoma in situ (NIC 3). La HSIL se caracteriza por más anomalías nucleares, una infección menos productiva, un grupo más restrictivo de tipos de VPH y una tendencia mayor a avanzar a enfermedad invasora que cuando se compara con la lesión intraepitelial de grado bajo (LSIL).

La decisión de combinar la displasia moderada y grave y el carcinoma in situ dentro de la categoría de HSIL se basa en los datos siguientes:

1. Contienen la misma morfología de célula a célula.
2. Comparten las mismas asociaciones de VPH con cáncer invasor.
3. Tienen un potencial neoplásico similar.
4. Poseen anormalidades de ploidia similares.

A medida que avanza el proceso displásico, las células basaloides muestran menos glucógeno y pierden la capacidad de adherirse entre sí. A nivel ultraestructural, las células comienzan a perder los microrrebordes de la superficie y desarrollan microvellosidades en abundancia. Se pierden las unidades desmosómicas y de unión. Los desmosomas ya no fijan con eficacia el epitelio a la membrana basal. Este proceso se refleja en clínica por los bordes excoriados de las lesiones de alto grado. Conforme prosigue la NIC, las capas que avanzan muestran menos maduración citoplásmica y los bordes citoplásmicos se tornan menos precisos. En una neoplasia intraepitelial de espesor total, quizá no sea posible distinguir las capas celulares basal, intermedia y superficial características. Los grados más altos de NIC tienden a caracterizarse por mayor actividad mitótica en las capas superiores. En la medida que aumenta la actividad mitótica, las células basaloides sustituyen a las células normales en las capas superficiales.

Las células normales son diploides y el condiloma acuminado suele ser poliploide, pero las HSIL y los cánceres invasores suelen ser aneuploides. A medida que se desarrolla aneuploidia, comienza la actividad mitótica celular a través de todas las

capas del epitelio. Esta desorganización demostrada en la replicación del DNA puede originar múltiples mutaciones en la estructura genética, algunas de las cuales suelen activar oncogenes y redundar en avance del proceso neoplásico. A fin de diferenciar una LSIL de la HSIL deben utilizarse las características histológicas siguientes:

1. Distribución de células basales anaplásicas
2. Extensión de la anaplasia
3. Grado de atipia nuclear

Las lesiones cervicales de alto grado pueden observarse en cualquier parte de la zona de transformación, pero casi todas se encuentran cerca de la unión escamocilíndrica. Se ha sugerido que NIC 2 o NIC 3 se inicia como un foco pequeño de epitelio altamente displásico cerca de la unión escamocilíndrica, tal vez en una zona de metaplasia escamosa inmadura, y al final se extiende hacia la periferia. Las zonas de NIC de alto grado también pueden formarse en el borde proximal del campo de una lesión preexistente de grado bajo.

La detección de una línea interna de demarcación (margen interno) que separa una zona central de atipia colposcópica importante de un campo mucho mayor de epitelio acetoblancos de grado bajo, es un signo seguro de enfermedad cervical de alto grado. La estructura centrípeta de la NIC, con un componente menos diferenciado, de grado más alto, ubicado en la parte más central y la porción mejor diferenciada, situada en la periferia. En general, la zona más anormal de una lesión será contigua a la unión escamocilíndrica. Es un hecho importante, porque una lesión grande puede tener un

cambio geográfico bastante notable (pero de grado bajo) en su margen periférico, pero incluir en la parte central una lesión ominosa de alto grado. Si el colposcopista no reconoce la lesión central menos obvia pero más grave, como puede ser el caso de una lesión con margen interno, la biopsia colposcópica podría ser mal dirigida y por ello darse un tratamiento inferior al necesario.⁵

Las células de lesiones cervicales de alto grado se caracterizan por anaplasia progresiva, tamaño menor de la célula, atipia nuclear notable y disminución de la cantidad de citoplasma. El tamaño de la célula se torna menor a medida que es más grave el grado de lesión intraepitelial escamosa. En HSIL, el tamaño total de la célula es tan pequeño o más que el de las células basales o parabasales de tejido normal. En cambio, las células de una lesión de grado bajo tienen casi el tamaño de una célula intermedia normal. Las células también se tornan más alargadas a medida que se hacen más displásicas. Aunque los núcleos de una HSIL tienen casi el mismo tamaño que los que se observan en una LSIL, parecen mayores por la disminución de la zona citoplásmica. Por lo general, en una célula altamente displásica, sólo permanece alrededor del núcleo un anillo pequeño de citoplasma. Cuando los núcleos de la HSIL están rodeados por muy poco citoplasma ("núcleos desnudos"), aparecen más prominentes. A medida que evoluciona el proceso displásico, se tornan más irregulares los contornos nucleares. La hiper cromasia suele ser relevante y la cromatina puede ser granulosa, fina o burda y mostrar aglutinación de material cromatínico. No suele haber nucléolos. Las células pueden ocurrir aisladas, en hojas mal definidas o en agregados sinciciales con bordes citoplásmicos mal definidos. En

la HSIL no suele haber coilocitosis, lo que refleja la ausencia de una infección por VPH productiva.⁶

Igual que el cáncer invasor es monoclonal, también lo es la lesión intraepitelial de alto grado. La LSIL consiste en dos tipos de lesiones que son biológicamente distintas. Una entidad es monoclonal y se relaciona con los mismos tipos de VPH que se encuentran en la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). El segundo tipo de LSIL es policlonal y se relaciona con otros tipos de VPH que no suelen relacionarse con HSIL y por lo general se reconoce como de bajo riesgo. Es posible correlacionar la ploidia con el grado histológico de neoplasia cervical. Los datos sobre ploidia separan fuertemente HSIL de LSIL (78% de aneuploidia comparada con 21% de aneuploidia, respectivamente). Existe una asociación importante entre aneuploidia y la gravedad de la lesión. Hasta 94% de las lesiones de NIC 3 son aneuploides, comparadas con 55% de lesiones de NIC 2 y 14% de lesiones de NIC 1. Al parecer, la aneuploidia guarda estrecha relación con la presencia de tipos de VPH oncogénicos que se detectan en 95% de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

Se ha demostrado que la graduación citológica por sí sola no siempre señala con certeza a las mujeres que tienen precursores de cáncer cervical de alto grado histológico o enfermedad invasora. Algunos autores sugieren que la mayor parte de las NIC de alto grado y el cáncer pueden ocurrir en mujeres con anomalías citológicas menores o con lesiones visibles en la porción inferior del aparato genital.

En un análisis del sistema Bethesda se demostró que cerca del 22% de pacientes con LSIL tenía NIC 2 o NIC 3 comprobados histológicamente. En estudios que correlacionaron el diagnóstico citológico con el histológico antes de la introducción del sistema Bethesda, se demostró que alrededor de 26% de las mujeres con displasia leve en la citología tenían displasia moderada a grave (NIC 2 o NIC 3) en la histología.

Los cánceres cervicales se originan en lesiones precursoras que se califican según el grado de alteración de la diferenciación epitelial. Es probable que la HSIL surja como un foco pequeño dentro de una lesión de grado más bajo que se extiende gradualmente y al final sustituye al tejido original infectado por papilomavirus humano. Algunas lesiones pueden avanzar con mayor rapidez que otras. Es posible que la NIC de alto grado se desarrolle directamente a partir de una lesión de bajo grado o la presencia de un tipo de VPH oncogénico pudiera conducir de manera directa a una lesión de alto grado.

Se ha observado la prevalencia máxima de la HSIL en mujeres de 25 a 34 años de edad con un continuo de la enfermedad con avance de la infección por VPH a HSIL y después a cáncer. Sugiriendo que las HSIL avanzan a cáncer subclínico en nueve a diez años y que el cáncer sintomático surge cuatro a cinco años después.

El diagnóstico tanto de LSIL como de HSIL en el mismo espécimen cervical puede reflejar lesiones limítrofes entre grados alto y bajo, avance de la enfermedad o

incluso diferentes infecciones por VPH. Las lesiones que incluyen LSIL y HSIL que abarcan dos grados (NIC 1 y NIC 2) representan con mayor probabilidad avance morfológico en una infección aislada. Sin embargo, las lesiones que contienen NIC 1 y NIC 3 en la histología, pueden atribuirse a avance de la lesión o a dos infecciones concurrentes, y ambas pueden presentarse en la misma muestra histológica. El último dato tiene implicaciones tanto para el diagnóstico de NIC como la interpretación de la teoría de avance morfológica de lesión de grado bajo a lesión de alto grado en la misma paciente. Los exámenes de seguimiento en mujeres positivas a VPH demostraron que a medida que la NIC se torna más grave aumenta el índice de avance y disminuye el tiempo de evolución. La probabilidad de que una LSIL no tratada avance a un grado más alto depende en parte del grado de la lesión. A medida que avanza la NIC, las células pasan poco a poco a un estado celular menos diferenciado. El incremento de la densidad vascular (angiogénesis) guarda relación con un mayor volumen del tumor; ya que la densidad de los vasos aumenta de manera relevante con el grado de neoplasia intracervical. También hay un incremento importante en la densidad vascular durante el avance de NIC a microinvasión.⁵

Parece haber una diferencia sustancial entre los factores de riesgo de lesiones cervicales preinvasoras de grados bajo y alto. Las variables de los tipos de VPH de alto riesgo, embarazos múltiples y tabaquismo, parecen ser factores de riesgo independientes de NIC 2 o NIC 3. En un estudio, la variable más significativa que

diferenció a las mujeres con NIC 3 de quienes no tenían NIC fue la detección de tipos de VPH de riesgo alto, seguida del tabaquismo y de múltiples embarazos.

El tabaquismo aumenta el riesgo de cáncer cervicouterino entre las mujeres positivas para VPH. La nicotina y su principal metabolito, cotinina, así como hidrocarburos y alquitranes, que se encuentran en el moco cervicouterino de las mujeres y en el semen de los varones que fuman. Estos compuestos causan alteraciones que fomentan la transformación celular estimulada por VPH y la neoplasia; similar a las mutaciones de las células pulmonares. El consumo de cigarrillos influye en la inmunidad epitelial al disminuir la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígeno en el epitelio genital, la infección por VPH y la NIC se relacionan con cantidades bajas de células de Langerhans en el epitelio, esta deficiencia inmunológica parece favorecer a la persistencia viral contribuyendo entonces a la transformación maligna. El alto riesgo vinculado con el tabaquismo pasivo es debido a los altos niveles de nitrosaminas inhaladas. El tabaquismo no sólo guarda relación con el tamaño de la lesión sino también con el grado de displasia. El consumo de más de 20 cigarrillos al día parece incrementar el riesgo de NIC 2 y NIC 3 en mujeres que presentan anormalidades citológicas menores.

Durante el embarazo la inmunodepresión y las influencias hormonales en el epitelio cervicouterino combinadas con el traumatismo vinculado con los partos vaginales (a partir de 5) se han sugerido como factores causales relacionados con el desarrollo de neoplasia cervicouterina.

Aunque los datos no son concluyentes, las deficiencias dietéticas de ciertas vitaminas, como A, C, E, betacaroteno y ácido fólico, podrían alterar la resistencia celular a la infección por VPH, lo que fomentaría la persistencia de la infección vírica y la neoplasia cervicouterina.^{2, 7-11}

En la última década, los estudios epidemiológicos apoyados por técnicas moleculares han confirmado el papel causal de ciertos tipos de VPH, evidenciando la presencia de su ADN en el 99.7% de los cánceres cervicales.¹²

Los papiloma virus humanos, miembros de la familia Papovaviridae, son pequeños virus de ADN circular encapsulado de escasamente 8.000 pares de bases. Su estructura la comparten más de 100 tipos secuenciados hasta la fecha. Se han agrupado en 16 géneros y los VPH más importantes son los Alpha y los Beta. La mayoría de los VPH que infectan área genital pertenecen al género Alpha. Estos virus constan de varios genes u open reading frames (ORF) de dos tipos diferentes: hasta ocho genes de expresión temprana o early (E1-E8), cuya expresión se traduce en proteínas implicadas en la regulación y replicación viral, y dos genes de expresión tardía o late (L1, L2), cuya expresión genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside. Una región de control denominada long control region (LCR), será la encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7. La culminación del ciclo vital ocurre solo dentro del epitelio escamoso intacto. Los genes tempranos se expresan en las capas inferiores y los tardíos en las capas más superficiales, en sincronía con la diferenciación epitelial. La

replicación vírica se completa en las capas epiteliales más superficiales. El VPH es un virus no cíclico, por lo que su carácter infeccioso depende de la descamación de las células infectadas.

Cerca de 35 tipos de VPH se identifican con lesiones benignas y malignas del tracto anogenital; quince de ellos se asocian en diferente grado al cáncer de cérvix. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en dos tipos: VPH de bajo riesgo (VPH-BR): 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81; y VPH de alto riesgo (VPH-AR): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82. Ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos. Es indudable la gran prevalencia en las patologías de alto grado y carcinomas que tienen los tipos 16, 18, 56 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso. El papilomavirus tipo 16 es el más prevalente de los VPH oncogénicos, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el papilomavirus 18 está involucrado en el 20% de los mismos.¹³⁻¹⁵

Los VPH aprovechan la maquinaria celular para replicarse. En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un periodo de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y, con ello una serie de acontecimientos que conducen a un bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio

cervical, seguidas de una acumulación de errores genéticos, base de la transformación tumoral.^{14, 16-18}

El largo periodo de latencia desde la infección hasta la resolución de la enfermedad indica que el VPH ha evolucionado para escapar a la respuesta inmune. Cuando el VPH llega al epitelio cervical se ubica en la zona de transformación, se define una población viral no productiva, la cual mantiene la replicación del ADN viral en un número de copias bajo (30-50 copias por célula infectada), en forma extracromosómica, llamados episomas que se encuentran con base en histonas y material genético. Durante esta etapa se asegura que el ADN viral se distribuya difusamente por las células basales proliferantes y que al mantener un número reducido de copias se impida la activación de la respuesta inmune. Las células basales proliferantes ascienden a los estratos parabasal y espinoso, amplificándose la expresión de genes virales tempranos a través de la región no codificante, los cuales no permiten producir ADN a cientos de copias por célula, a esta etapa en el ciclo viral se le conoce como la fase vegetante, proliferante o productiva.

El VPH aprovecha la corta vida natural del queratinocito para la replicación viral y así la infección pasa desapercibida por el sistema inmune. La célula muere y aún estando infectada no se generan señales de peligro por daño o muerte celular que activen los procesos de inflamación. En ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad

de neutralización, lo cual permite que pasen desapercibidos por el sistema inmune. La proteína E7 del VPH 16 inhibe la inducción de INFalfa, de este modo interfiere con la eliminación efectiva del VPH y logra completar su ciclo de vida. La divergencia de los residuos expuestos en la superficie de L1 se relaciona con una evasión de la respuesta inmune por alteración de los epítopes neutralizantes. Igualmente los altos niveles de mutaciones de la cápside del virus escapan a la respuesta de las células dendríticas del sistema inmune innato en el cáncer cervical.^{19, 20}

La transmisión de VPH genital casi siempre requiere contacto sexual con la piel genital, mucosas o líquidos corporales de una pareja con verrugas o infección subclínica. Las excepciones se consideran extremadamente raras.

Se sabe poco sobre la capacidad infecciosa del VPH subclínico, pero se asume que es alta, sobretodo en presencia de cuentas víricas altas. Mediante la microabrasión del epitelio genital durante el contacto sexual, es probable que el VPH tenga acceso a la capa de células basales. Una vez infectadas, dichas células se convierten en reservorios del virus.²

Tanto hombres como mujeres, están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de

inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo.^{21, 22}

El riesgo de NIC 2 o NIC 3 tendió a aumentar con el número de parejas sexuales tenidas o cuya pareja las ha tenido. Comparado con mujeres que notificaron una pareja sexual.⁹

En teoría, es posible la transmisión no sexual de los tipos genitales de VPH, pero es probable que sea rara en adultos con actividad sexual. La infección congénita por VPH por transmisión vertical de madre a lactante es rara. También es posible la infección por contacto no sexual, la autoinoculación o transferencia por fomites.²

La infección por el VPH se puede clasificar: primero en una infección latente, que se caracteriza por la presencia de virus en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias), estos cambios se asocian a la infección por VPH y una posible lesión premaligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. No siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante

el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor.^{23, 24}

Los estudios sobre historia natural de la infección por VPH demuestran que un número importante de mujeres jóvenes se infecta en las edades de mayor actividad sexual (< 30 años para VPH de alto riesgo); la frecuencia de infección puede llegar hasta un 50% en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes que adquieren la infección en los primeros cuatro a cinco años de comenzar su vida sexual. De estas mujeres, hasta un 25% desarrollan LSIL. No obstante, el 90-95% de las infecciones se resuelven espontáneamente, sin ningún tratamiento; al igual que el 95% de los casos de LSIL que se detectan en mujeres jóvenes.

La persistencia del VPH ocurre en un 5% de las mujeres después de los 35 a 40 años. Este subgrupo constituye el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HLIS) y cáncer cervical.^{16, 25}

La persistencia viral, progresión de la enfermedad y transformación maligna pueden deberse a mecanismos de evasión de citocinas (TGF-beta, TNF, IL-1, IFN 1, IFN-delta) usados por el virus. La activación del fosfoinositol 3-kinasa define el mecanismo de escape usado por el VPH.

Algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones son: tipo viral, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral.²⁶

Después de una infección natural, solo la mitad de ellas desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. El VPH también puede alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura.^{25, 27}

La infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, este proceso puede tomar de 1 a 10 años. La asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, esta relación puede variar dependiendo del tipo viral. El VPH 16 persiste en promedio más tiempo infectando el epitelio, de tal manera que las lesiones podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que presentan otro tipo viral. Las infecciones con VPH oncogénico persisten en promedio 8 meses, mientras que la duración con no oncogénicos se estima en 4 meses.^{28, 29}

Estudios transversales de la historia natural del cáncer cervical indican que cerca del 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan DNA de VPH, mientras que el 100% de los cánceres invasores de cérvix contienen secuencias de estos virus.³⁰

Existen estudios que vinculan la neoplasia cervicouterina con las hormonas esteroideas de los anticonceptivos orales combinados, ya que podrían afectar el genoma del VPH y aumentar la expresión vírica de las oncoproteínas E6 y E7.³¹

Aunque el diagnóstico de las infecciones manifiestas por el VPH resulta habitualmente clínico, la posible presencia de infecciones subclínicas, asintomáticas o latentes, así como la necesidad de determinación de la infección y del tipo de VPH implicado (de alto o bajo riesgo) han hecho desarrollarse, en estos últimos años, una amplia variedad de técnicas diagnósticas. Las técnicas disponibles son morfológicas para detección del virus (citología, colposcopia e histopatología, incluso de microscopia electrónica), inmunohistoquímicas para detección del antígeno (Ag) viral en la lesión, y basadas en la detección del ADN viral mediante hibridación o amplificación.³²

Citología. La citología mediante tinción de Papanicolaou puede detectar alteraciones celulares (coilocitosis), es un método de cribado de lesiones preneoplásicas. Con dicho método se objetiva un porcentaje relativamente alto de falsos diagnósticos negativos, y un porcentaje menor de falsos positivos por aplicar criterios citológicos demasiado amplios en casos de citologías inflamatorias. Ante una citología compatible con infección por VPH, debe practicarse una colposcopia.³³

Los exámenes citológicos rutinarios como único método diagnóstico plantean problemas de sensibilidad, pues al menos un 10-15% de mujeres con Papanicolaou

negativo y colposcopia normal presentarán ADN de VPH. Para disminuir el número de falsos negativos de la citología, en los últimos años, se han introducido nuevos sistemas de recolección, procesamiento y valoración de ésta: la citología en medio líquido y la técnica de computarización.³⁴

En la colposcopia los datos específicos de la enfermedad de alto grado incluyen márgenes, color, patrón vascular y tinción de yodo característicos. Se distinguen por un contorno de la superficie plano o elevado, una forma simétrica, un margen periférico recto y un color blanco ostión mate. El tamaño de la zona de transformación y de la lesión, la intensidad del color, la precisión de los márgenes, el patrón vascular y la presencia de micropapilas como datos independientes, se correlacionaron altamente con el grado histológico.

Cuando se observan con un filtro que elimina el rojo (filtro verde) antes de aplicar ácido acético al 3 a 5%, las lesiones de alto grado pueden mostrar "patrones" vasculares anormales, como mosaico y punteado. Estos patrones pueden desaparecer después de aplicar ácido acético al 3 a 5%, debido a la constricción de vasos estrechos por la tumefacción intensa del epitelio displásico. No todas las regiones de alto grado muestran patrones vasculares anormales, por lo cual la ausencia de vasos no implica que la lesión carezca de importancia. De hecho, se observan con mayor frecuencia patrones de punteado y mosaico en la NIC de grado bajo. Conforme aumenta la gravedad de la lesión, los vasos anormales pueden

transformarse en vasos atípicos, a medida que comienzan a desplazarse en sentido horizontal a través del epitelio.³⁵

La colposcopia detecta las lesiones subclínicas como epitelios blancos, de morfología y extensión variables, que aparecen tras la aplicación de ácido acético al 5%. Ante cualquier evidencia clínica o sospecha citológica de infección por VPH o lesión intraepitelial, dada la frecuente multicentricidad y multifocalidad de la infección, debe hacerse un examen colposcópico de todo el tracto genital inferior.³⁶

A medida que las lesiones cervicales se tornan más anormales, se aflojan los anclajes desmosómicos y permiten que el epitelio enfermo suprayacente se desprenda con mayor facilidad de la membrana basal. Este desprendimiento epitelial se presenta como un margen arrollado o excoriado. Cuando se examina una lesión de alto grado es necesario tener cuidado, para no desprender por abrasión el epitelio de la superficie. En ocasiones es suficiente la manipulación con un aplicador con punta de algodón con el solo objeto de observar mejor el cuello uterino, para desprender el epitelio. Si la muestra de biopsia cervical se envía a histopatología desprendida de la membrana basal y el estroma subyacente, será imposible evaluar el grado de lesión o su carácter invasor, y con frecuencia originará el informe insatisfactorio de "displasia: imposible de graduar".³⁷

Cuando hay alguna sospecha de cáncer microinvasor o invasor es necesario obtener un número suficiente de muestras de biopsia. Si el colposcopista sólo toma una

muestra, es más probable que pueda pasarse por alto un foco pequeño de enfermedad microinvasora. En la valoración de lesiones grandes complejas, de alto grado, se recomiendan múltiples biopsias de sacabocado.⁵ (Cuadro 2)

CUADRO 2. DATOS COLPOSCÓPICOS EN LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO
Margen Preciso y distinto El margen interno posiblemente se encuentra dentro de una lesión de grado más bajo Bordes arrollados o excoriados
Color Blanco más denso que las lesiones de grado bajo Mate, no lustroso La reacción acetoblanca tiende a permanecer más tiempo
Patrón vascular Punteado o mosaico burdo Distancia intercapilar más ancha Mosaico con punteado central (umbilicación)
Tinción con yodo Rechazo del yodo

Fuente: Wrigth TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D 2007⁵

Biopsia. De toda lesión colposcópica sospechosa se debe tomar biopsia. Es una forma rutinaria y establecida de confirmar el diagnóstico histopatológico y permite un diagnóstico de gran precisión sobre el grado de lesión precursora o malignidad.³⁵

Métodos inmunohistoquímicos. Para detección de anticuerpos anticápside. No detectan infecciones latentes ni subclínicas. Tienen baja sensibilidad.

Diagnóstico molecular del VPH. Detectan el ADN. Son los únicos métodos fiables para detectar la mayoría de infecciones; presentan una elevada sensibilidad y especificidad, permiten identificar el tipo de VPH y la presencia de infecciones mixtas.

1. Técnicas de hibridación molecular.

- Southern-blot, Dot-blot, hibridación en fase líquida.
- Técnicas de hibridación *in situ* en sus distintas modalidades.

2. Técnicas de amplificación del genoma (PCR) con enorme sensibilidad (límite teórico de una sola partícula).³⁸

Las únicas indicaciones para tratar la enfermedad genital relacionada con VPH son la presencia de neoplasia o verrugas asintomáticas que causan incomodidad física o sufrimiento psicológico. La mayor parte de las infecciones por VPH son transitorias y las verrugas tienen un índice de regresión espontánea de 60 a 70%.²

El tratamiento actual de la NIC se limita a procedimientos locales con ablación o resección. Los primeros destruyen el tejido cervicouterino, los métodos de resección proporcionan muestras histológicas que permiten valorar los márgenes quirúrgicos y asegurar la ausencia del cáncer invasor. La selección de la modalidad terapéutica depende de múltiples factores, incluidos la edad de la paciente, paridad deseo de fertilidad futura, tamaño y gravedad de las lesiones, contorno del cuello uterino, tratamiento previo para NIC y trastornos médicos concomitantes. La mayor parte de los procedimientos quirúrgicos tienen un índice de éxito cercano al 90%. Así como las opciones de manejo de las lesiones intraepiteliales de bajo grado incluyen el seguimiento o el tratamiento destructivo local, las lesiones intraepiteliales de alto grado deben tratarse de manera invariablemente mediante métodos escisionales.

Modalidades terapéuticas ablativos. Antes de utilizar tales modalidades, se debe confirmar que no haya indicios de cáncer invasor en la valoración citológica, en el estudio histopatológico o en la impresión colposcópica y tampoco debe haber sospecha de enfermedad glandular. El examen colposcópico debe ser concordante. Las modalidades ablativas incluyen criointervención quirúrgica, electrofulguración y láser de dióxido de carbono, así como métodos químicos, para lesiones intraepiteliales de bajo grado.

Modalidades por escisión. Las lesiones sospechosas de cáncer invasor y adenocarcinoma in situ del cuello uterino deben someterse a un procedimiento diagnóstico, lo cual está indicado en pacientes con colposcopia insatisfactoria y NIC histológica o citología con células glandulares atípicas recurrente o de alto grado sin explicación. También está indicada en casos de discordancia entre el estudio citológico y la biopsia, cuando los resultados histológicos son mucho menos graves. Las modalidades terapéuticas por escisión incluyen procedimientos electroquirúrgicos con asa o aguja, conización con bisturí en frío y conización con láser, para lesiones intraepiteliales de alto grado.

Histerectomía. Es inaceptable como tratamiento primario para NIC 1, 2 ó 3, sin embargo puede considerarse en el tratamiento de la enfermedad cervicouterina de alta malignidad recurrente si la paciente no desea más embarazos o cuando hay una indicación importante para ablación cervicouterina repetida, pero que no es

técnicamente posible. Aunque la histerectomía brinda el menor índice de recurrencia para NIC, siempre debe descartarse antes el cáncer invasor.³⁹

La abstinencia sexual, el retraso del primer coito y la limitación del número de parejas sexuales son las estrategias más lógicas para evitar o limitar la infección genital por VPH y sus efectos. Se recomienda el uso de condones para la prevención de infecciones de transmisión sexual (ITS) en general, pero su eficacia específica para prevenir la transmisión de VPH es menos segura.

La prevención de la infección genital por el VPH es importante para reducir la prevalencia de las verrugas genitales, las citologías cervicovaginales anormales y el cáncer cervicouterino. En la actualidad una de las medidas preventivas para la infección por VPH es el desarrollo de vacunas contra la misma, debido a que se han demostrado anticuerpos contra proteínas del VPH en personas que presentaron regresión de la infección, por lo que es lógico suponer que una vacuna que simule la respuesta inmune para producir estos anticuerpos, sea eficaz para prevenir la infección por VPH.⁴⁰

Las vacunas profilácticas inducen la formación de anticuerpos humorales que neutralizan al VPH antes que pueda infectar a las células. Aunque no previenen la presencia transitoria de VPH, sí lo hacen respecto al establecimiento de infección persistente y por tanto el desarrollo de neoplasia cervicouterina.

Estas vacunas son estrictamente profilácticas. Los datos actuales no indican que la vacunación tenga un efecto terapéutico en la infección por el VPH o enfermedades asociadas al VPH, incluidas las anomalías en la citología cervicovaginal o las verrugas genitales.

Existen en el mercado dos preparaciones: Gardasil de Laboratorios Farmacéuticos Merck, una vacuna tetravalente para los tipos de bajo riesgo 6 y 11 y de alto riesgo 16 y 18; y Cervarix de Laboratorios Glaxo Smith Kline, dirigida específicamente a tipos de VPH de alto riesgo 16 y 18. Son similares debido a que están conformadas por VLP (Virus Like Particles) del fragmento L1 de la cápside del VPH, pero ausencia de ADN.^{41, 42}

Hoy día se están desarrollando vacunas terapéuticas, las cuales están diseñadas en contra de antígenos presentes en las células tumorales. En el caso del cáncer cervicouterino inducido por VPH, los blancos antigénicos más frecuentes son las proteínas E6 y E7, cuya expresión es necesaria para el mantenimiento del fenotipo tumoral.⁴⁰

De acuerdo con la OMS, el cáncer podría disminuir casi en una tercera parte del total de casos, si la detección y el tratamiento fueran oportunos.¹

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de la población que acude a la consulta externa de la Secretaría de Salud del Distrito Federal son de estrato socioeconómico y nivel de escolaridad bajos, lo que se traduce en factores de riesgo para desarrollo de Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado.

A la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán acuden pacientes referidas del primer nivel de atención, de las delegaciones Gustavo A. Madero, Venustiano Carranza, Iztacalco, Cuauhtémoc, que comprenden su área de influencia.

En el año 2010 se reportaron en esta unidad 46 casos de pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado verificados por biopsia.

La importancia de estudiar a las lesiones intraepiteliales de alto grado a pesar de su baja frecuencia reportada, se debe a la historia natural de la enfermedad que siguen estas lesiones, que pueden evolucionar a cáncer cervicouterino, con sus complicaciones ya conocidas, además de los costos que derivan.

La histología es la prueba de oro para identificar las Lesiones intraepiteliales de alto grado, sin embargo, no es un estudio que se haga de inicio. La citología cervicovaginal es el estudio inicial de tamizaje, y cuando se encuentra alguna alteración en éste se complementa con colposcopia. Por la relevancia que tiene

realizar un diagnóstico correcto y oportuno, se decidió llevar a cabo este estudio con el fin de identificar la relación que guardan los resultados de estos tres estudios entre sí, ya que no se cuenta con dicha información en esta unidad hospitalaria.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué grado de asociación existe entre la citología cervicovaginal, el estudio de colposcopia y el estudio histológico de las Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado, en pacientes de la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán en el año 2010?

1.2 JUSTIFICACIÓN

Mundialmente, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad. Resultado de la interacción de factores genéticos y externos (físicos, químicos y biológicos) que produce la degeneración de las células, con lo que se originan lesiones precancerosas y finalmente tumores malignos.

La Secretaría de Salud reporta que en 2008, la incidencia de cáncer cervicouterino en México fue de 10.06 en las mujeres de 15 años y más, siendo las veracruzanas las que tienen la mayor incidencia (25.28), seguidas de las residentes en Coahuila (19.56) y Oaxaca (15.25); por su parte, las mujeres que viven en Morelos (2.73), Quintana Roo (2.74) y Tabasco (3.55) son las que presentan las incidencias más

bajas. Y la tasa de mortalidad para la población de 60 años y más es de 41.82 por cada 100 mil mujeres.¹

Desde la introducción de la prueba de Papanicolaou en el decenio de 1950, la detección citológica cervicouterina se ha relacionado con una disminución significativa en la incidencia y la mortalidad de cáncer cervicouterino.²

El cáncer cervicouterino actualmente es una enfermedad prevenible, existe la prueba de tamizaje, que es la citología cervicovaginal, sin embargo no es 100% efectiva, dada su baja sensibilidad; se recurre a estudios complementarios como la colposcopia y la biopsia dirigida con el fin de ofrecer un diagnóstico oportuno y consecuentemente un tratamiento adecuado.

Con los resultados del presente estudio, se espera valorar la efectividad de las pruebas diagnósticas iniciales (citología cervicovaginal y colposcopia) en la detección de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la asociación entre la citología cervicovaginal, la colposcopia y el estudio histológico de las mujeres, que acudieron a la Clínica de Colposcopia

del Hospital Materno Infantil Inguarán en el periodo de enero a diciembre de 2010.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los hallazgos citológicos más frecuentes de las pacientes con Lesión Intraepitelial de Alto Grado remitidas a la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán.
- Identificar los hallazgos colposcópicos más frecuentes en estas pacientes.
- Identificar los diagnósticos histológicos de las muestras tomadas bajo visión colposcópica en las mismas pacientes.
- Identificar los factores de riesgo asociados a estas pacientes.

1.4 HIPÓTESIS

Existe una asociación entre los resultados de la citología cervicovaginal y la colposcopia con el estudio histológico en las Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado del cuello uterino.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico-epidemiológico, observacional, descriptivo, analítico, transversal y retrospectivo. Se incluyeron a todas las pacientes del servicio de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán, con Diagnóstico de Lesión Intraepitelial de Alto Grado por histopatología en el periodo de enero a diciembre de 2010.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con resultado histológico de Lesión Intraepitelial de Alto Grado
- Pacientes diagnosticadas en el Hospital Materno Infantil Inguarán
- Durante enero a diciembre de 2010

Criterios de No inclusión

- Pacientes que hayan recibido tratamientos previos por Lesión Intraepitelial de Alto Grado
- Pacientes embarazadas al momento del estudio

Las variables analizadas:

- Independiente: Diagnóstico histológico.
- Dependiente: Citología inicial, Diagnóstico colposcópico, Infección por VPH.
- De control: Edad, Inicio de vida sexual activa, Gestas, Partos, Cesáreas, Abortos, Edad del primer embarazo, Número de parejas sexuales, Uso de

anticonceptivos hormonales, Hábito tabáquico, Escolaridad, Ocupación, Estado civil.

Las variables son cuantitativas discontinuas, cualitativas nominales y ordinales, por lo que se emplearon para su análisis medidas de tendencia central, medidas de dispersión, porcentajes, coeficientes de correlación, pruebas diagnósticas y no paramétricas.

Se recopiló la información por medio de un censo de expedientes, en la hoja de recolección que se muestra en el anexo, elaborando una base de datos en Excel y SPSS, con los cuales se realizó el análisis estadístico. Se presentaron los resultados en gráficas y cuadros.

Se trató de un estudio sin riesgo desde el punto de vista ético.

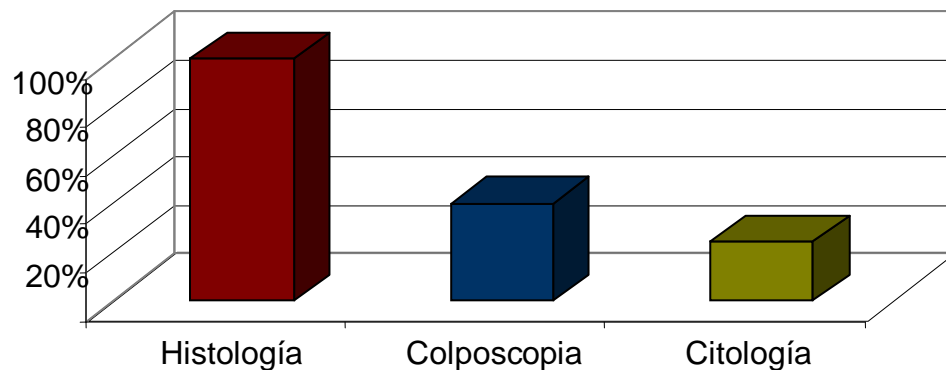
III. RESULTADOS

De las pacientes que acudieron a la Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil Inguarán en el periodo establecido entre los meses de enero a diciembre de 2010, se obtuvo un censo de 46 pacientes diagnosticadas con Lesión Intraepitelial de Alto Grado por histopatología.

Del total de las pacientes, no se incluyó a una ya que se encontraba embarazada al momento del diagnóstico. Por lo que la muestra fue de 45 pacientes.

De esta población, el 100% contó con diagnóstico de Lesión Intraepitelial de Alto Grado por histología, 40% por colposcopia y 24.4% por citología, cabe mencionar que 4 pacientes no contaban con citología. (Figura 1)

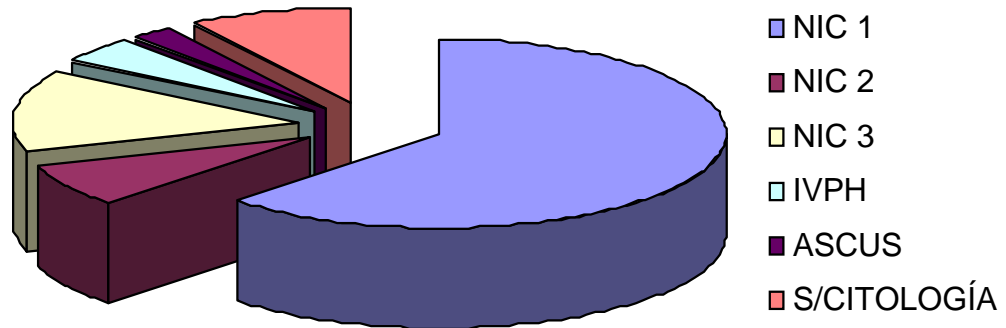
Figura 1. Porcentaje del Diagnóstico de las Lesiones Intraepiteliales por Tipo de Prueba



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Los hallazgos citológicos que se encontraron fueron NIC 1 en el 61.3%, NIC 3 en el 13.6%, NIC 2 en el 7.1%, IVPH 4.5%, ASCUS 2.3%, y el 9.1% no tuvo citología. (Figura 2)

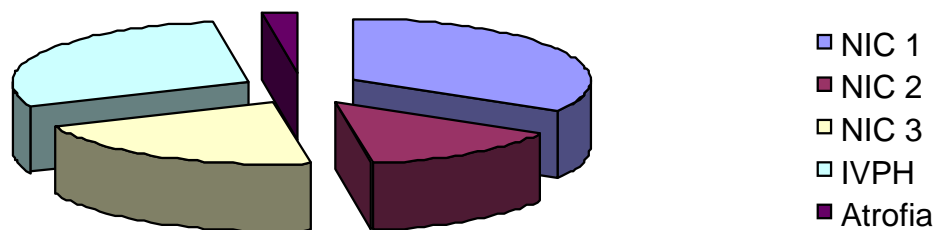
Figura 2. Hallazgos citológicos



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Los hallazgos colposcópicos fueron NIC 1 en el 31.8%, IVPH en el 27.3%, NIC 3 en el 20.5%, NIC 2 en el 13.6%, atrofia en el 2.3%. (Figura 3)

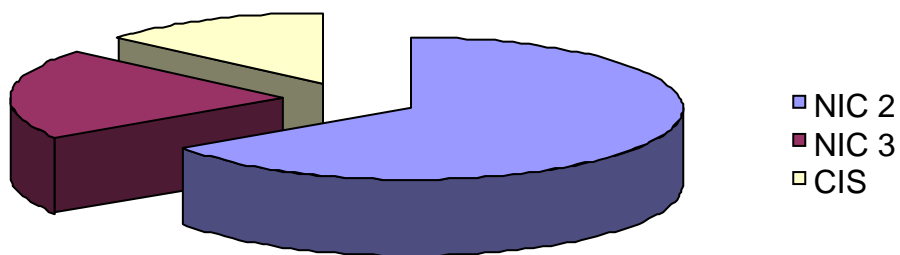
Figura 3. Hallazgos colposcópicos



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Los hallazgos histológicos encontrados NIC 2 en el 65.9%, NIC 3 en el 20.5%, CIS en el 13.6%. (Figura 4)

Figura 4. Hallazgos histológicos



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

En las variables cuantitativas se aplicaron medidas de tendencia central y de dispersión o variabilidad.

La media de edad fue de 36 años, con un mínimo de 16 y un máximo de 77 años.

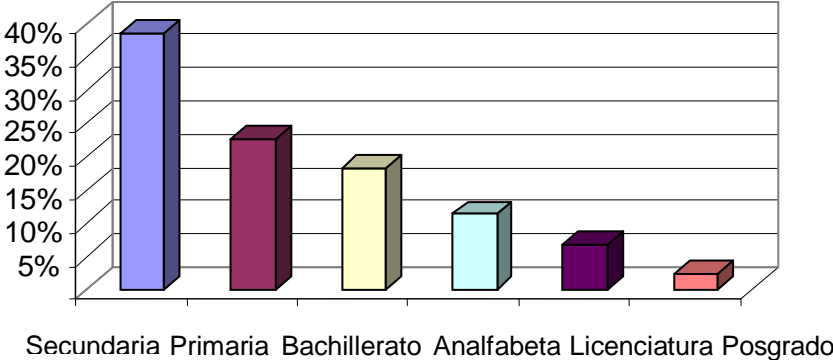
Cuadro 3. Análisis de la variable cuantitativa edad.

PRUEBA ESTADÍSTICA	EDAD
MEDIA	36
MEDIANA	32
MODA	21
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	14.99
VARIANZA	224.77
RANGO	61
MÍNIMO	16
MÁXIMO	77

Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

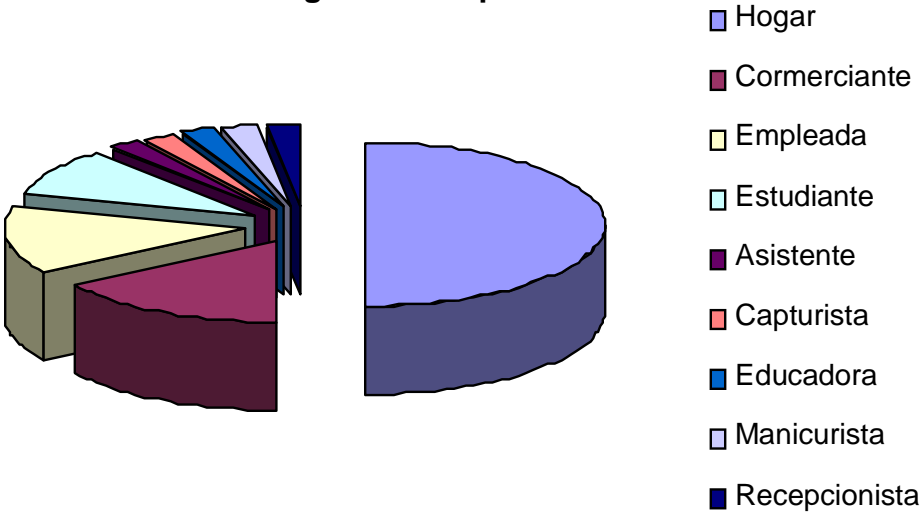
En cuanto a las características de la población encontramos que predominan las siguientes variables: escolaridad secundaria con el 38.6%, ocupación hogar 50%, unión libre 36.4% (Figuras 5 a 7)

Figura 5. Escolaridad



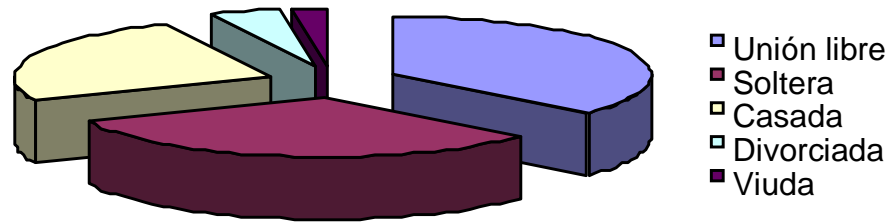
Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Figura 6. Ocupación



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

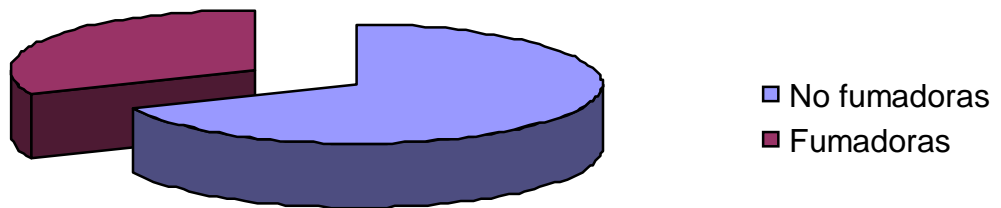
Figura 7. Estado civil



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Respecto al hábito tabáquico se encontró ausente en el 68.2%, presente en el 31.8%. (Figura 8)

Figura 8. Tabaquismo



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

De los antecedentes ginecoobstétricos.

Cuadro 4. Análisis de las variables cuantitativas relacionadas con antecedentes ginecoobstétricos

PRUEBA ESTADÍSTICA	PAREJAS SEXUALES	INICIO DE VIDA SEXUAL	EDAD DEL PRIMER EMBARAZO
MEDIA	2.8	16.7	19.08
MEDIANA	2.5	16	18
MODA	2	15	18
DESVIACIÓN ESTANDAR	1.60	2.92	3.90
VARIANZA	2.57	8.52	15.20
RANGO	7	12	16
MÍNIMO	1	13	14
MÁXIMO	8	25	30

Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

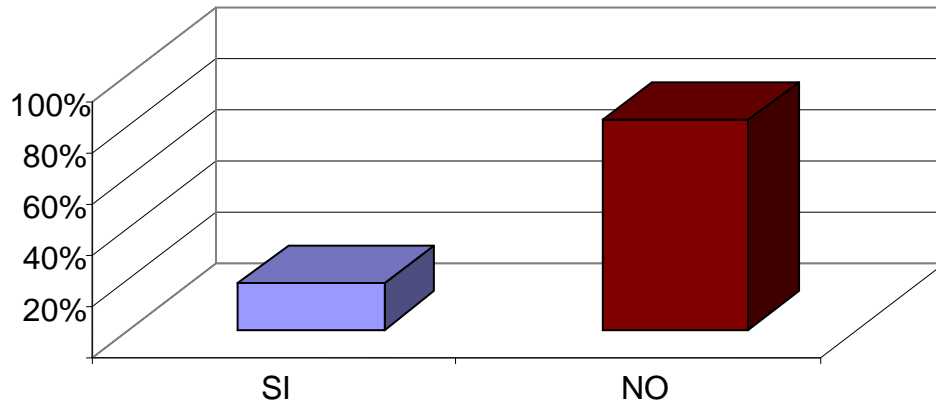
Cuadro 5. Análisis de las variables cuantitativas relacionadas con antecedentes ginecoobstétricos

PRUEBA ESTADÍSTICA	GESTAS	PARAS	CESAREAS	ABORTOS
MEDIA	2.86	2.14	0.30	0.49
MEDIANA	2	2	0	0
MODA	2	2	0	0
DESVIACION ESTANDAR	2.08	1.82	0.67	0.88
VARIANZA	4.31	3.31	0.45	0.78
RANGO	8	7	3	3
MÍNIMO	0	0	0	0
MÁXIMO	8	7	3	3

Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Uso de anticonceptivos orales en el 18.2%, y sin uso de anticonceptivos orales en el 81.8%. (Figura 9)

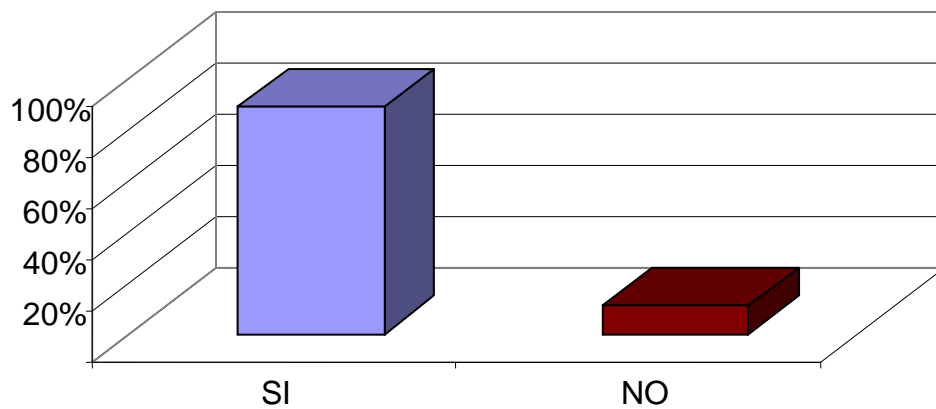
Figura 9. Uso de Anticonceptivos Orales



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Presencia de IVPH en el 88.6%, ausencia de IVPH en el 11.4%. (Figura 10)

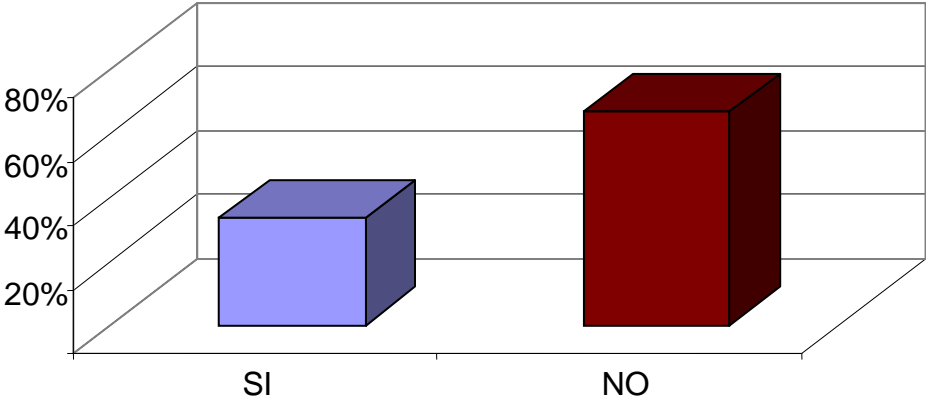
Figura 10. Presencia de IVPH



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Edad del primer embarazo antes de los 18 años en el 33.3%, después de los 18 años en el 66.7%. (Figura 11)

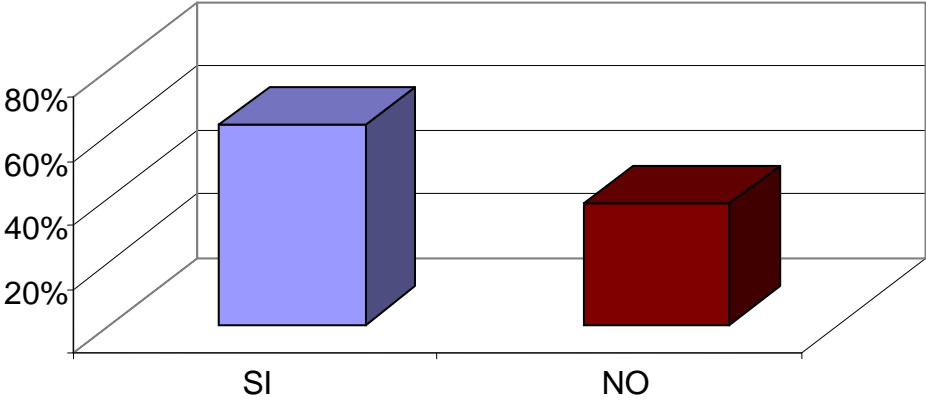
Figura 11. Primer embarazo antes de los 18 años



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

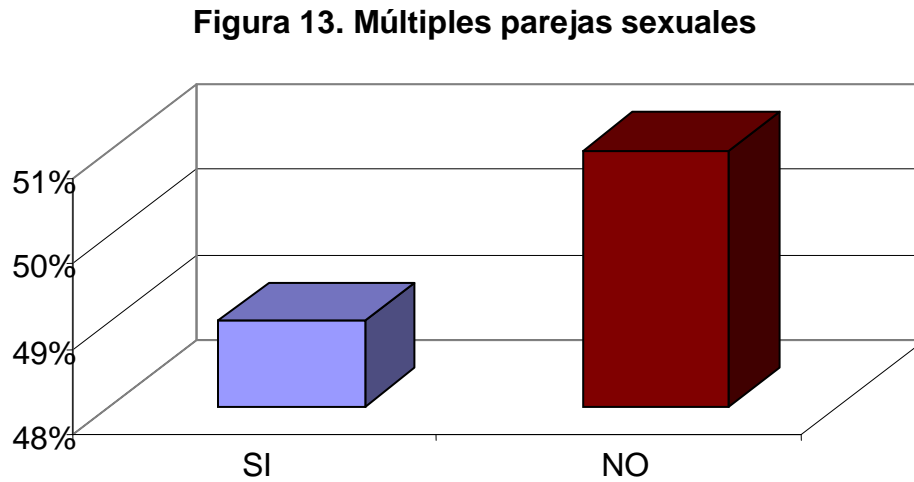
Inicio de vida sexual antes de los 18 años en el 62.3%, y en el 37.7% posterior a los 18 años. (Figura 12)

Figura 12. Inicio de Vida sexual antes de los 18 años



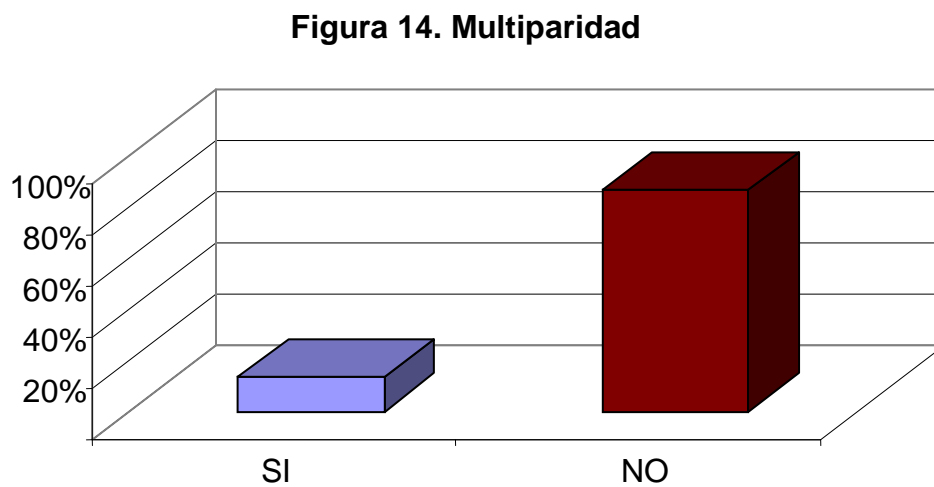
Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Tres o más parejas sexuales en el 49%, y en el 51% menos de tres parejas sexuales.
(Figura 13)



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

Cinco partos o más en el 13.4%, y en el 86.6% menos de cinco partos. (Figura 14)



Fuente: Cédula de recolección de datos HMI. Inguarán 2012

IV. DISCUSIÓN

La historia natural del cáncer cervicouterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cérvix presentan ciertas anomalías histológicas. Esto se caracteriza por manifestaciones que van desde la atipia celular hasta diversos grados de neoplasia intraepitelial cervical, antes de progresar a carcinoma invasor. Un buen conocimiento de la etiología, la fisiopatología y la evolución natural de la NIC proporciona una buena base para la inspección visual y el diagnóstico colposcópico, y para comprender los principios del tratamiento de estas lesiones.

En la población del estudio se encontró que el hallazgo citológico más frecuente fue NIC 1, lo equivalente a una Lesión intraepitelial de bajo grado; y no presenta un diagnóstico correspondiente con el estándar de oro. Así mismo, por tratarse de un diagnóstico erróneo de lesión de bajo grado, el tratamiento será diferente, ya que la mayoría de esas lesiones presentan regresión espontánea, no así las lesiones de alto grado; y tendrán un tiempo menor para evolucionar a un cáncer invasor, lo que refleja una subestimación del diagnóstico por el personal médico y aún por las mismas pacientes, quienes pudieran no apegarse al tratamiento y/o seguimiento.

Cabe mencionar que la citología de base líquida es mejor en la detección de precursores del cáncer cervical; sin embargo, resulta inconveniente su uso por el precio, lo que lo vuelve un método de tamizaje poco frecuente. Además, el error de

los diagnósticos puede ser atribuible a la técnica inadecuada en la toma de muestra y la fijación de la misma, así como al personal que interpreta las laminillas.

Por otra parte, a pesar de la introducción de la colposcopia desde hace varias décadas, se han realizado diagnósticos de lesión de alto grado en menos del 50% de ésta población en estudio, donde de igual manera predominó la NIC 1. De ahí deriva la importancia de realizar toma de biopsia a todo tipo de lesión sospechosa, para corroborar la certeza diagnóstica y el manejo adecuado de la misma.

En la histopatología se encontró que los diagnósticos de las biopsias bajo visión colposcópica fueron NIC 2, seguido de NIC 3 y CIS. Lo que nos indica que toda la población del presente estudio cuenta con lesiones preneoplásicas, y ya que el cáncer cervicouterino es una enfermedad silenciosa, que en la mayoría de los casos se vuelve sintomática hasta etapas avanzadas, nuestras pacientes están siendo subdiagnosticadas, quienes al no contar con un tratamiento oportuno, el curso de su pronóstico puede no ser favorable.

En nuestro medio, la edad promedio fue de 36 años, lo cual coincide con la literatura consultada. Es importante resaltar que de acuerdo con la historia natural de la enfermedad, estas pacientes previamente cursaron con una lesión de bajo grado, la cual tiene más probabilidad de ser persistente que transitoria, por lo que sería de gran utilidad implementar estrategias para realizar un buen tamizaje por citología,

para evitar la progresión de esta patología. La edad avanzada también permite acumular mutaciones que pueden conducir a la transformación maligna.

El inicio de la vida sexual a edades tempranas, nos hace pensar en lo adecuado que resulta hacer una detección y tratamiento oportunos, ya que eso tendrá un impacto en la acumulación de contactos sexuales y mayor número de embarazos, convirtiendo a las adolescentes y adultos jóvenes en la población más vulnerable por no contar con condiciones fisiológicas y anatómicas para la vida sexual activa, y por ello también derivan en complicaciones obstétricas.

Por el tipo de población que se atiende en la Secretaría de Salud, se observa que el nivel de escolaridad predominante fue la educación básica y media básica que se relaciona con el bajo conocimiento de la patología y en consecuencia con un diagnóstico tardío, a diferencia de la baja frecuencia de pacientes con niveles de educación universitaria.

En la ocupación, las pacientes dedicadas al hogar y las comerciantes fueron las más afectadas. Lo que nos habla del estrato socioeconómico en el que se encuentran ubicadas, ya que el problema se ve mayormente relacionado con medios bajos y carentes de una buena alimentación, principalmente la falta de vitamina A, C, E y carotenos beta. Por otro lado en caso de no contar con el programa de gratuidad o de seguro popular, las pacientes pueden tener una conducta de desapego al tratamiento e incluso llegar al abandono del mismo.

Con relación al estado civil se observó que las pacientes en unión libre ocuparon el primer lugar con 36.4%, y en segundo las solteras con 31.8%.

El hábito tabáquico se encontró presente en el 31.8%, lo que se asocia con la aparición y progresión de las lesiones por los cambios químicos que se llevan a cabo a nivel local en el cérvix por la presencia de la nicotina y sus metabolitos de desecho, de la misma forma con la mayor exposición al número de cigarrillos fumados al día, a partir de 20, como lo menciona la literatura.

Los anticonceptivos orales se encontraron en uso en el 18.2% de estas pacientes. En la literatura consultada se reporta la asociación del uso de anticonceptivos orales, por un periodo de 5 años y la presencia de VPH y consecuentemente de las lesiones intraepiteliales, debido a que el uso prolongado de hormonales condicionan factores de riesgo en algunas pacientes.

El número de parejas sexuales fue en promedio de 3, con un rango de 7. Aunque el papel del médico no es limitar el número de parejas sexuales, sí puede insistir sobre el uso del preservativo para disminuir las infecciones de transmisión sexual, ya que la posibilidad de adquirir una lesión intraepitelial aumenta al tener múltiples contactos sexuales o si la pareja los ha tenido.

El inicio de la vida sexual a los 13 años como edad mínima y un promedio de 16 años, influye en que la paciente aun no cuenta con protección de la unión

escamocolumnar, debido al incremento de los estrógenos exógenos durante la pubertad que inducen la acumulación de glucógeno en el epitelio escamoso no queratinizado y esto estimula la metaplasia, la cual permanece expuesta a los factores de riesgo. Además de reflejar la ineficacia de los programas de educación sexual en adolescentes.

La edad del primer embarazo con una edad mínima de 14 años y promedio de 19 años, se asocia con a falta de madurez de la zona de transformación cervical, los cambios fisiológicos del embarazo que ocurren a ese nivel y con el traumatismo que ocurre durante el parto. Con relación al número de gestas, de partos y el consecuente traumatismo cervical, la literatura reporta que sí existe una relación significativa como factor de riesgo a partir de 5, mismos que se reportaron en pacientes del presente estudio.

Con respecto al Coeficiente de correlación de Pearson se obtuvo: Citología-Colposcopia $r = - 0.065$; Citología- Histopatología de $r = + 0.0288$ y Colposcopia-Histopatología $r = + 0.86$

Es decir, en la presente investigación no se identificó una correlación significativa con la citología, debido probablemente al tamaño de la población en estudio. Estudios similares reportan correlaciones poco significativas entre la citología – colposcopia y la citología – histopatología; similar a lo obtenido en nuestra población. Se obtuvo una correlación significativa entre la colposcopia y la histopatología, debido a la

confirmación diagnóstica de la lesión y particularmente de IVPH. Por lo tanto, se acepta la hipótesis de investigación en la correlación entre colposcopia – histopatología. No se acepta en la correlación entre citología – colposcopia y citología – histopatología.

V. CONCLUSIONES

La evolución y la progresión de una Lesión Intraepitelial de Bajo Grado a una de Alto grado, es variable e infrecuente, aproximadamente en el 10 a 20% de las mujeres. En cambio, una Lesión Intraepitelial de Alto grado, tiene una probabilidad importante de degenerar en enfermedad cervical invasora si no se diagnostica y trata oportunamente. En nuestro medio se encontró la presencia de Lesiones de Alto grado en el 100% de la población estudiada por histología, por lo que resulta conveniente realizar un seguimiento de estas pacientes; así como estudios posteriores con una mayor casuística.

El objetivo central de la colposcopia es descartar enfermedad cervical invasora. Por ello, se recomienda que en la Secretaría de Salud se haga mayor énfasis en la correcta toma de citología cervicovaginal; evaluar el control de calidad de la interpretación de laminillas, para disminuir sesgos en el diagnóstico. Sería conveniente que el nivel central realice las gestiones necesarias para incrementar el número de las Clínicas de Colposcopia, mejorar su equipamiento y brindar capacitación y/o actualización al personal de dichos servicios.

La educación sexual a la población de mayor riesgo como son las adolescentes y adultos jóvenes, es necesaria en todos los niveles de atención, a fin de retardar el inicio de la vida sexual, disminuir el número de contactos sexuales a los largo de su

vida, utilizar métodos de planificación familiar de barrera, evitar infecciones de transmisión sexual, retardar la edad del primer parto y disminuir el número de ellos.

Finalmente, es recomendable evaluar la condición individual de las pacientes que acuden a las Clínicas de primer nivel, para realizar un mejor tamizaje, que incluya tomar en cuenta los factores para desarrollar lesiones intraepiteliales, y ser referidas a las Clínicas de Colposcopia, con un enfoque de riesgo, a pesar de contar con citologías negativas. Así mismo, dar tratamiento integral al tabaquismo con atención psicológica. Todo ello con el fin de prevenir el cáncer cervicouterino ya que continúa siendo un problema de salud pública.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. www.INEGI.org.mx.
2. Cunningham C, Schorge J, Williams Ginecología, McGraw-Hill 2009. 617-635.
3. Solomon D, Davey D, Kurgan R, et al: The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 287:2114, 2002.
4. Cox JT, Massad LS, Lonky N, et al: ASCCP practice guidelines: Management guidelines for IHC follow-up of cytology read as low grade squamous intraepithelial lesion. J Lower Genital Tract Dis 2000;4:83.
5. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D: for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol 197(4):340, 2007b.
6. Monies MA, Cibas ES, DiNisco SA, Lee KR: Cytologic characteristics of abnormal cells in prior "normal" cervical/vaginal Papanicolaou smears from women with a high-grade squamous intraepithelial lesion. Cancer 1999;87:45.
7. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al: Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. Cancer Causes Control 14:805; 2003.
8. de Villiers EM: Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. Int J Cancer 103:705, 2003.
9. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJ, Van der Brule AJ, et al. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet 2001;358:1782-1783.
10. Fausch SC, Fahey LM, Da Silva DM, Kast WM. Human papillomavirus can escape immune recognition through Langerhans cell phosphoinositide 3-kinase activation J. Immunol 2005;174:7172-8.
11. García-Closas R, Castellsague, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: A review of recent evidence. Int J Cancer 2005; 117:629-37.
12. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissaman L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006;24S3:S1-S10.
13. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H: Classification of papillomaviruses. Virology 2004; 324: 17–27.
14. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. J Clin Virol 2005;32(Suppl 1):S7-15.
15. Reimers LL, Anderson WF, Rosenberg PS, Henson DE, Castle PE. Etiologic Heterogeneity for Cervical Carcinoma by Histopathologic Type, using comparative age-period-cohort models. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(3): 792-799.

16. Moscicki AB. Human papilloma virus, papanicolaou smears, and the college female. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:163-77.
17. Baseman JG, Koustky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S16-24.
18. Molijn A, Kleter B, Quint W, van Doorn L. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl 1):S43-51.
19. Holmgren SC, Patterson NA, Ozbun MA, Lambert PF. The minor capsid protein L2 contributes to two steps in the human papillomavirus type 31 life cycle. *J Virol* 2005;79:3938-48.
20. Rivera R, Delgado J, Pinel V, Barrero R, Larraín A. Mecanismo de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:135-40.
21. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S4-S7.
22. Lizano M, De la Cruz-Hernández E, Carrillo_García A, García_Carranca A, Duenas Gonzalez A, Hernandez DM, Mohar A. Distribution of HPV-16 and -18 intratypic variants in normal cytology, intraepithelial lesions and cervical cancer in a Mexican population. *Gynecol Oncol* 2006; 102:230-235.
23. Huh WK. Human Papillomavirus Infection: A concise review of natural history. *Obstetrics and Gynecology* 2009; 114:139-143.
24. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews*, 2007; vol.7: 11-22.
25. Stanley M. HPV: a master at avoiding the host defenses. *HPV Today* 2007; 11:1-16.
26. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7:79–89.
27. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005; 32S: S25-S33.
28. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008; 168:123–137.
29. Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337(1): 76-84.
30. Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high - grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121(3):621-32.
31. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007; 7: 79-89.
32. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer, *Vaccine* 2006; 24S3: S3/42-S3/51.

33. American College of Obstetricians and Gynecologist. Cervical Cytology Screening. ACOG practice bulletin, no 109. *Obstet Gynecol.* 2009;114: 1409-1420.
34. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infection and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26S: k1-k16.
35. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. Nomenclature Committee. International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2011.
36. Walker P, Dexeus S, De Palo G, et al. Nomenclature Committee of the IFCPC. International Terminology of Colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2003;101: 175-177.
37. Medeiros LR, Dornelles D, da Rosa MI, Bozzetti MC, Ruviano R, *Int J Gynecol Cancer* 2009;19: 1166-1176.
38. Burchell AJ, Winer RL, de Sanjose S, Franco EL. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S52-61.
39. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H: Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Collaboration* 1:1, 2006.
40. Brinkman JA, Hughes SH, Stone P, Caffrey AS, Muderspach LI, Roman LD, Weber JS, Kast WM. Therapeutic vaccination for HPV induced cervical cancers. *Dis Markers* 2007; 23: 337-352.
41. Mao C, Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D et al. Efficacy of human papillomavirus-16 Vaccine to Prevent Cervical Intraepithelial Neoplasia. A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 18-27.
42. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271.

ANEXOS

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Control	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa, discontinua	Años cumplidos
Escolaridad	Control	Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier otro centro de enseñanza	Cualitativa, ordinal	Analfabeta, primaria, secundaria, bachillerato, licenciatura, posgrado
Ocupación	Control	Tarea o función que desempeña en la sociedad	Cualitativa, ordinal	Actividad específica
Estado civil	Control	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia	Cualitativa, ordinal	Soltera, Casada, Unión libre, Divorciada, Viuda
Inicio de vida sexual	Control	Edad de la primera relación sexual	Cuantitativa, discontinua	Años cumplidos
Gestas	Control	Embarazos que hasta el momento ha cursado	Cuantitativa, discontinua	1-15
Partos	Control	Proceso mediante el cual el producto de la concepción y sus anexos son expulsados del organismo materno a través de las vías genitales	Cuantitativa, discontinua	1-15
Cesáreas	Control	Evento obstétrico en el cual el producto de la concepción es extraído por vía abdominal	Cuantitativa, discontinua	1-15
Abortos	Control	Expulsión del producto de la gestación antes de las primeras 20 semanas o con peso menor de 500 g	Cuantitativa, discontinua	1-15
Edad del primer embarazo	Control	Años cumplidos en la primera gestación	Cuantitativa, discontinua	1-40
Número de parejas sexuales	Control	Personas con las cuales se ha tenido coito	Cuantitativa, discontinua	1-15
Anticonceptivos hormonales orales	Control	Medicamento hormonal que se utiliza para impedir el embarazo	Cualitativa, nominal	Sí, no
Hábito tabáquico	Control	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas	Cualitativa, nominal	Sí, no
Citología inicial	Dependiente	Estudio de las células exfoliadas de la unión escamocolumnar	Cualitativa, nominal	Diagnóstico específico
Diagnóstico colposcópico	Dependiente	Resultado del estudio del cuello uterino bajo microscopía	Cualitativa, nominal	Diagnóstico específico
Diagnóstico histológico	Independiente	Estudio microscópico de una muestra del cuello uterino	Cualitativa, nominal	Diagnóstico específico
Infección por VPH	Dependiente	Confirmación de la presencia de VPH en el cuello uterino	Cualitativa, nominal	Sí, no

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número progresivo	Fecha	Nombre
Expediente	Edad	Escolaridad
Ocupación	Estado Civil	Tabaquismo
Inicio de Vida Sexual	Número de Parejas sexuales	Gestas
Partos	Cesáreas	Abortos
Edad del primer embarazo	Uso de anticonceptivos orales	Citología
Colposcopia	Histología	Infección por VPH