



Gobierno de la  
Ciudad de México  
Ciudad Innovadora y de Derechos



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

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

**“ASOCIACIÓN DIAGNÓSTICA CITO-COLPO-HISTOPATOLÓGICA DE LA  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL, DEL HOSPITAL GENERAL DR.  
ENRIQUE CABRERA PERIODO CORRESPONDIENTE 2017-2018”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTADO POR  
DR PEREZ VASQUEZ JESUS.**

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

**DIRECTOR(ES)DE TESIS**

**DR. JESUS RAYMUNDO GONZALEZ DELMOTTE.**

**DRA ANYEL ANGELICA GARCIA CANALES.**

**CIUDAD DE MÉXICO - 2020 -**



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.





Gobierno de la  
Ciudad de México  
Ciudad Innovadora y de Derechos



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

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCION DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

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

**“ASOCIACIÓN DIAGNÓSTICA CITO-COLPO-HISTOPATOLÓGICA DE LA  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL, DEL HOSPITAL GENERAL DR.  
ENRIQUE CABRERA PERIODO CORRESPONDIENTE 2017-2018”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA**

**PRESENTADO POR  
DR PEREZ VASQUEZ JESUS.**

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

**DIRECTOR(ES)DE TESIS**

**DR. JESUS RAYMUNDO GONZALEZ DELMOTTE.**

**DRA ANYEL ANGELICA GARCIA CANALES.**

**"ASOCIACIÓN DIAGNÓSTICA CITO-COLPO-HISTOPATOLÓGICA DE LA  
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL, DEL HOSPITAL GENERAL DR.  
ENRIQUE CABRERA PERIODO CORRESPONDIENTE 2017-2018"**

**DR PEREZ VASQUEZ JESUS.**

**VO. BO.**

**DR. JUAN CARLOS DE LA CERDA ÁNGELES.**



---

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

**VO. BO.**

**DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO.**



---

**DIRECTORA DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN.  
SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN  
Y ACTUALIZACIÓN MÉDICA E  
INVESTIGACIÓN

VO. BO.

DR EMILIO EXAIRE MURAD.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Emilio Exaire Murad', is written over a horizontal line. The signature is fluid and cursive, with a large loop at the beginning and a long, sweeping tail.

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL ENRIQUE  
CABRERA.

## DEDICATORIA

A mis padres por ser los pilares necesarios para mi desarrollo como persona, fueron capaces de apoyarme en los momentos que más necesitaba, ese apoyo incondicional y por sus consejos para seguir adelante.

A mi familia la cual me apoyaron desde inicio de mi carrera, siendo ejemplos a seguir.

Otra parte importante fueron mis maestros, la cual otorgaron, los consejos, enseñanzas y experiencias durante mi desarrollo como Médico especialista.

## INDICE

I.	Resumen	
II.	Introducción	1
III.	Material y métodos.	43
IV.	Resultados.	50
V.	Discusión.	68
VI.	Conclusiones.	70
VII.	Recomendaciones	72
VIII.	Referencias bibliográficas.	73

## RESUMEN Y PALABRAS CLAVES:

El Cáncer Cérvicouterino se ha convertido en el ejemplo más claro de los padecimientos prevenibles, siendo evidente que las modificaciones en los factores implicados, lo convertirían en el primer cáncer que desaparecería de la faz de la tierra. Globocan 2012, en México reporta a nivel global dentro de las patologías oncológicas una incidencia de 13,960 casos, ocupando el segundo lugar solo detrás del cáncer de mama, en cuanto a mortalidad hubo 4 749 casos ocupado el segundo lugar, la prevalencia a un año fue de 11 168 casos.

Sin duda el cáncer Cérvicouterino es una epidemia favorecida por nuestra forma y condiciones de vida modernas. También es una tragedia social y de consecuencia nocivas al desarrollo humano y económico de un país como el nuestro, que hasta ahora ha tenido una respuesta insuficiente.

**Metodología:** Se realizó una investigación clínica, observacional, descriptiva, analítica, correlacional y retrospectiva, con el objetivo de obtener la asociación diagnóstica citológica, colposcópica e histológica de las lesiones intraepiteliales, se realizó un censo de pacientes que acudieron a clínica de displasias con envío de muestras al servicio de Anatomía Patológica del hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosío en el periodo correspondiente a 2017-2018 y variables de riesgo.

**Objetivo:** Demostrar que el diagnóstico de las lesiones preinvasoras del cérvix, debe ser realizada de forma multidisciplinaria e integral por los servicios de

Colposcopia y Anatomía Patológica para una precisión diagnóstica absoluta que repercuta en el tratamiento oportuno de las pacientes.

**Resultados:** Con respecto a los resultados obtenidos se encontró una asociación diagnóstica entre el diagnóstico de envío y el detectado por Colposcopia y confirmado histológicamente, la muestra fue 150 pacientes de los cuales se excluyeron 27 pacientes, por no cumplir criterios requeridos, quedando nuestra muestra con 123 pacientes, la asociación diagnóstica de nuestro estudio fue citología cérvico vaginal de 46.3% con respecto a diagnóstico de envío el resto 33.7 no asociado y por estudio de colposcopia fue de 78.04% asociado a los tipos de neoplasias intraepitelial con respecto a estándar de Oro estudio histopatológico un rango error reportado de 21.9%.

Estos resultados no muestran ser discrepantes en comparación con otros estudios, El estudio Cito-Colpo-Histológico juntos como procedimiento diagnóstico son una combinación exitosa y apropiada para el diagnóstico de NIC, Reiterando la importancia del seguimiento de los estudios que en un principio no se correlacionaron, ya que representan una población de riesgo.

**Palabras claves:** Neoplasia intraepitelial, Cáncer Cervicouterino, pruebas diagnósticas, asociación diagnostica.

## INTRODUCCIÓN.

### MARCO DE REFERENCIA

#### CÁNCER CÉRVICO UTERINO

El cáncer Cérvicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución. éstas pueden suceder en etapas de displasia leve, moderada o severa, y pueden evolucionar a cáncer in situ y/o invasor cuando la lesión traspasa la membrana basal.

El cáncer Cérvicouterino (CaCu) es la primera causa de muerte por malignidad en mujeres y la segunda causa de neoplasia maligna en el mundo; en México, en el 2003, fue primer lugar en incidencia con 24,094 casos nuevos (43 casos por cada 100,000 mujeres); representa el 23.5% de los tumores malignos en las mujeres, siendo de éstos 38.3% invasores y 61.7% carcinomas in situ, notificándose 4,326 defunciones para una tasa de 8.7 por cada 100,000 mujeres. la evidencia señala que 98% de estas neoplasias son ocasionadas por IVPH (infección por virus del papiloma humano); de los 100 genotipos, 20 infectan el cérvix uterino, siendo los de mayor riesgo el 16 y el 18, que se presentan casi en el 80% de los casos de cáncer Cérvicouterino. <sup>(1)</sup>

El CaCu es un problema de salud pública y es el segundo cáncer ginecológico más frecuente en México (34.2%); representa la principal causa de muerte por cáncer de la mujer, frecuente en una edad de entre 30 y 40 año

s. cada hora <sup>10</sup>fallecen dos mujeres por esta causa. de los 19,506 nuevos casos que surgen mundialmente cada año (1998), 80% corresponden a países en vías de desarrollo. Las tasas de incidencia más altas se presentan en africanos, latinoamericanos y en algunos asiáticos; las más bajas en el norte de Europa, estados unidos y medio oriente. las estadísticas mundiales, en el año 2002, muestran una tasa de incidencia en estados unidos de 9.4 y en México de 33.4 (Oaxaca 40 casos) por cada 100 mil habitantes (1,449 casos). En México, la incidencia del CaCu según el RHNM (registro histopatológico de neoplasias malignas) nos reporta que en el año 2001 hubo 9,456 nuevos casos (38.4 reg/hab), según el grupo etario: de 15 a 44 años, 45 a 64 años y más de 65 años como el primer lugar (8,298 casos, 32.6 reg/hab), el segundo lugar (5,139 casos, 12.8 reg/hab) y tercer lugar (951 casos 35.8 reg/hab). la tasa de mortalidad en estados unidos es de 3.9 y en México 23.8 muertes por 100 mil habitantes

Las lesiones precursoras (Neoplasia intraepitelial cervical) se presentan 10 a 15 años antes de la máxima frecuencia del cáncer invasor, de ahí la importancia de identificar las anormalidades preinvasora que progresarán a cáncer, el 5-15% de las displasias graves lo hará en tres años y el 1% de las displasias leves. La detección de las lesiones pre malignas es por citología cervical con un porcentaje de falsos negativos entre 5-8%; la sociedad americana de Colposcopia y patología cervical considera un 70% de falsos negativos por deficiencia de células en la toma.

---

10

El CaCu es un problema de salud para todas las mujeres, su incidencia mundial anual para el año 2008 fue de 530mil 232, el índice de mortalidad anual fue de 275 mil 8 casos (1) . Es la causa más común de cáncer en mujeres en todo el mundo; 80% de los casos ocurren en países en desarrollo, en donde el CaCu es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres (2).

En México, en las mujeres el 13. 0% de las defunciones corresponden a cáncer cérvicouterino y 15% a cáncer de mama (3). La sustancial disminución en la incidencia y mortalidad del cáncer cérvicouterino en países desarrollados, es el resultado de exámenes de búsqueda efectivos.

La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH), se observa como el factor más importante que contribuye al desarrollo de CaCu (2)

La prevalencia de VPH en países con una gran incidencia de cáncer cérvicouterino, es de 10 a 20% mientras que la prevalencia en países con baja incidencia es de 5 a 10% (4).

Entre las estrategias implementadas a nivel mundial para la prevención y diagnóstico temprano en la población en riesgo, que disminuye los índices de mortalidad por esta neoplasia, se encuentra principalmente el examen citológico cervical.

En nuestro país las diferencias en la atención médica de este problema y sus consecuencias e impacto en la salud, se ven reflejados en las estadísticas de años de vida perdidos por muerte prematura y pérdida en la calidad de vida por

discapacidad, por lo que se justifica llevar a cabo acciones específicas y sistematizadas para el diagnóstico y la referencia oportuna, contribuyendo a mejorar la vida quienes padecen esta patología.

El CaCu es el segundo carcinoma más común en mujeres latinoamericanas y la segunda causa de muerte. En México, en la década pasada, se registraron 48,761 defunciones por una causa, la infección por virus del papiloma humano es la causa de la aparición de CaCu, ya que se ha identificado en 99.7% de los carcinomas cervicales.

#### DEFINICIÓN.

El CaCu es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta, inicialmente, a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, estas pueden suceder en etapas de neoplasia intraepitelial cervical grado I (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) grado II o III, (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) y pueden evolucionar a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) y/o cáncer invasor cuando la lesión traspasa la membrana basal. (52)

## PREVENCIÓN PRIMARIA.

Todos los países deben de tener estrategias documentadas para la prevención del cáncer cérvicouterino, que incluyan la educación pública basada en los programas de extensión.

La evidencia demuestra que el inicio de las relaciones sexuales a edad temprana, es un factor que aumenta el riesgo de cáncer cérvicouterino (CaCu) otros factores de riesgo asociados son: tener antecedentes de múltiples parejas sexuales y enfermedades de transmisión sexual, es necesario ofrecer educación para el cuidado de la salud sexual. (5)

Se deben de promover acciones de detección oportuna realizado el tamizaje a mujeres con antecedentes de vida sexual.

El 70% de los casos de cáncer cérvicouterino están relacionados con los tipos de VPH 16 y 18 y alrededor del 90% de las verrugas ano-genitales se deben a los tipos 6 y 11.

## PREVENCIÓN PRIMARIA (6,7,8)

la prevención primaria se enfoca en: promoción de la salud, educar y sensibilizar a la población para iniciar vida sexual a edades tardías. sensibilizar a la población en general y en particular a la población adolescente para la utilización del condón y evitar prácticas sexuales de riesgo. Promover entre la población en general las relaciones sexuales responsables y con fidelidad. Promover la ingesta

de alimentos saludables, ricos en antioxidantes. Promover la reducción del tabaquismo en la población.

#### PREVENCIÓN SECUNDARIA (6,7,8)

Se basa en la detección temprana y tratamiento oportuno de las lesiones pre malignas de cérvix, la detección temprana se realiza a través de la toma de citología cervical o inspección visual con ácido acético, cuando el resultado sea anormal o positivo se deberá referir a la mujer a la clínica de Colposcopia en donde se confirmará el diagnóstico mediante Colposcopia y toma de biopsia dirigida; y de acuerdo con el resultado histopatológico será tratada en la clínica o referida al centro oncológico.

Es importante resaltar que en caso de que la mujer refiera que su pareja presenta verrugas en genitales, se le recomiende que hombre acuda a la unidad médica para su revisión el tratamiento oportuno de las lesiones intraepiteliales y prevenir el desarrollo de cáncer invasor

El personal de salud promoverá la detección temprana mediante la orientación consejería y la toma de citología cervical o inspección visual con ácido acético a toda la población femenina que tenga de 25 a 54 años de edad y a aquellas que no están en ese grupo, pero que hayan iniciado vida sexual y sobre todo a aquellas que nunca en la vida sexual se hayan realizado un test de detección temprana o el ultimo haya sido hace más de 5 años.

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones más frecuentes de transmisión sexual en la actualidad. se ha demostrado que hasta el 80% de las mujeres sexualmente activas están infectadas por este virus en algún momento de sus vidas. en numerosos estudios se ha demostrado el vínculo de los VPH de alto riesgo con cáncer de cervical.

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El VPH, pertenece a la familia papillomaviridae estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza, infectan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos. la partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: I1 en mayor proporción y I2, el VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses. <sup>(9)</sup>

## EL GENOMA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El genoma del VPH consiste de una molécula de ADN circular de doble cadena, aproximadamente de 8 kb. se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas y la región que corresponde a las proteínas tardías. se

conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7, y dos tardíos: L1 y L2. los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. por otro lado, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral. <sup>(10)</sup>  
(fig. I)

## PRINCIPALES PROTEÍNAS DEL VPH

### La proteína E6

El gen E6, proteína tiene un potencial oncogénico débil en algunas líneas celulares y coopera con E7 para la plena capacidad transformante e inmortalizante. esto le confiere varias funciones que alteran el ambiente celular, como por ejemplo el bloqueo de la apoptosis mediante la degradación de p53 incremento de la vida celular por la sobre activación de la telomerasa, en consecuencia, E6 inhibe la capacidad de p53 para activar o reprimir la transcripción de sus genes blanco. E6 puede superar la apoptosis dependiente e independiente de p53, una proteína proapoptótica que se expresa en altos niveles en las capas superiores del epitelio en diferenciación. el incremento de p53, que se daría por la proliferación inducida por el VPH, así como la consecuente inducción de apoptosis, probablemente mataría a una célula infectada por VPH antes de que la replicación de éste ocurriera, por tanto, la

modulación de los niveles de p53 por parte de E6 es importante para una infección productiva. <sup>(11)</sup>

#### La proteína E7

El gen E7, codifica para una proteína de aproximadamente 100 aminoácidos con un peso molecular de 10 kda. E7 tiene la mayor capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares supresoras de tumores de la familia PRB, que a su vez interactúan con factores de transcripción de la familia E2f. la familia PRB controla la replicación celular, la unión de E7 a la forma activa de PRB conduce a la liberación de los factores de transcripción E2f independientemente de la presencia de factores de crecimiento externos, lo que promueve el progreso de la fase S del ciclo celular y por tanto la replicación celular. <sup>(12)</sup>

#### La proteína E5

La función principal de la proteína E5 es sobre regular la actividad de los receptores de factores de crecimiento, como el del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). <sup>(14)</sup>

#### La proteína E1

Participa en la replicación del ADN viral, estas funciones de ATPasa y de helicasa hacen de esta proteína viral la única con actividad enzimática. <sup>(15)</sup>

## La proteína E2

Esta proteína es responsable de regular la transcripción y la replicación del ADN viral. También tienen una función anti proliferativa, pues puede reprimir el crecimiento e inducir apoptosis, en parte mediante la represión de la transcripción de E6 y E7, así como por el consecuente aumento de p53. <sup>(16)</sup>

La proteína E4 puede expresarse junto con E1 y E2 durante la infección. el hecho de que ambas proteínas, E2 y E4, pueden inhibir el ciclo celular, sugiere que cooperan durante el ciclo viral. <sup>(16)</sup>

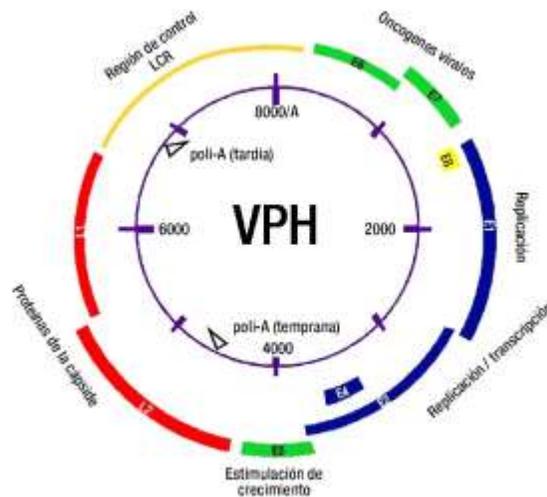


Figura I. Genoma del VPH. (López et al., 2006)

## EL CICLO VIRAL DE VPH

### INFECCIÓN Y DESENSAMBLE DEL VIRIÓN

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una microlesión en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o micro trauma, la presencia de lesiones cervicales facilitan la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina, el desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del ADN viral al núcleo de esta. <sup>(19)</sup>

La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S. <sup>(20)</sup>

### FASE PROLIFERATIVA

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. estas proteínas retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular. <sup>(20)</sup>

## AMPLIFICACIÓN DEL GENOMA Y SÍNTESIS DE LOS VIRIONES

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VPH deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica, esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2, para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamblaje de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este. El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas. <sup>(21)</sup>

## PREVALENCIA, REGRESIÓN Y PERSISTENCIA DE INFECCIÓN POR VPH

La prevalencia de infección por VPH 16, alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%, más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Además, la incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que aquella con tipos virales no oncogénicos.

La mayoría de las lesiones leves o moderadas revierten espontáneamente en individuos inmunocompetentes. se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH, sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1), después, solo el 20 al 40% de éstas, progresarán a neoplasia intraepitelial cervical de mayor grado (NIC 2); esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o 10% de ellas desarrollarán una NIC 3, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses. sin embargo, en aquellas mujeres con un compromiso inmunológico ya sea heredado o inducido farmacológicamente, presentará una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. <sup>(22)</sup>

La prevalencia del VPH, principalmente de los tipos virales asociados a cáncer, alcanza su máximo pico en mujeres jóvenes (< 25 años) lo cual tiene relación con el inicio de las relaciones sexuales, en varios países se ha observado un segundo pico de prevalencia alrededor de los 50-55 años, el cual alcanza niveles casi tan altos como los que se observan en mujeres jóvenes, este segundo pico de prevalencia en el caso de Costa Rica se caracteriza por presentar un aumento en tipos de VPH de bajo riesgo y tipos no caracterizados, a pesar de que los tipos de alto riesgo también aumentan. <sup>(23)</sup>. Es claro que el primer pico de prevalencia se asocia con el inicio de la actividad sexual, la reducción subsecuente en la

prevalencia se ha interpretado como el resultado del control inmunológico a través de la inmunidad mediada por células, así como la reducción en la exposición a nuevos tipos de VPH.

Sin embargo, no se tiene claro la causa del aumento en la prevalencia en mujeres mayores. En diferentes épocas están expuestas a diferentes factores de riesgo, los cuales están determinados por cambios culturales, tecnológicos y en las políticas de salud entre otros. <sup>(24)</sup>

Una segunda explicación es que después del control inmunológico inicial de las infecciones, el envejecimiento del sistema inmune pueda ser responsable de la reactivación de infecciones latentes.

Esto se ha observado en pacientes con SIDA u otros pacientes inmunocomprometidos donde las infecciones por VPH son más frecuentes. Una tercera explicación para la adquisición de nuevas infecciones es la exposición a nuevos virus a través de contacto con nuevos compañeros sexuales o exposición a nuevos virus a través del compañero de varios años, finalmente, es posible que la atrofia del epitelio cervical que se presenta al disminuir los niveles de estrógenos haga más detectable las infecciones por VPH, puesto que es conocido que la atrofia se asocia con adelgazamiento del epitelio cervical con exposición de las capas más profundas del epitelio, que es donde residen las infecciones por VPH. Se desconoce si la atrofia y el adelgazamiento del epitelio cervical también se asocia con un aumento en la transmisión de la infección. <sup>(25)</sup>

## MECANISMOS DE ONCOGÉNESIS DEL VPH. (Figura II).

El VPH infecta las células basales del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas, las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y RB dirigen a la célula infectada a una “muerte celular programada” por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección, los tipos de VPH, se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular, los genes E6 y E7, transcriben un producto cuya traducción resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales, por esto E6 y E7 deben considerarse, a todos los efectos, oncogenes virales. El proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7, no tendría mayor problema si no resultase en una inmortalización celular. como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve

imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y, además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico. (26)

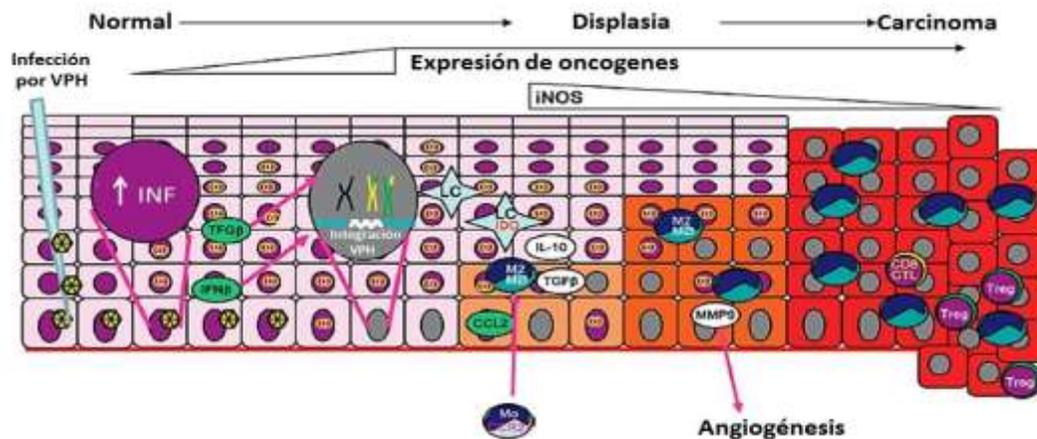


Figura.II mecanismo de oncogénesis por VPH.

## TAMIZAJE

Se ha demostrado que para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer cérvicouterino, es necesario contar con un programa efectivo de prevención y detección oportuna que incorpore un sistema de recordatorio y vigilancia que cubra el 80% de la población en riesgo.

Se encuentra evidencia en muchos estudios observacionales, que el tamizaje con citología cervical reduce la incidencia y la mortalidad de CaCu.

La prueba de tamizaje de elección para CaCu es la citología cervical de base líquida, resulta una muestra más completa sin células dañadas o cubiertas por sangre, moco o células inflamatorias, además que esa misma muestra puede ser utilizada para otras pruebas auxiliares como detección de VPH y clamidia.

La edad óptima para iniciar el tamizaje es desconocida y esto se documenta con la historia natural de la infección del VPH y el cáncer cervical, que por lo tanto sugiere realizar el tamizaje de una forma confiable, dentro de los tres años después de la primera relación sexual o hasta los 21 años, cualquiera que ocurra primero. se realiza anualmente hasta que se acumulen tres pruebas negativas técnicamente satisfactorias; posteriormente se recomienda cada dos o tres años.

De acuerdo con la historia natural del CaCu, la edad promedio en la que se detectan las lesiones es: lesión de bajo grado (NIC 1), de 20 a 30 años, la lesión de alto grado (NIC 2) y (NIC 3) de 35 a 45 años con relación a la detección de casos positivos, el cáncer in situ es más frecuente entre los 40 a 45 años, el cáncer microinvasor entre los 45 a 50 años, y el invasor de los 50 años en adelante.

## ESTUDIO DE LA CITOLOGÍA CERVICAL.

### INDICADO.

- 1.-Inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años.
- 2.-Infección por VPH.
- 3.-Mujer de 25 a 64 años.
- 4.-Múltiples parejas sexuales del hombre y de la mujer.
- 5.-Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.
- 6.-Tabaquismo
- 7.-Desnutrición.
- 8.-Deficiencia de antioxidantes.
- 9.-Pacientes con inmunodeficiencias.
- 10.-Nunca haberse realizado el estudio citológico cervical.

La única contraindicación en la toma de citología cervical es la presencia de sangrado menstrual.

La toma de muestra para citología cervical no es solo una rutina instrumentada, sino un procedimiento sistematizado y guiado clínicamente para obtener la información y material suficiente para que el citotecnólogo, citólogo o patólogo, realicen un diagnóstico preciso.

La toma de muestra de Papanicolaou, es el inicio de una serie de pasos en un proceso de detección, si o se realiza de acuerdo a la técnica descrita, se obtienen interpretaciones erróneas como pueden ser falsas positivas, falsas negativa o deficiente que impidan emitir un resultado.

#### MUESTRA ADECUADA.

Hoja de solicitud de reporte y solicitud de resultados bien requisitada.

Hoja de datos clínicos.

Muestra parcialmente obscurecida por sangre, inflamación, áreas gruesas, pobre fijación, artefacto de desecación, contaminantes que imposibilitan ver el 50<sup>a</sup> 70% de las células epiteliales.

Ausencia de células endocervicales y de la zona de transformación.

#### MUESTRA NO ADECUADA.

Falta de información de la paciente, laminilla que este fragmentada y no puede ser reparada.

Escasas o insuficientes células epiteliales escamosas, cubriendo menos del 10% de la superficie de la laminilla.

Sangre, células características de inflamación, muestra gruesa en la laminilla, pobre fijación, secado al aire sin fijar, artefactos, contaminantes en 75% o más de las células epiteliales.

Sin embargo, si se detectan células anormales, las muestras nunca deberán clasificarse como inadecuadas, debiendo ser consideradas satisfactoriamente, pero limitadas. <sup>(27)</sup>

Existe evidencia limitada para determinar los beneficios de continuar el tamizaje en mujeres mayores de 65 años y se concluye, que los daños potenciales al realizar el tamizaje exceden los beneficios entre las mujeres de edad avanzada, quienes han tenido resultados normales previamente y en quienes por el contrario no ha tenido riesgo alto de padecer cáncer cervical.

La citología cervical ya no está indicada en mujeres con edad mayor o igual de 70 años, con antecedentes de tamizaje regular en un periodo de 10 años y con los tres últimos reportes negativos o en mujeres que no tienen un riesgo incrementado de padecer CaCu.

La evidencia de la citología de base líquida comparada contra citología cervical tradicional, tiene mayor sensibilidad para identificar lesiones intraepiteliales escamosas y glandulares, con evidencia en un estudio de metanálisis que informa una sensibilidad del 80% para citología de base líquida y un 72% para las pruebas de citología convencional.

Ciertos factores de riesgo se han asociado con la neoplasia intraepitelial cervical en estudios observacionales; mujeres con alguno de los siguientes factores de riesgo pueden requerir realizarse la citología cervical más frecuentemente:

- 1.- Mujeres quienes están infectadas de VIH,
- 2.- Mujeres quienes están inmunocomprometidas.
- 3.-Mujeres quienes tuvieron exposición al Dietil-estilbestrol en útero.
- 4.-Mujeres tratadas previamente por NIC 2, NIC 3 o Cáncer.

Mujeres tratadas en el pasado por NIC 2, NIC 3, Cáncer siguen estado en riesgo por persistencia de la enfermedad o recurrencia por lo menos 20 años después del tratamiento y después del pos tratamiento de vigilancia, y deben de continuar con el tamizaje anual por lo menos por lo menos durante 20 años.

Debido a la alta prevalencia de los tipos del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo en mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, alto grado y carcinoma, no está indicada la prueba de ADN del VPH.

La prueba de ADN del VPH es recomendada en mujeres de 30 años o más con células escamosas y/o glandulares atípicas de significado incierto (ASCUS y AGUS) y debe ser usada, solamente como complemento de la citología cervical, para reducir su tasa de falsos positivos e incrementar el valor predictivo negativo de la prueba.

En mujeres que se sometieron a histerectomía total no relacionada con cáncer cérvico uterino, puede discontinuarse la toma de citología cervical. Histerectomía subtotal, deberán continuar con la citología de acuerdo a lo recomendado en la guía.

Mujeres embarazadas sin antecedentes de citología previas, se sugiere realizar la citología igual que en las mujeres no embarazadas. (27)

#### PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DE CA CU.

Dado que diversos estudios avalan la prevalencia del VPH en cánceres invasores del cuello uterino hasta en 99.8 %, la detección de la infección se torna como una acción de tamizaje prioritaria.

En el programa de CaCu se implementó la toma de muestra del VPH para reforzar al plan de acción de CaCu 2007-2012 iniciando esta acción en el 2008; instalando 12 laboratorios de biología molecular localizados en: Campeche, Puebla, Distrito Federal, Guerrero, Veracruz, Oaxaca, Nuevo León, Sinaloa, Michoacán, Estado de México, Guanajuato y Jalisco.<sup>(3)</sup>

Debido a la gran importancia de tamizar es imprescindible dar seguimiento y tratar a las pacientes con personal de salud competente y capacitado, para brindar atención a este grupo blanco, se cuenta con clínicas de colposcopia en las 32 entidades federativas.

Para la confirmación diagnóstica y correcta instauración del tratamiento es indispensable que la colposcopia tome muestras de biopsia de las lesiones positivas <sup>(3)</sup>

#### FISIOPATOLOGIA DEL CACU.

La neoplasia intraepitelial cervical, (NIC 1), son manifestaciones transitorias de la infección por VPH productiva. se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. este se diferencia y madura, mostrando anormalidades menores de la célula; la zona de transformación del cuello uterino, que es la unión entre el epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix, es un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia.

Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a NIC 2 o NIC 3, estas lesiones se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en los tercios central y superior la lesión. el CaCu de células escamosas es el más común, mientras que el 10 % de los casos son de origen glandular, es decir adenocarcinoma. cerca del 50% de las mujeres con adenocarcinoma in situ (AIS) tienen también NIC y es a menudo encontrado en pacientes que han sido operados por carcinoma escamoso. el adenocarcinoma invasor puede ser puro

o mezclado con carcinoma de células escamosas, con lo que se denomina Carcinoma Adenoescamoso. <sup>(29)</sup>

## LESIONES INFLAMATORIAS DE CÉRVIX (CERVICITIS).

La cervicitis es un proceso inflamatorio del cuello uterino, principalmente de causa infecciosa, que tiene su origen en procesos infecciosos primarios o secundarios del tracto urogenital inferior y en ocasiones a partir de portadores asintomáticos. es una enfermedad de transmisión sexual y su prevalencia es paralela a la prevalencia global de las enfermedades de transmisión sexual. <sup>(30)</sup>

La cervicitis puede ser aguda o crónica, siendo ésta mucho más frecuente y los agentes patológicos causantes más frecuentes son: Chlamydia Trachomatis, trichomonas vaginalis, Neisseria Gonorrhoeae (gonococo), virus herpes simple, virus del papiloma humano.

La literatura que estudia la relación entre la cervicitis, la vaginosis bacteriana y el virus del papiloma humano (VPH) es consistente; los estudios longitudinales han demostrado una mayor asociación de VPH prevalente e incidente en mujeres con diagnóstico de cervicitis y vaginosis bacteriana. <sup>(21)</sup>

Otros estudios demostraron que la severidad de la displasia intraepitelial estaba significativamente asociada al aumento de la diversidad microbiana vaginal. <sup>(33)</sup>

Por otro lado, Mirzaie y colaboradores en 2014 documentan que la tasa de infección por VPH en los casos de cervicitis crónica fue 98,7% <sup>(34)</sup>

La cervicitis aguda asociada a la infección por VPH se caracteriza por la infiltración de polimorfonucleares bajo el epitelio de superficie y rodeando las hendiduras glanduliformes, acompañada de dilatación y congestión de los vasos sanguíneos; mientras que la cervicitis crónica se traduce en una marcada infiltración linfoplasmocitaria, acompañada de una proliferación, marcada del tejido conectivo que puede conducir a una hipertrofia adenomatosa. <sup>(30)</sup>

La cervicitis suele ser asintomática en su mayoría, cuando se manifiestan clínicamente lo suelen hacer en forma de leucorrea más o menos abundante, y con el aspecto típico del germen causante de la infección; las formas crónicas suelen ser causantes de coitorragias. <sup>(30)</sup>

A la exploración clínica, mediante colposcopia, se evidencia la presencia de un cuello uterino edematoso, con secreción patológica y muchas veces friable al mínimo roce, que ocasiona una hemorragia difusa en toda la superficie cervical o en el endocervix y para realizar el diagnóstico microbiológico exacto, se requerirá, de un estudio específico del agente causante, ya sea por cultivo del agente etiológico o bien mediante la realización de técnicas moleculares que permiten detectar el DNA específico del patógeno (PCR). <sup>(30)</sup>

Por lo tanto, el abordaje clínico ante el diagnóstico de cervicitis crónica incluye la citología, la colposcopia y la toma de biopsia, para poder controlar y dar un tratamiento adecuado a las lesiones inflamatorias de cérvix para así evitar la evolución a NIC 1. <sup>(35)</sup>

## LESIONES PREMALIGNAS DE CACU.

El CaCu se puede desarrollar a partir de cualquiera de los tejidos que componen el mismo, fundamentalmente a partir de los epitelios de revestimiento: epitelio pavimentoso poliestratificado del exocérvix (carcinomas epidermoides) o epitelio glandular del endocérvix (adenocarcinomas). van a estar precedidos por una fase generalmente larga en el tiempo de enfermedades preinvasoras. El término displasia de cuello uterino se introdujo a finales de los años 50 para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma in situ (células carcinomatosas en todo el espesor del epitelio sin interrumpir la membrana basal). <sup>(36)</sup>

Para clasificar las lesiones premalignas, Richart, en 1973, propuso el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para explicar el espectro de daño tisular, estableciendo tres grados de afectación: NIC 1 o displasia leve, NIC 2 o displasia moderada y NIC 3 o displasia grave/carcinoma in situ. <sup>(37)</sup>

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE NIC POR CITOLOGÍA. (figura III)

La citología se ocupa de la interpretación morfológica de las células obtenidas por exfoliación o por otro método; se subdivide en dos grandes ramas, la citología exfoliativa/abrasiva en las cuales se desprenden esporádicamente en una cavidad o con el uso de espátula, cepillos y lavados con el espejo de desprender células de los diferentes órganos y la punción aspiración con aguja fina en el cual

se obtiene material de órganos superficiales y profundos con agujas delgadas de 0.4-0.7mm, en forma directa o bajo guía ecográfica y por tomografía axial computada.<sup>(53)</sup>

La NIC puede detectarse por examen microscópico de las células cervicales en un frotis teñido por la técnica de Papanicolaou. en estas preparaciones citológicas, se evalúan los cambios de cada célula para el diagnóstico y la clasificación de NIC, en cambio, el examen histológico de los tejidos permite examinar otras características. evaluar citológicamente la NIC basándose en los cambios nucleares y citoplasmáticos suele ser muy difícil, lo que dificulta el diagnóstico preciso y confiable, solo realizable correctamente por personal altamente entrenado.

La hipertrofia nuclear y los cambios de tamaño y forma son características constantes de todas las células displásicas. la mayor intensidad tintorial (hipercromasia) es otra característica destacada. las células displásicas siempre presentan distribución irregular de la cromatina, como en grumos. los núcleos anormales en las células superficiales o intermedias indican una NIC de bajo grado (las figuras mitóticas y los nucléolos visibles son poco comunes en estos frotis), mientras que la anomalía de los núcleos de células parabasales y basales indica NIC de alto grado. el tamaño del núcleo respecto de la cantidad relativa de citoplasma (relación núcleo/citoplasma) es una de las bases más importantes para evaluar el grado de NIC. las mayores relaciones se asocian con grados más avanzados de NIC. en general, en un frotis cervical se observan células con

diversos grados de alteración, lo que conlleva bastantes dificultades y una buena dosis de subjetividad al presentar los resultados. la experiencia del citólogo es sumamente importante en el informe final. <sup>(37)</sup>

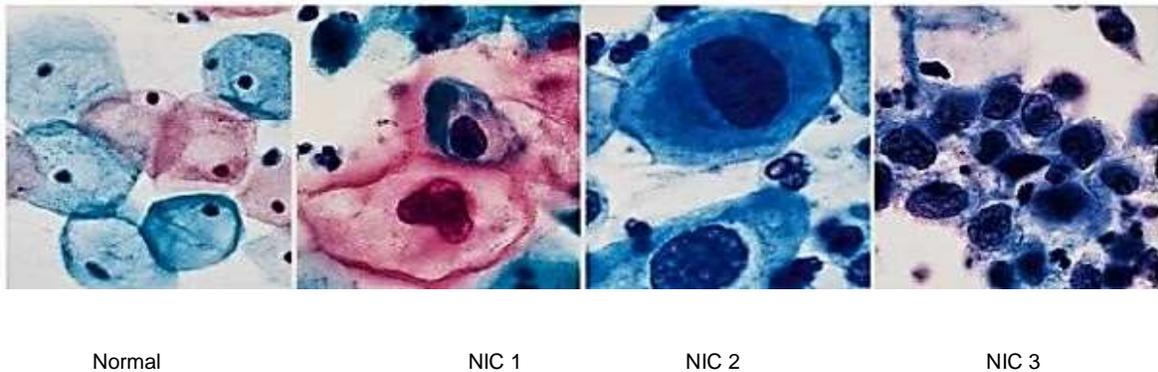


Figura. III cambios citológicos en frotis cervical.

## EVALUACIÓN CERVICAL POR COLPOSCOPIA

Los resultados anormales en la citología cervical deben someterse a un examen colposcópico. la evaluación cervical incluye la aplicación de ácido acético entre el 3% y el 5% y la subsiguiente inspección visual del cuello uterino bajo lente de aumento o sin aumento, así como la inspección visual con solución yodo yodurada de Lugol. A las mujeres que dan positivo en estas pruebas, se les debe de tomar biopsia de la lesión para excluir NIC de alto grado o cáncer invasor; por otro lado la aplicación de la solución de ácido acético del 3 al 5%, se realiza con un aplicador de algodón (torundas de algodón sostenidas con una pinza de anillos, o hisopos rectales grandes o pequeños) o con un rociador pequeño,

causando reacción por contacto del tejido epitelial, en particular del epitelio cilíndrico y de cualquier zona de epitelio escamoso anormal, con precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas. <sup>(2)</sup>

Por tal razón, el efecto del ácido acético depende de la cantidad de proteínas nucleares y citoqueratinas presentes en el epitelio, cuando se aplica ácido acético al epitelio escamoso normal, ocurre poca coagulación en la capa de células superficiales, donde los núcleos son escasos. aunque las células más profundas contienen más proteínas nucleares, el ácido acético no penetra lo suficiente y, en consecuencia, la precipitación resultante no logra opacar el color del estroma subyacente, las zonas de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) experimentan una coagulación máxima debido a su mayor contenido de proteínas nucleares e impiden el paso de la luz a través del epitelio. como resultado, el patrón vascular subepitelial queda oculto y se vuelve difícil de ver, al tiempo que el epitelio toma un color blanco. esta reacción se denomina acetoblanqueo y produce un efecto perceptible que contrasta con el color rosado del epitelio escamoso normal circundante, un efecto que comúnmente se distingue a simple vista. <sup>(2)</sup>

Por otro lado, el fundamento de la prueba de Schiller es que el epitelio escamoso metaplásico original y el epitelio escamoso metaplásico maduro recién formado contienen glucógeno, en tanto que la NIC y el cáncer invasor contienen escaso o ningún glucógeno, el epitelio cilíndrico no contiene glucógeno. El epitelio escamoso metaplásico inmaduro por lo general no contiene glucógeno o, en ocasiones, puede contenerlo en bajas cantidades. por su parte, el yodo es

glucofílico y, en consecuencia, la aplicación de una solución yodada da lugar a la captación de yodo por los epitelios que contienen glucógeno. así pues, el epitelio escamoso normal, que sí contiene glucógeno, se tiñe de color castaño caoba o negro tras la lugolización. el epitelio cilíndrico no capta el yodo y no se tiñe, pero puede cambiar ligeramente de color debido a una capa delgada de solución de Lugol; las zonas de epitelio escamoso metaplásico inmaduro pueden no teñirse con el yodo o bien teñirse de manera parcial. <sup>(2)</sup>

Si hay descamación (o erosión) de las capas de células superficiales e intermedias a consecuencia de afecciones inflamatorias del epitelio escamoso, estas zonas no se tiñen con el yodo y se mantienen claramente incoloras contra un fondo negro o caoba circundante; finalmente, las zonas de NIC y de cáncer invasor no captan el yodo (ya que carecen de glucógeno) y se ven como zonas gruesas de color amarillo mostaza o azafrán. las zonas con leucoplasia (hiperqueratosis) no se tiñen con el yodo. los condilomas pueden no teñirse con yodo o, en ocasiones, teñirse de manera parcial. se recomienda la aplicación sistemática de solución de yodo en la práctica colposcopia, ya que puede ayudar a identificar las lesiones que se pasaron por alto durante el examen con solución salina y con ácido acético, así como delimitar la extensión anatómica de las zonas con mucha mayor precisión, lo cual facilitará el tratamiento. <sup>(2)</sup>

## DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE NIC POR HISTOPATOLOGÍA.

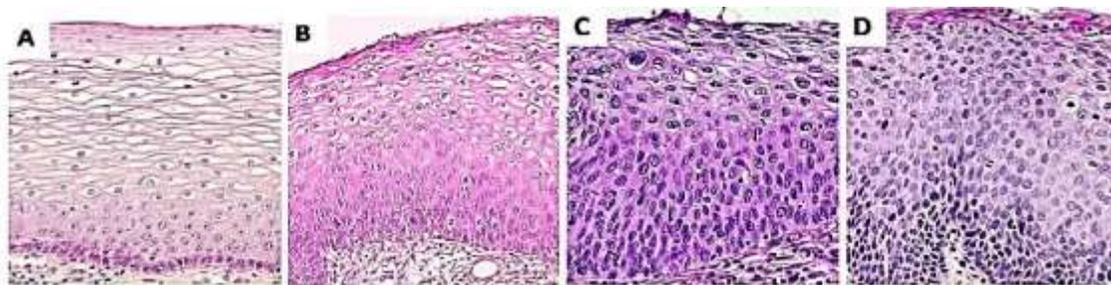
El diagnóstico final de NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión, se valora si una muestra tisular cervical presenta NIC y en qué grado, en función de las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos; para realizar la clasificación de NIC se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas, por lo que los grados más avanzados de NIC suelen tener una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial de células maduras, diferenciadas. Figura IV <sup>(38)</sup>

Al realizar el diagnóstico se evalúan anomalías nucleares como la dilatación, la mayor relación núcleo/citoplasma, la hipercromasia, el polimorfismo y la variación del tamaño nuclear (anisocariosis), a menudo existe una fuerte correlación entre la proporción del epitelio que presenta maduración y el grado de anomalía nuclear, las figuras mitóticas de las células en división son poco frecuentes en el epitelio normal y, cuando existen, se ven solo en la capa parabasal. <sup>(38)</sup>

Conforme se incrementa la gravedad de la NIC aumenta el número de figuras mitóticas, que pueden verse en las capas epiteliales superficiales. cuanto menos diferenciado es un epitelio, más alto es el nivel en que pueden verse figuras mitóticas. Las configuraciones anormales de las figuras mitóticas también se tienen en cuenta al establecer el diagnóstico final. <sup>(39)</sup>

En la NIC 1 existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas. las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior). se observan figuras mitóticas, pero no muchas. pueden verse cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH en todo el espesor del epitelio. NIC 2 se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1. pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio. NIC 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, con abundantes figuras mitóticas. las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. muchas figuras mitóticas tienen formas anormales.

(39)



Normal

NIC 1

NIC 2

NIC 3

Figura IV. Cambios histopatológicos de las lesiones pre-malignas de CaCu.

## TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PREMALIGNAS DE CACU.

Los diferentes métodos de tratamiento, para las lesiones preinvasoras de cérvix se realizarán, desde los más conservadores hasta la histerectomía. <sup>(5)</sup>.

### 1.- Tratamientos destructivos locales (TDL)

Diatermocoagulación, Termocoagulación, criocoagulación, vaporización láser.

### 2.- Tratamientos Escisionales.

Conización: con bisturí frío, láser CO<sub>2</sub> o asa diatérmica LEEP (loop electrosurgical escisión procedure) o LLETZ (“large loop escisión of transformation zone”).

## CRIOCOAGULACIÓN

Destruye la lesión mediante frío, está basado en la congelación del tejido entre -20 y -40 °C; puede emplearse sin anestesia. la congelación correcta es indicada por la observación de color blanco (el llamado efecto “bola de nieve”). la refrigeración puede aplicarse continuamente o en ciclos. se aconseja la técnica cíclica 3'-5'-3'. la profundidad de destrucción estará en función del tiempo de aplicación, aunque algunos autores afirman haber destruido hasta 10 mm de profundidad. tiene la ventaja de que es rápida de aplicar, indolora y no deja secuelas que puedan repercutir sobre la fertilidad ni la evolución de gestaciones sucesivas. las complicaciones son mínimas, como molestias urinarias, hidrorrea durante 2-3 semanas y raramente infección pélvica. <sup>(40)</sup>

## LÁSER DE CO2

Su acción biológica es térmica, volatilizando los tejidos. puede destruirse el tejido deseado respetando los que rodean la lesión. se utiliza bajo control colposcópico. si la técnica se realiza de forma adecuada, el daño de los tejidos subyacentes es mínimo y no deja ninguna secuela ni interfiere en la fertilidad. <sup>(40)</sup> tratamientos Escisionales.

## CONIZACIÓN

Indicaciones para realizar la Conización: <sup>(5)</sup>

La lesión se extiende en el conducto endocervical, de modo que no puede llevarse a cabo una evaluación colposcopia de su extensión.

La unión escamo-columnar no se visualiza por completo.

La colposcopia sugiere posibles características invasivas o lesión glandular significativa.

Legrado endocervical o microcolposcopia positivas.

la citología sugiere una lesión glandular anómala.

la citología repetida sugiere invasión sin confirmación colposcopia (la lesión puede localizarse por completo en el canal)

Los tratamientos destructivos sólo tienen indicación en el condiloma cervical o en la NIC 1, siempre que se cumplan las siguientes condiciones: lesión pequeña totalmente visible, confirmada en un examen colposcópico valorable, y con

ausencia de lesión endocervical verificada mediante legrado o citología con cepillado y asegurando su seguimiento. Con estos criterios, los resultados son semejantes con cualquiera de las técnicas, con tasas de curación del 90-96%.<sup>(41)</sup>

En lesiones extensas o de alto grado NIC 2/3 no se debe utilizar la electrocoagulación ni la crioterapia. el tratamiento escisional es de elección en las mujeres con NIC 2/3. Actualmente se realiza con preferencia mediante asa diatérmica con anestesia local y de forma ambulatoria. hay muy pocas indicaciones para realizar una Conización clásica con bisturí en quirófano. las complicaciones son fundamentalmente hemorragia en un 3-4 % y estenosis cervicales hasta en 6% con el asa puede practicarse una excéresis simple de la zona de transformación o una excéresis cónica, con doble escisión del exocérvix y endocervix. un cono diagnóstico se considerará terapéutico si reúne las siguientes condiciones:<sup>(41)</sup>

Tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello.

Márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión.

Legrado endocervical después del cono negativo.

Colposcopia, citología y determinación de VPH negativas en el control a 6 meses.

#### HISTERECTOMÍA<sup>(5)</sup>

En cuanto a la histerectomía, su indicación es la siguiente:

Afectación de 2 o 3 márgenes sin deseo gestacional.

Imposibilidad de control.

Enfermedad benigna asociada.

Recidiva persistente tras tratamientos Escisionales.

El control de las pacientes tratadas de NIC 2/3 es una parte muy importante, y a menudo olvidada, del programa de prevención. el cáncer puede aparecer tanto si se usaron técnicas destructivas como de excéresis. una paciente tratada por un NIC tiene un riesgo mayor de desarrollar un cáncer invasor que una mujer que no ha tenido un NIC. diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia o recurrencia lesional: el tamaño de la lesión, la afección de los márgenes quirúrgicos, la edad, el estado inmunológico y la persistencia de la infección por el VPH pos tratamiento. <sup>(41)</sup>

## TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIAS

La propuesta del uso de inmunoterapias radica en que, en la respuesta inmunológica generada a nivel local en el cérvix, los linfocitos T desempeñan un papel de protección contra la progresión de la infección y lesiones premalignas tempranas. <sup>(42)</sup>

Desde hace más de una década se están investigando las vacunas terapéuticas para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial y el cáncer cervical, capaces de estimular el sistema inmune para identificar y destruir las células infectadas por el VPH. sin embargo, su desarrollo ha sido lento. Gracias a diferentes técnicas de virología molecular, se han identificado los tipos virales de alto riesgo de VPH

que se asocian con la mayoría cánceres de cuello uterino y juegan un papel esencial en la patogénesis de la enfermedad. A pesar del reciente avance en el desarrollo de vacunas profilácticas contra el VPH, es poco probable que tales vacunas profilácticas disminuyan la prevalencia de las infecciones por VPH en los próximos años, debido a su costo y la limitada disponibilidad en los países en desarrollo. <sup>(43)</sup>

Por otra parte, las vacunas profilácticas del VPH no pueden utilizarse como coadyuvantes en los tratamientos terapéuticos establecidos y lesiones asociadas al VPH, que representan una alta morbilidad y mortalidad todo el mundo. Por lo tanto, es importante desarrollar vacunas terapéuticas contra el VPH para el control de la infección por VPH y neoplasias asociadas. en las vacunas profilácticas están encaminadas a la generación de la inmunidad mediada por linfocitos T, y la generación de anticuerpos neutralizantes; en cambio en las vacunas terapéuticas las proteínas de expresión temprana, E6 y E7, constituyen objetivos ideales, ya que se expresan consistentemente en el cáncer de cuello uterino asociado al VPH y lesiones precursoras; y por lo tanto juegan un papel crucial en la generación y mantenimiento de la enfermedad asociado al VPH. <sup>(44)</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

En los países en que se tienen campañas de detección adecuados con el estudio citológico cervical, se ha observado una importante disminución de la incidencia y mortalidad por CaCu, atribuible a la detección de las lesiones precursoras y preinvasoras, displasias o NIC en las que el diagnóstico oportuno ofrece la

posibilidad de tratamiento exitoso a un menor costo, tanto social como para los servicios de salud.

Si bien se han resuelto muchas interrogantes sobre la etiología del CaCu y se encuentran en desarrollo alternativas terapéuticas y de prevención, lograr altas coberturas de detección temprana a través del estudio citológico Papanicolaou, garantizando un nivel adecuado de calidad de los procedimientos de los laboratorios de citología, así como del tratamiento y seguimiento de las mujeres afectadas, constituirá el eje fundamental del programa de prevención y control del CaCu.

Debido a que en nuestro país el perfil epidemiológico muestra incremento en la incidencia de esta enfermedad, se considera un problema de salud pública, por lo que es necesario subrayar como estrategia principal, la coordinación de los sectores público, privado y social para afrontar este padecimiento con mayor compromiso, eficiencia y eficacia.

Será también importante lograr una participación activa de la comunidad en la solución de este problema de salud, lo cual se logrará mediante la enseñanza, difusión y concientización de los riesgos y complicaciones de la misma.

La detección de lesiones premalignas y malignas del cérvix son de suma importancia ya que puede ayudar en la detección oportuna de CaCu, sin embargo no es únicamente exclusiva de un servicio, el servicio de anatomía patológica, realiza un tamizaje para la detección morfológica de las lesiones premalignas y

malignas del cérvix, una vez detectadas siempre es necesario el complementar ésta con una biopsia la cual dará el diagnóstico definitivo, sin embargo, algunas pacientes dadas las características del VPH del cual existen aproximadamente más de 270 serotipos no siempre es necesaria la realización de biopsias al tratarse de lesiones de bajo grado, y que remiten de forma espontánea, es necesario el apoyo de la información clínica por el médico colposcopista y el apoyo de biología molecular por lo que en caso de discordancia diagnóstica se repetirá protocolo pues hay que tener en consideración las fases latentes de la infección por VPH.

Las NIC se presentan 10 a 15 años antes de la máxima frecuencia del cáncer invasor, de ahí la importancia de identificar las anomalías preinvasoras que progresarán a cáncer, 5-15% de las displasias graves en tres años y 1% de las displasias leves. La detección de las lesiones premalignas es por citología cervical con un porcentaje de falsos negativos entre 5-8%; la sociedad americana de colposcopia y patología cervical considera un 70% de falsos negativos por deficiencia de células en la toma.

La sustancial disminución en la incidencia y mortalidad del CaCu en países desarrollados, es el resultado de exámenes de búsqueda efectivos. Por lo cual es importante conocer la correlación que existe entre estudios comentados, en el diagnóstico de lesión intraepitelial escamosas, como tamizaje, seguimiento y diagnóstico de tales lesiones causadas por VPH, la infección persistente por el

VPH se observa como el factor más importante que contribuye al desarrollo de CaCu.

## HIPOTESIS DEL TRABAJO

Si existe correlación entre los resultados por diferentes métodos de detección de las lesiones intraepiteliales por citología cervical, colposcopia e histopatológico en hospital general Dr. Enrique Cabrera Cosió.

Si las lesiones intraepiteliales cervicales son observadas en el tamizaje del estudio citológico, la observación colposcopia de la lesión permitirá la toma de biopsia para el diagnóstico definitivo, incrementando la certeza diagnóstica de la lesión.

## OBJETIVO

### GENERAL

Demostrar la asociación diagnóstica de las neoplasias intraepiteliales en el Hospital General "Dr. Enrique Cabrera". En periodo correspondiente 01 de enero del 2017 a diciembre del 2019. Por medio de la citología cervicovaginal como diagnóstico inicial de envío, posteriormente diagnóstico colposcópico y definitivo por medio de estudio histopatológico.

La combinación de detección de VPH, por medio de las preparaciones citológicas, biopsia y destrucción local por anormalidades intraepiteliales en la zona de transformación bajo la visualización colposcopia, es una herramienta muy útil en la detección temprana y tratamiento de las neoplasias in Situ.

Con los resultados darán la perspectiva en la conducta a seguir en el manejo de las pacientes con NIC, la citología cérvico-vaginal contribuye eficazmente a detectar lesiones precancerosas y a disminuir significativamente la prevalencia del carcinoma cervical, ya que es un método de estudio accesible, de bajo costo y rápido. Su especificidad del 50 a 91% y su sensibilidad 74 a 97.6%, hace que sea una prueba de tamizaje la cual sea necesario un elevado número de re exploraciones para confirmar el diagnóstico.

No se trata de una técnica diagnóstica y por ello el hallazgo de una citología positiva o sospechosa solo debe ser el punto de inicial de investigación de las lesiones intraepiteliales.

Por otra parte, la colposcopia se ha consolidado como estudio diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y de las lesiones inicialmente invasoras. El estudio colposcópico permite la identificación de las características del epitelio, las cuales son inapreciables a simple vista, que son la expresión de los cambios patológicos. permite diferenciar la neoplasia cervical de las lesiones benignas, infecciosas, inflamatorias y cambios reactivos en el cérvix.

Sin embargo, la colposcopia, como cualquier otro procedimiento de diagnóstico tiene sus limitaciones, como la fugacidad de las imágenes observadas y la subjetividad del observador para la interpretación. otra limitante para un estudio satisfactorio, es la visualización total de la zona de transformación. Es importante reconocerla y localizarla, ya que la mayor parte de las neoplasias cervicales, se originan en esa zona.

La citología, colposcopia y biopsia han llegado a ser sistemas complementarios para las pacientes con patología cervical.

## ESPECÍFICOS

- 1.-Conocer la asociación diagnóstica de las Neoplasia Intraepitelial Cervical de la Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”. periodo correspondiente 01 de enero de 2017 a diciembre del 2018
- 2.- Conocer los factores asociados en las pacientes con respecto a los grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”.
3. -Conocer la asociación diagnóstica cito-histologico de las Neoplasias Intraepitelial cervical del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”.
- 4.- Conocer la asociación diagnostica colpo-histologica de cervical del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”.
5. –Conocer el porcentaje de diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical por medio de histopatología.

El estudio pretende determinar asociación diagnóstica de la cito-colpo en comparación con reporte histopatológico en Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”.

## MATERIAL Y METODOS:

Tipo de investigación.

Área de investigación: clínica

Diseño de estudio: Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

Definición del universo.

expedientes de las pacientes que cuenten con citología cervicovaginal con diagnóstico de NIC periodo 01.01.17-31.12.18 mujeres que cuenten con colposcopia con diagnóstico de NIC periodo 01.01.17 a 31.12.18. mujeres que cuenten con biopsia con diagnóstico de NIC periodo 01.01.17 a 31.12.18. en Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío”.

TIPO DE UNIVERSO: Finito.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Criterios de integración:

Paciente que cuenten con citología cervicovaginal con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical periodo 01.01.17-31.12.18

Mujeres que cuenten con colposcopia con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical periodo 01.01.17-31.12.18

Paciente que cuenten con biopsia con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical periodo 01.01.17-31.12.18

#### CRITERIOS DE NO INTEGRACIÓN:

Paciente que no cuenten con diagnóstico de lesión premaligna o maligna del cérvix.

Expediente de pacientes que no cuenten con toma de biopsia y reporte de histopatológico

criterios de eliminación:

Pacientes con expediente incompleto o extraviado

#### DISEÑO DE LA MUESTRA:

Los expedientes de pacientes que cuenten con citología cervical, colposcopia, y resultado de histopatológico de lesión intraepitelial escamosa.

El tamaño de la muestra será por censo con los expedientes clínicos de las pacientes que cubran los criterios de inclusión en Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío”.

Variable/ constructo  (índice- indicador/catego- ría-criterio)	Tipo	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Edad	Control	Años cumplidos de las pacientes de estudio	Cualitativa Ordinal	Años cumplidos  a) menor de 25 años. b) 25 a 34 años. c) 35 a 44 años. d) 45 a 54 años. e) 55 a 64 años. f) 65 a 75 años. g) mayores de 75 años.
Números de gesta	Control	Número de embarazos-	Cuantitativa discontinua	Número de embarazos
Inicio de vida sexual	Control	Edad en la que inicio la relación sexual.	Cuantitativa Discontinua	Edad de la primera relación sexual.
Estado civil	Control	Condición de hecho o de derecho de las personas.	Cualitativa nominal	a) Soltera b) Casada c) Unión libre d) Viuda.
Tabaquismo	control	Es un daño de características crónicas que se produce en la persona que consume <i>tabaco</i> en exceso	Cualitativa nominal	Presente/ Ausente

Ocupación	Control	Actividad para recibir ingreso monetario	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Hogar</li> <li>b) Empleada</li> <li>c) Estudiante</li> </ul>
Escolaridad	Control	División de los niveles que conforman el sistema educativo nacional. estos son básico, medio superior y superior	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Analfabeta.</li> <li>b) Primaria</li> <li>c) Secundaria</li> <li>d) Bachillerato</li> <li>e) Licenciatura</li> <li>f) Carrera técnica.</li> </ul>
Número de parejas sexuales	Control	Cantidad de personas con las que se ha tenido relaciones sexuales	Cuantitativa discontinua	Número de parejas sexuales referido en expediente.
Diagnostico citológico	Compleja	El frotis cervical es la herramienta para descubrir las lesiones precancerosas del cuello uterino	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Células escamosas atípicas ASC.</li> <li>b) Infección de VPH.</li> <li>c) Lesiones Intraepitelial de Bajo Grado (Displasia leve, NIC 1).</li> <li>d) Lesión Intraepitelial de bajo grado (lesión intraepitelial de bajo grado (Displasia leve, NIC 1) + IVPH.</li> <li>e) Lesión Intraepitelial de alto grado (Displasia moderada NIC 2).</li> <li>f) Lesión Intraepitelial de Alto Grado (Displasia grave, NIC 3)</li> <li>g) Lesión Intraepitelial de Alto Grado (cáncer in situ, NIC 3).</li> <li>h) Carcinoma de células escamosas (Cáncer Invasor).</li> <li>i) Células endometriales citologicamente</li> </ul>

				<p>benignas en postmenopausica.</p> <p>j) Células glandulares de significado incierto.</p> <p>k) Adenocarcinoma in Situ.</p> <p>l) Adenocarcinoma endometrial.</p> <p>m) Adenocarcinoma endocervical.</p> <p>n) Negativo a lesión y/o malignidad.</p> <p>o) Cambios celulares benignos infección por cocobacilos.</p> <p>p) Cambios celulares infección por candidiasis.</p> <p>q) Cambios celulares benignos infección por cocobacilos</p> <p>r) Cambios celulares benignos infección por actinomices sp.</p> <p>s) Cambios celulares benignos reactivos a inflamación.</p> <p>t) Cambios celulares benignos reactivos a atrofia.</p> <p>u) Cambios celulares benignos reactivos DIU.</p>
Colposcopia	Compleja	<p>Colposcopia satisfactoria. una colposcopia es satisfactoria cuando se puede visualizar la unión escamo-columnar o los límites de la lesión en cuello uterino.</p> <p>colposcopia no satisfactoria cuando no se puede visualizar la unión escamo-columnar o los límites de la lesión en el cuello uterino.</p>	Cualitativa nominal	<p>1) Adecuada</p> <p>2) No adecuada.</p>

Hallazgos de colposcopia	Compleja	Procedimiento exploratorio instrumentado, en el que se emplea un aparato con sistema ópticos de aumento, a través del cual se puede observar la vulva, vagina y cérvix uterino, visualizándose , en este último, las condiciones de su epitelio, al cual se le pueden realizar tinciones de orientación diagnóstica.	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) LEIAG</li> <li>b) LEIBG</li> <li>c) Sin alteraciones</li> <li>d) Cáncer invasor</li> <li>e) Alteraciones inflamatorias.</li> <li>f) Eversión glandular</li> <li>g) Cervicovaginitis.</li> <li>h) Atrofia epitelial.</li> <li>i) Pólipo cervical.</li> <li>j) Verrugas vaginales y vulvares.</li> <li>k) Infección por VPH.</li> </ul>
Diagnóstico de biopsia cervical	Compleja	Sistema Bethesda, se utiliza terminología para los hallazgos citológicos (en Papanicolaou) e histológicos (en la biopsia).	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>A) Negativo para lesión o malignidad.</li> <li>B) Infección por VPH.</li> <li>C) LEIBG/NIC 1/IVPH</li> <li>D) LEIAG/NIC 2/IVPH.</li> <li>E) LIEAG/NIC 3/IVPH.</li> <li>F) LIEAG Cancer In Situ (NIC 3)</li> <li>G) ASC-US Células escamosas atípicas de significado incierto.</li> <li>H) ASC-H Células escamosas atípicas no se puede descartar LIEAG.</li> <li>I) Carcinoma escamoso invasor.</li> <li>J) Células glandulares atípicas (endocervicales, endometriales, sin especificar)</li> <li>K) Células glandulares atípicas sugestivas a neoplasia.</li> <li>L) Adenocarcinoma.</li> <li>M) Alteraciones inflamatorias</li> <li>N) Cervicitis crónica</li> <li>O) Hiperplasia glandular.</li> <li>P) Pólipo endocervical.</li> </ul>

				Q) Metaplasia escamosa. R) condiloma acuminado.
Relación citológica y colposcopia	Control	Si existe relación entre el diagnóstico y por colposcopia	Cualitativa Nominal	1) Si 2) No
Relación colposcopia e histopatológica	Control	Si existe relación entre el diagnóstico por colposcopia e histológico	Cualitativa nominal	1) Si 2) No

## 1.2. ESTRATEGIAS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se solicita autorización al servicio de patología del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera Cosío”. para la revisión de los reportes de base de datos histopatológico en periodo establecido.

Una vez seleccionados los expedientes, se llenará la cedula de recolección de dato del expediente clínico (ver anexo) posteriormente se realizará la captura de los daos en una base y se realizaran los análisis estadísticos, elaboración de gráficos y cuadros.

3.5.1. PLAN DE TABULACIÓN. (procedimiento para recuento de datos, esquemas de tabulación y gráficos).

La recolección de datos será realizada por el investigador utilizando un instrumento de recolección, del 01.01.2017 a 31.12,18 donde se registrarán cada una de las variables señaladas para posteriormente realizar una base de datos en el programa Excel

La base de datos se reclutará y validará en office Excel, para el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico Stata 14, se realizará un análisis descriptivo para variables cuantitativas, medidas de tendencia central (media, mediana y medidas de dispersión, para variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

#### RIESGO DEL ESTUDIO.

Sin riesgo conforme a lo establecido en la ley general de salud

#### RESULTADOS.

La muestra se conformó con 150 pacientes correspondiente al periodo 01 de enero del 2017 a 31 diciembre del 2018.

Pacientes las cuales fueron diagnosticadas como lesión intraepitelial por reporte de citología cérvico- vaginal. 108 casos con lesión intraepitelial de bajo grado, 22 pacientes excluidos por no cumplir los criterios, lesión intraepitelial de alto grado (NIC 2) 33 casos, 3 excluidos, lesión intraepitelial de alto grado (NIC 3) 7 casos. Con un total de muestra de 123 paciente.

Ya que el objetivo de esta investigación radica en la asociación diagnóstica a nivel cito-Colpo-histológico de las lesiones, se tomaron pacientes que cumplieran con citología cervico-vaginal, estudio colposcópico y reporte de estudio histológico. A través de estadística descriptiva se obtuvieron frecuencias y medidas de tendencia central a través del paquete estadístico SPSS para Windows versión 20.

Los resultados obtenidos se desglosan de esta manera, primero reporte de citologías por tipo de lesión intraepitelial cervical, segundo reporte por tipo de lesión por colposcopia, tercera reporte por tipo de lesión intraepitelial por histología, por último, se presentan factores de riesgo para edad de la paciente, variables establecidas. Cada neoplasia intraepitelial cervical con sus variables.

Características de edad de la muestra de pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado.

#### NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO NIC 1.

El rango de edad que promedio fue de 40 a 44 años con un 20.9%, seguido de 30 a 34 con un 16.2% y seguidos por un 12.7 % en edad promedio de 25 a 29 años y 35 a 39 años, el que menos promedio en el rango de edad mayores de 60 años con 1.1%. (figura V.)

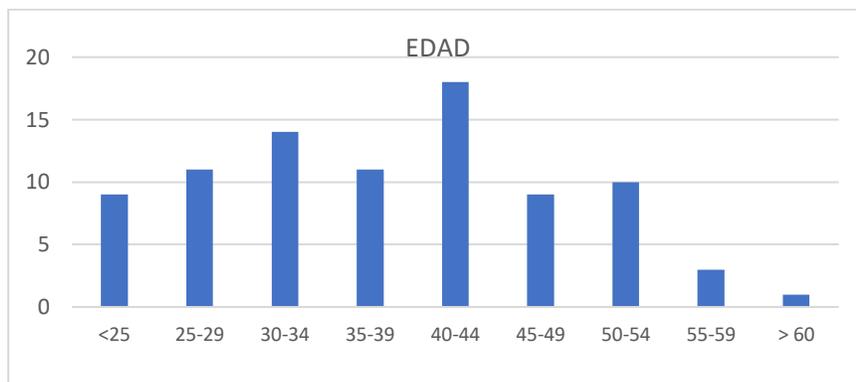


Figura V. características de edad de la muestra pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado.

### INICIO DE VIDA SEXUAL.

Edad promedio fue 16 a 20 años con un 44,1%, seguido por 21 a 25 años con un 23.2%, 10 a 15 años un 12.7%, promedio menor de 26 a 30 años con un 3.4%, hubo expedientes la cual no se refirió el inicio de vida sexual representa el 16.2%.

(figura VI)

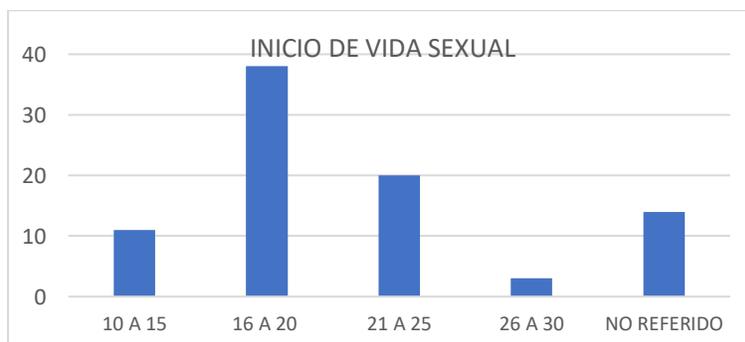


Figura VI. Inicio de vida sexual

Factor de riesgo importante parejas sexuales, con reporte 1 a 3 parejas que es 61.6% de casos reportados, continua 4 a 6 parejas que representa el 17.4%, se encontró una sola paciente en rango de números de parejas entre 20 a 22, que

representa el 1.1%, y 13.1% información no encontrada en expedientes, no fue el objetivo de estudio, pero sigue siendo un factor de riesgo esencial en la patología. (figura VII.)

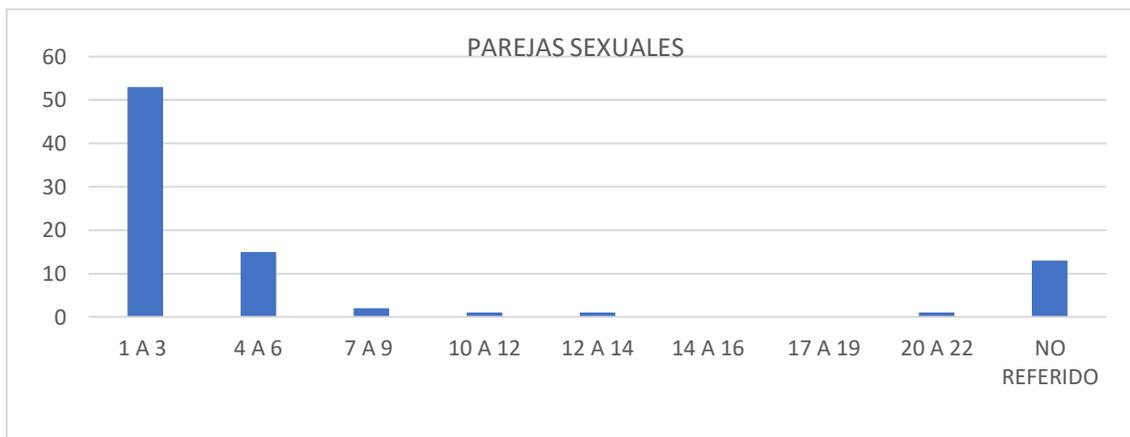


Figura VII. número de parejas sexuales.

Tabaquismo represento un 10.4% en paciente fumadoras y un negado 39.5%, teniendo un 50% de paciente que no fueron referidos en su expediente clínico. (figura VIII)

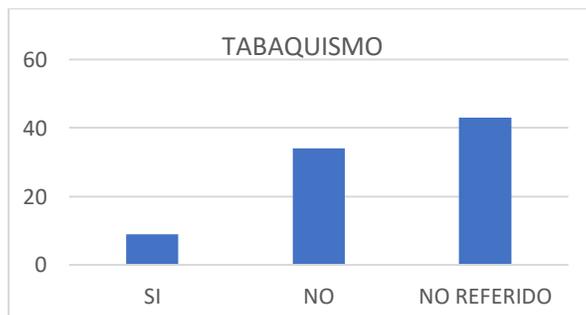


Figura VIII. Tabaquismo.

Pacientes de la muestra, con controles citológicos representa 59.3%, la cual representa la mayoría, reportada 4.6% que cuenta con diagnostico reciente por citología enviada, y sin encontrar reportada en expediente 36%. Figura IX.

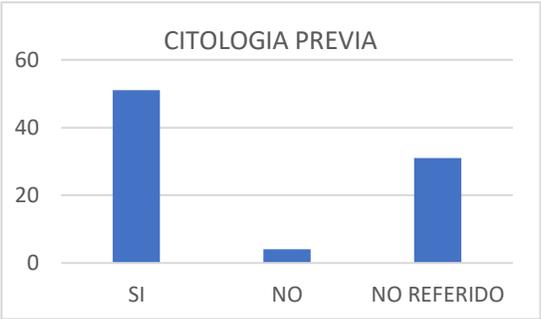


Figura IX. Citología previa.

En cuanto a la variable de numero de gestas reportan primigesta represento el 17%, multigesta 55% nuligesta 10% y sin encontrar reporte en expediente 4%. Figura X.

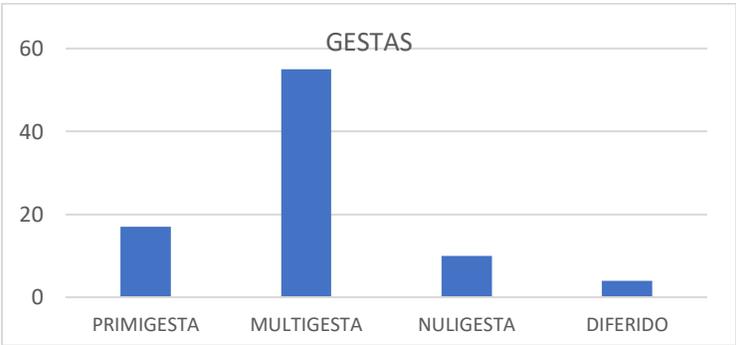


Figura X. Numero de gestas.

Reporte de NIC 1 por medio de citología fue del 100%. Figura XI.

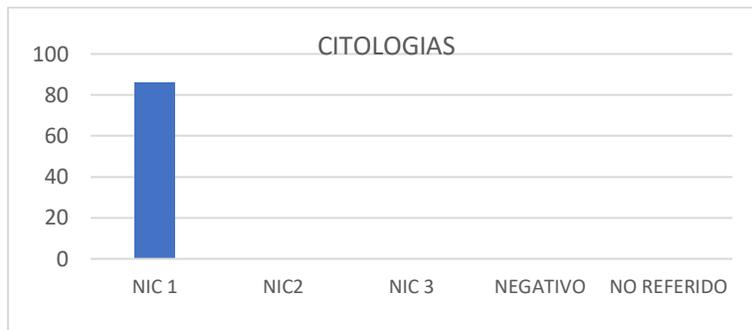


Figura XI. Total, de citologías cervicovaginales NIC 1

Asociación citología- colposcopia de NIC 1, reporte por medio de colposcopia NIC 1 88.3%, otros hallazgos colposcópico NIC 2 10.4%, NIC 3 reporte de 1.1%(n:1). Figura XII.

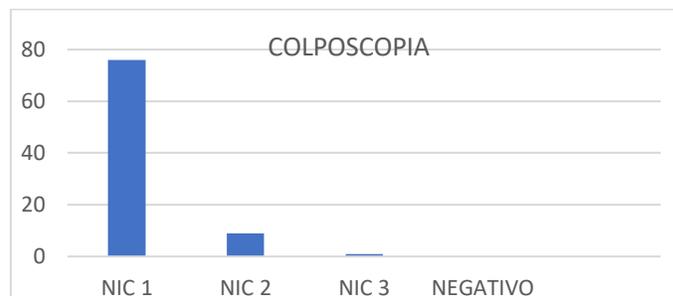
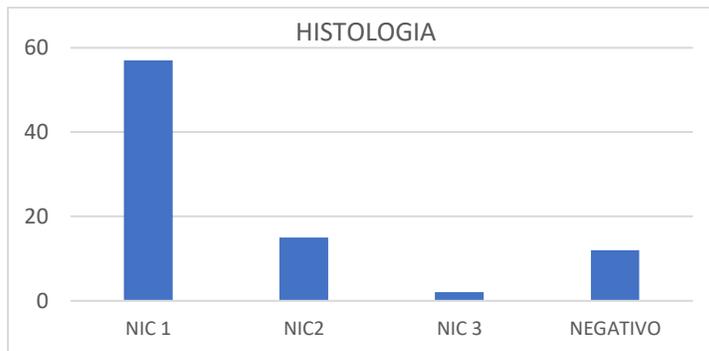


Figura XII. Reporte colposcopia de la NIC 1 por citología.

Asociación diagnóstico colposcópico-histológico NIC 1 57%, NIC 2 15%, NIC 3 2, Resultados negativos 13.9%.(Figura XIII)



FiguraXIII. Asociación diagnóstica colposcopia-histología de NIC 1

Escolaridad encontrada en las lesiones NIC 1, primaria primer lugar con 36%, secundaria como segundo lugar representa 32.5%, nuestra menor población en nuestra institución fue licenciatura 9.3%. (Figura XIV)

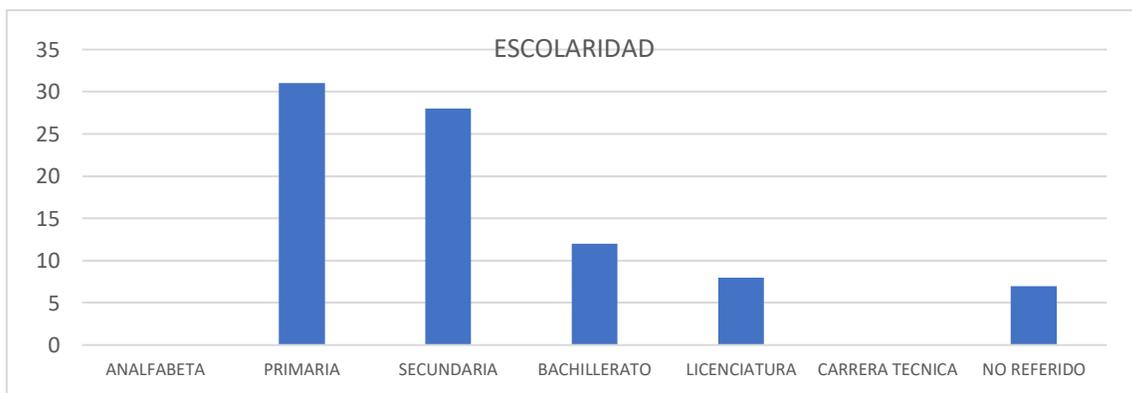


Figura XIV. Escolaridad.

En cuanto a la ocupación el mayor porcentaje fue hogar con reporte 46.51%, empleada 44.1%, estudiante solo reporto 4.6%, de igual manera hay expedientes que no tienen la información representa 4.6%. (Figura XV)

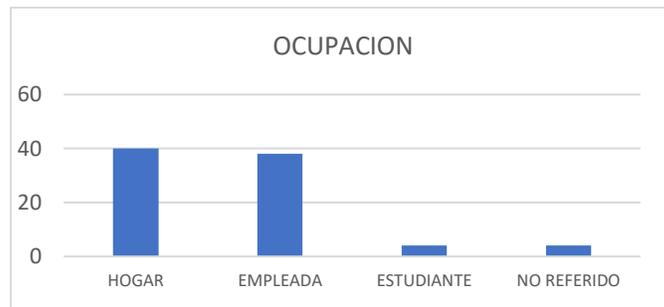


Figura XV. Escolaridad.

## LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO NIC 2.

Edad menor de 25 años corresponde 16.6 (n5), 40 a 44 años 16.6%(n 5), y en un porcentaje están tres grupos de edades 25 a 29 años, 30 a 34 años y 45 a 49 años cada quien con un 13.3% (n 4 respectivamente), continua 35 a 39 años 10% (n 3) dos grupos con 6.6% edades 50 a 54 años y mayor de 60 años 6.6% (n 2). (Figura XVI).

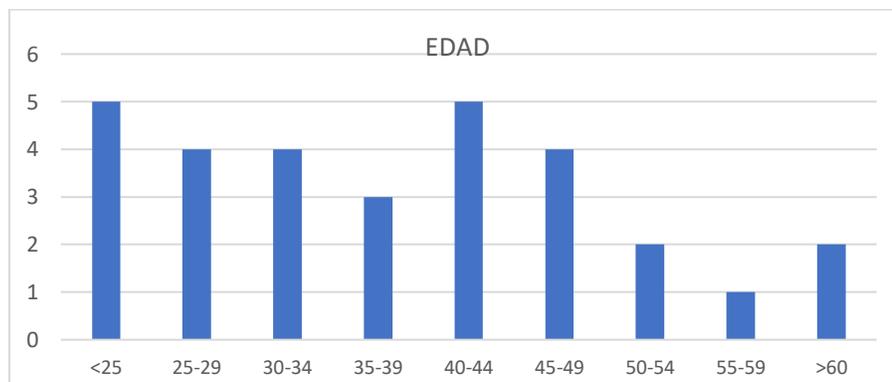


Figura XVI. Edad.

Inicio de vida sexual mayor frecuencia reportada en 16 a 20 años de 43.3% (n 13), 21 a 25 años 26.6 % (n 8), de 10 a 15 años 16.6% (n 5), 26 a 30 años 3.3% (n 1), no referidos en expediente 10% (n3).

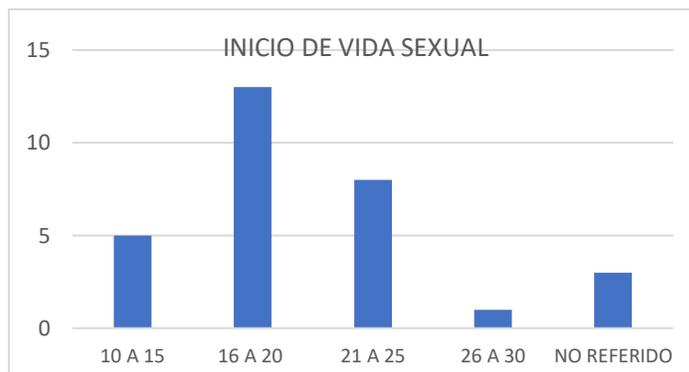


Figura XVII. Inicio de vida sexual.

Parejas sexuales nos muestra el número de parejas más frecuente 1 a 3 parejas representa 70 % (n21), de 4 a 6 parejas corresponde 20% (n6). Se tiene un 3.4% (n3) no ser referido en expediente.



Figura XVIII. Parejas sexuales.

Tabaquismo como factores de riesgo presento un positivo de 6.6% (n2), negativo 53.3% (n16), y como falta de información 12%(n12). (Figura XIX)

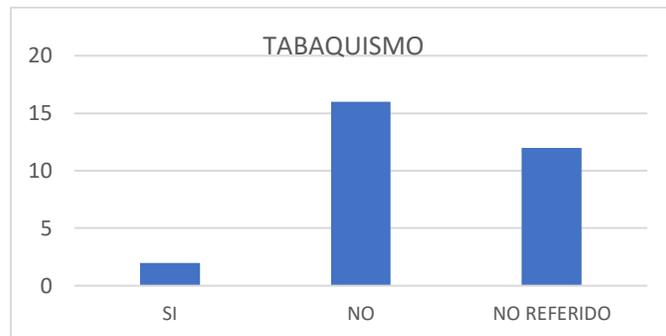


Figura XIX. Tabaquismo.

En nuestra muestra encontrada en paciente, en cuanto a control citológico se obtuvo un 22% (n22) referían control previo, y de reciente diagnóstico un 0%, con falta de información en expediente 26.6%(n8) (figura XX)

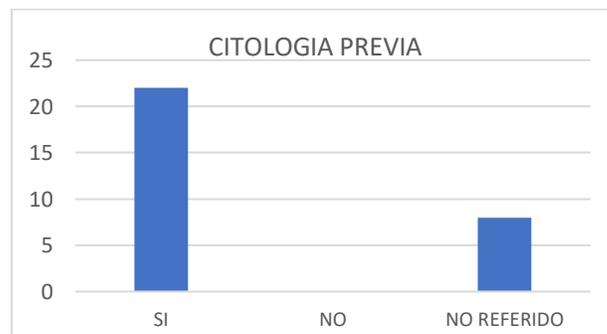


Figura XX. Citología previa.

En número de gestas como primer factor se encontró 66.6% (n20) que corresponde a multigestas, como segundo lugar primigesta 16.6%(n5), continuando con nuligesta 10%(n3) y no se cuenta información 6.6(n2). Figura XXI.

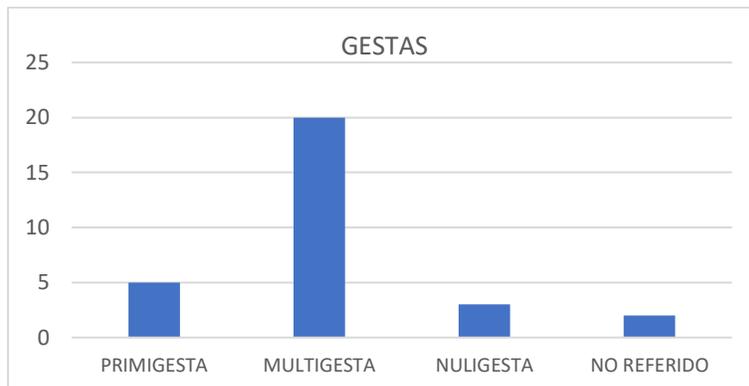


Figura XXI. Gestas.

La muestra de citología es del 100%(n30) con NIC 2. (Figura XXII)

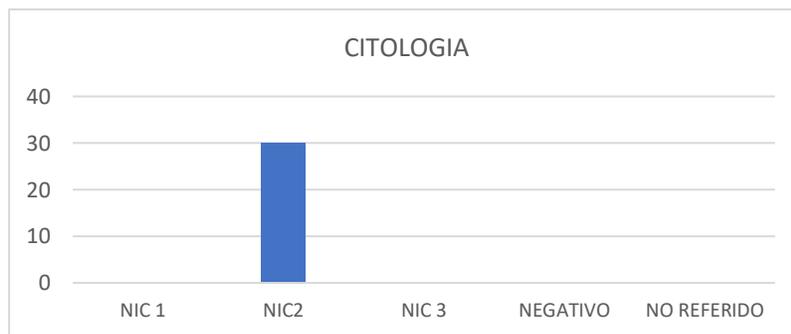


Figura XXII. Numero de citología con NIC 2.

Casos con citología cervicovaginal valorado por colposcopia reporta, NIC 1 el 56.6% (n17), NIC 2 33.3%(n10), NIC 3 corresponde 10%(n3). (Figura XXIII)

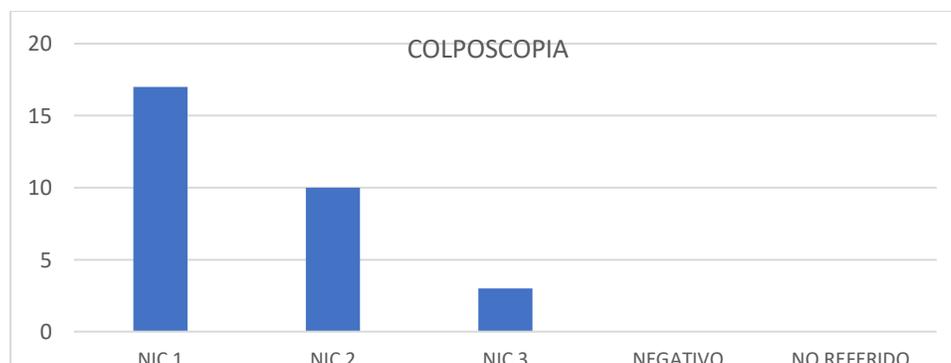


Figura XXIII. Estudio colposcópico.

Estudio histológico con reporte NIC 1 36.6%(n11), NIC 2 de 30%(n9), NIC 3 23.3%(n7), con reporte negativos que representan 3% (n3). (Figura XXIV)

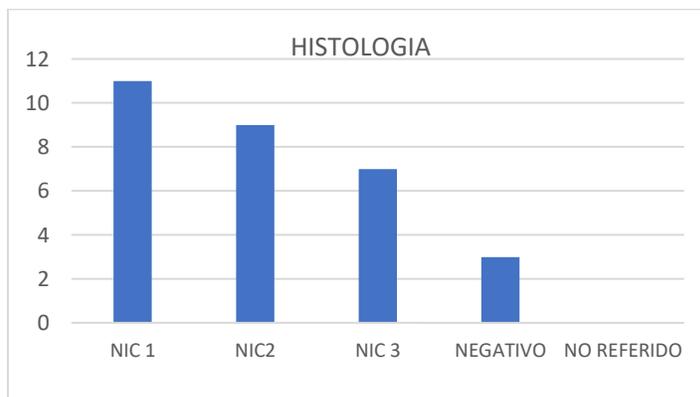


Figura XXIV. Reporte de Histología

Escolaridad, el grupo afectado más afectados fueron primaria, secundaria con reporte de 33.3% respectivamente(n10), segundo grupo afectado 23.3% (n7), licenciatura como menor paciente 10%(n3). (Figura XXV).

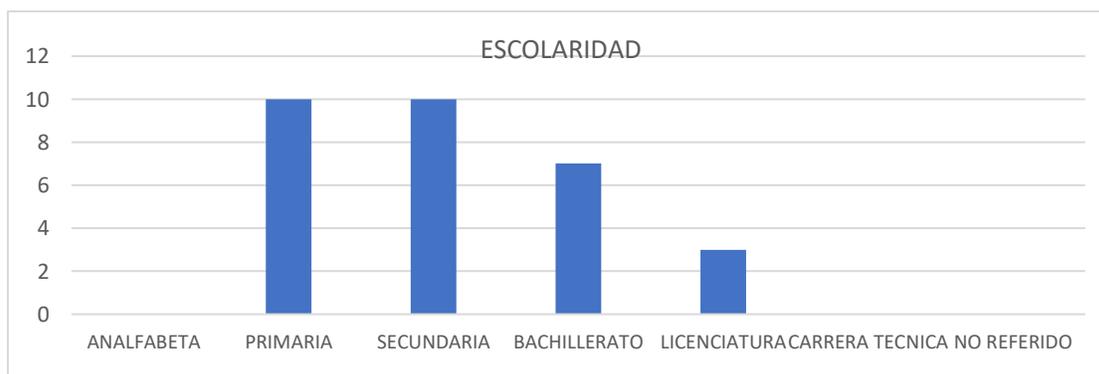


Figura XXV. Escolaridad.

Ocupación el hogar ocupó 56.6%(n17), empleada 43.3%(n13). (Figura XXVI)

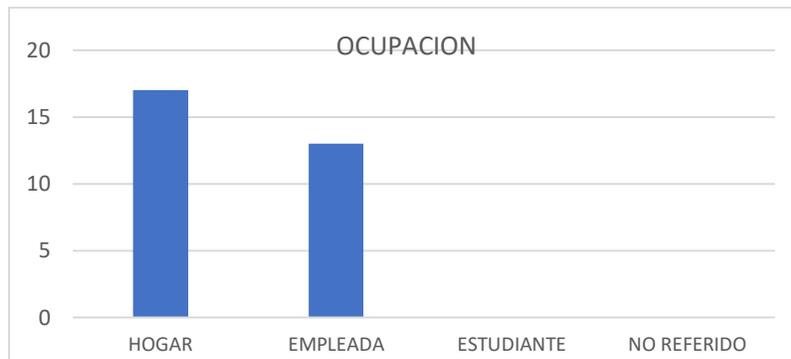


Figura XXVI. Ocupación.

Estado civil con reporte unión libre con 53.3%(n16), casada 30%(n9), soltera 16.6%(n5) Figura XXVII.

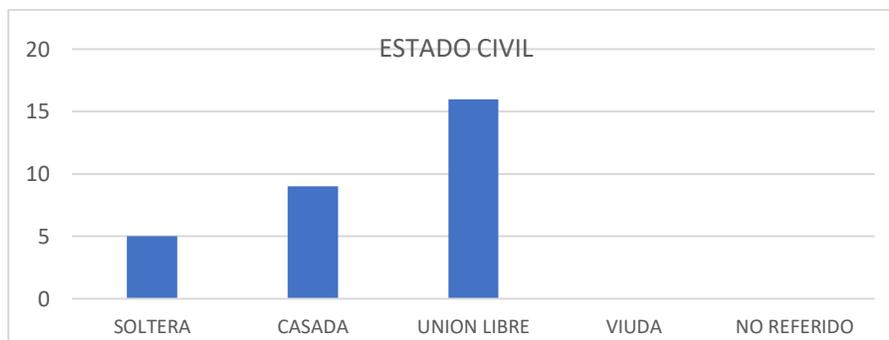


Figura XXVII. Estado civil.

### LESIÓN INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO (NIC 3)

La muestra de lesiones de alto grado NIC 3, son 7 casos que cumplieron los criterios, se desglosan las variables.

Edad 35-39 años 42.8% (n3), 25 a 29 años 28.5%(n2), menor de 25 años (n 1) y 40 a 44 años reporte de 14.2% (n 1). Figura XXVIII.

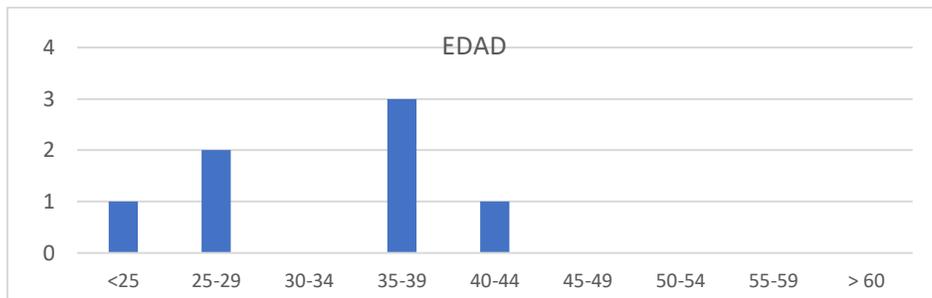


Figura XXVIII. Edad.

Inicio de vida sexual reporto 16-20 años 71.4%, (n 5) edad de 10 a 15 años 28.5(n2). Figura XXIX.

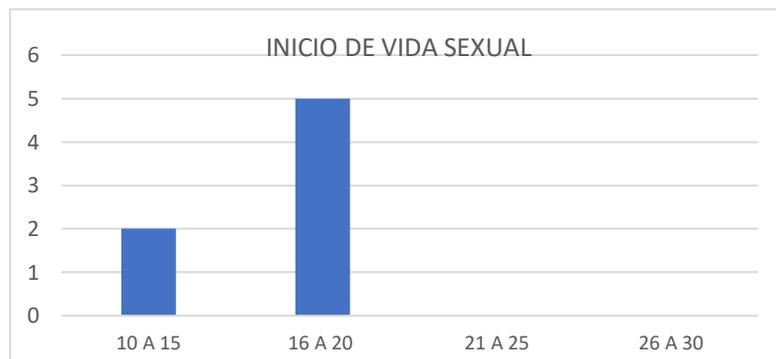


Figura XXIX. Inicio de vida sexual.

Parejas sexuales como factor de riesgo represento una afectación de 1 a 3 parejas 57.1%(n4) 4 a 6 parejas 42.8%(n3). Figura XXX.

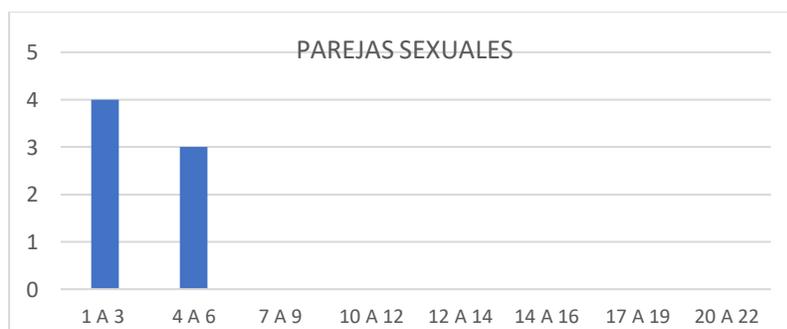


Figura XXX. Parejas sexuales.

Tabaquismo negado correspondió al 57.1%(n4), positivo 28.5% (n 2), no referido 14.2% (1). Figura XXXI.

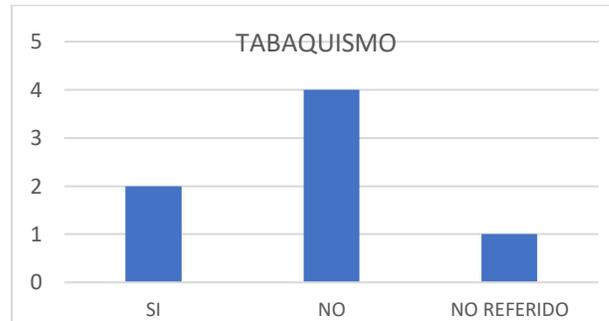


Figura XXXI. Tabaquismo.

Paciente con citología previa reporta un 71.4% (n 5), y las cuales con citología reciente 28.5% (n 2). Figura XXXII.

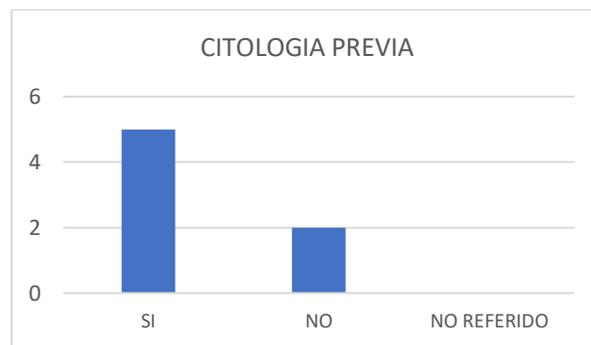


Figura XXXII. Citología cervicovaginal previa.

En relación a número de gestas, Primigesta 0%, nuligesta 0% multigesta 100%(n 7) ocupó el grupo estudiado. Figura XXXIII.

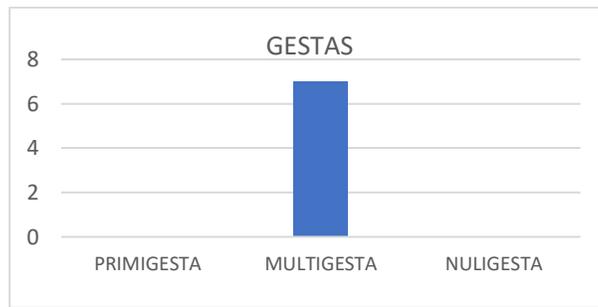


Figura XXXIII. Numero de gestas.

Se cuenta en este grupo con citología cervicovaginal con el reporte de 100% ( n 7). Figura XXXIV.

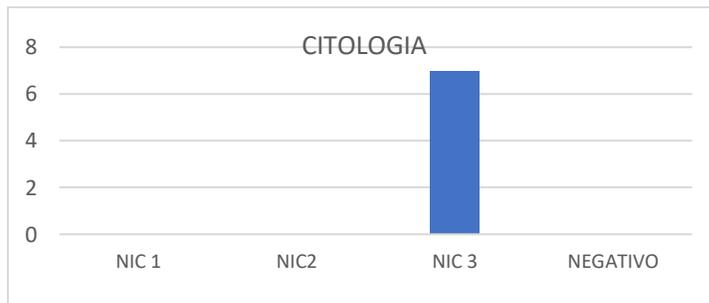


FIGURA XXXIV. Estudio citológico.

Estudio de colposcopia con reporte de NIC 3 27.14 (n 4), NIC 2 28.5 (n 2) NIC 1 14.2(n 1), Figura XXXV

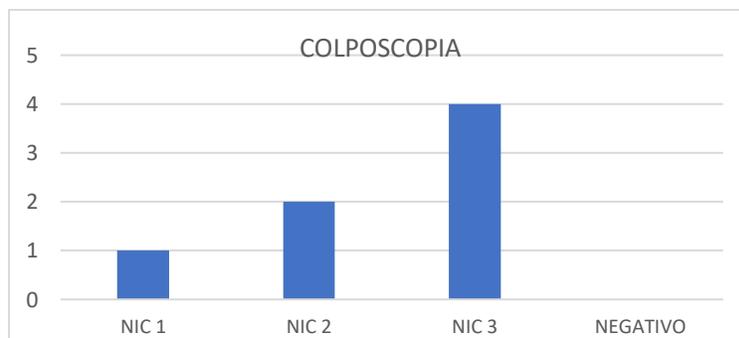


Figura XXXV. Estudio de colposcopia.

Resultado de histopatológico con reporte de 71.4% NIC 3 (n5), NIC 2 14.2% (n 1) NIC 1 14.2% (n 1) Figura XXXVI.

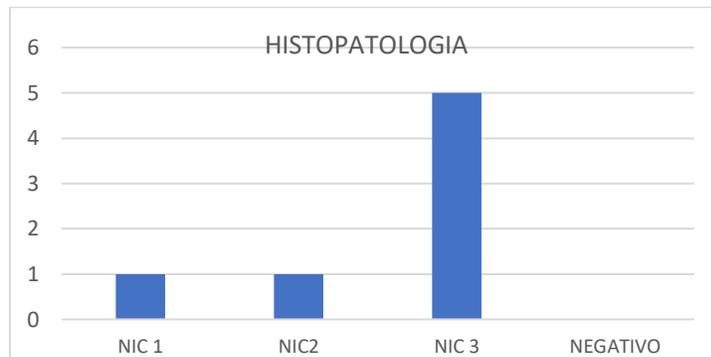


Figura XXXVI. Reporte de histopatología

Escolaridad la más afectada se reportó a nivel de secundaria 57.1%(n4), primaria, bachillerato, licenciatura por igual 14.2%(n1). Figura XXXVII.

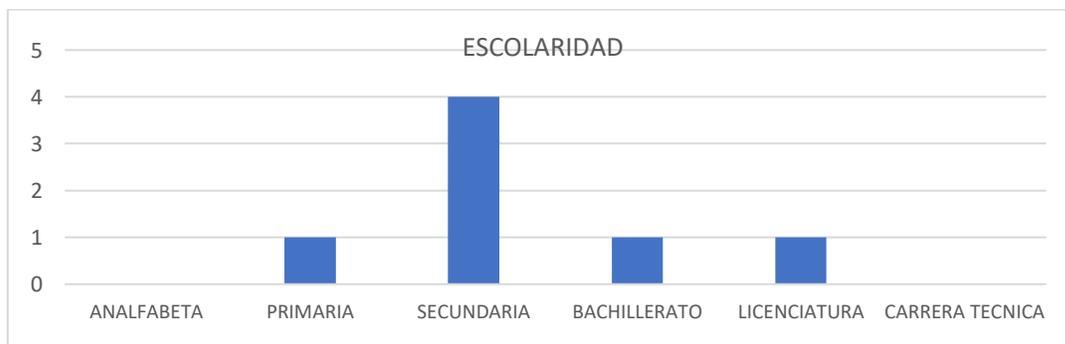


Figura XXXVII. Escolaridad.

La ocupación con reporte con más casos reportados fue hogar corresponde 57.1% (n 4) y empleada 42.8% (n3). Figura XXXVIII.

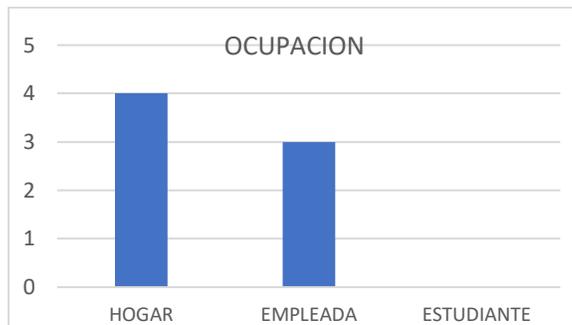


Figura XXXVIII. Ocupación.

El estado civil unión libre correspondió a 57.1% (n 4), Casada corresponde 42.8% (n3). Figura XXXIV.

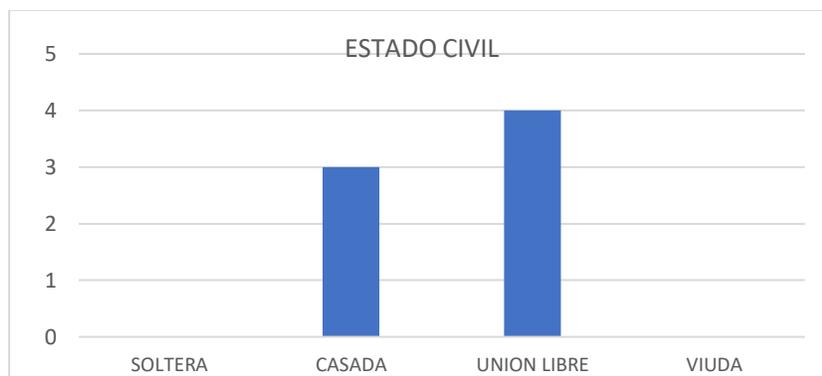


FIGURA XXXIV. Estado Civil.

## DISCUSIÓN.

El estudio se realizó la revisión y análisis de 123 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo que correspondiente de , las cuales se dividieron en tres grupos según el tipo de neoplasia intraepitelial por reporte de citología cervicovaginal como estudio inicial, con reporte de primer grupo NIC 1 86 pacientes(63.9% ), NIC 2 en número de 30 pacientes (24.3%) y reporte de 7 pacientes con reporte de NIC 3 (5.6%), con el objetivo de realizar asociación diagnostico de envío y final. Con el objetivo principal de este estudio es valorar su asociación citológica, colposcopia e histopatología.

De acuerdo a las variables estudiadas, En primero en reportar fue, el grupo de edad en la población de NIC 1 , La mayor detección fue en la edad correspondiente de 40 a 44 años, (20.9%) , NIC 2 con dos grupos de edad relacionados menores de 25 años y 40 a 44 años(16.6%) respectivamente y pacientes con NIC 3 fueron de 33 a 39 años( 42.8%).

El inicio de vida sexual reportada por tipo de NIC fueron NIC 1, 8 pacientes de 16 a 20 años (44.1%), NIC 2 con reporte de 13 pacientes con la edad correspondiente de 16 a 20 años (43.3%), NIC 3 reporto de su grupo 5 pacientes (71.4%).

Parejas sexuales en las NIC 1 mostro 53 pacientes correspondientes a 1 a 3 parejas sexuales (61.6%), a lo correspondiente de NIC 2 mostro una diferencia en grupo de edad de 16 a 20 años, con reporte de 13 casos (43.3%), y retoma el

mismo número de parejas sexual de 1 a 3 en las NIC 3, con reporte de 4 casos (57.1%).

En nuestro estudio no hubo asociación el consumo de tabaco con NIC, Reporte de casos NIC 1, no consumo reportado en 34 pacientes (39.5%), pero con mayor porcentaje los expedientes la cual es cuestionamiento no se realizó 43 pacientes (50%). En NIC 2, la mayoría del paciente 16 casos reportaron negar consumo (53.3%). NIC 3 reporte su mayor grupo sin consumo de tabaco 4 pacientes (57.1%).

En cuanto a resultado de las pacientes que realizan citología cervical previa reportan NIC 1, la mayor muestra reporto 51 casos (53.3%), NIC 2 Si realizadas 22 pacientes (73.3%), NIC 3 hubo 5 pacientes que realizaron estudios previos a diagnostico (71.4%).

El número de gestas otro factor mostro, en NIC 1 multigesta represento 55 casos (63.9%), NIC 2 reporto multigesta una población de 20 pacientes (66.6%), NIC 3 Logro el mayor porcentaje 7 pacientes de su grupo (100%).

La escolaridad más afectada, en NIC 1 fue primaria con 31 paciente (36%), y la licenciatura 8 pacientes (9.3%). En relación con NIC 2 los grupos afectados fue primaria y secundaria con 10 pacientes cada grupo (33.3%), NIC 3 su población fue secundaria 4 casos (57.1%).

Ocupación en las NIC 1 el grupo con mayor afectación hogar con 40 casos (46.5%), NIC 2 el hogar 17 casos (56.6%). NIC 3, 4 paciente (57.1%).

Estado civil en la Población con NIC 1, la variable casada reporto 36 pacientes (41.8), NIC 2, unión libre represento la mayoría 16 pacientes (53.3%). NIC 3 con su reporte de 4 casos (57.1%). La asociación diagnóstica que fue el objetivo de nuestro estudio se plasman en el apartado de conclusiones.

## CONCLUSIONES.

Lo correlación diagnóstica cito- histopatológica, fue baja, con reporte de asociación diagnóstica que representa el 46.3% y sin asociación correspondió 33.7 %, por lo que sigue siendo un método de screening, Sin embargo, la citología cérvico-vaginal, ha demostrado ser una técnica muy eficaz, con alta especificidad, económica y rápida para la detección de lesiones con muestra adecuada. Se han diseñado diversas técnicas para disminuir los falsos positivos y falsos negativos. Se encuentra en los rangos mencionados en la literatura.

El estudio de Colposcopia mostró una asociación diagnóstica a las Neoplasia Intraepitelial de 78.04%, con un rango de error 21.9% con referencia a estándar de oro que es el estudio histopatológico.

El estudio histopatológico reporto un diagnóstico total de 109 pacientes con diagnóstico de NIC en sus diferentes grados y se descartó patología en un 11.38%, En NIC 1, diagnóstico total fue 86% y descartado 13.9%, NIC 2 diagnóstico fue 90%, y patología descartada 10%, y en cambio NIC 3 reporto el 100% del diagnóstico a la lesión reportada.

Existen diversos estudios donde se analizan las etiologías entre las discrepancias de los diagnósticos entre la correlación Cito-Colpo- Histopatológico.

Reiterando que la principal causa de citologías falsas negativas es por falla en el muestreo, la calidad de toma de muestra o hasta en su caso material adecuado y con respecto a la colposcopia por una errónea estimación de la zona de transformación, con el fin de enfatizar que se debe mejorar en la enseñanza para la toma adecuada de la citología, que incluya elementos de zona de transformación y que el material para la toma sea la adecuada personalidad las características de la paciente.

El estudio se lleva a cabo con el ejercicio de control de calidad, donde el reporte histopatológico se tomó como estándar de otro, sin valorar la calidad o estándares de servicio histopatología. La citología cervicovaginal mas estudio colposcopia, juntos como procedimientos diagnósticos son la combinación exitosa y apropiada para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial, por lo que representan marcadores de confiabilidad.

Otra contribución del estudio es la importancia del seguimiento de los estudios que en su diagnóstico inicial no se asoció con el triple test cito-Colpo-histológica, ya que estas pacientes representan una población de alto riesgo para la detección posterior de lesiones mayores, por lo que es necesario y obligatorio el seguimiento por medio de los estudios citológicos continuos.

## RECOMENDACIONES.

Las muestras de citología cervicovaginal al ser una muestra de tamizaje deben de cumplir con los criterios requeridos, para ser considerada buena toma, en caso de ser positiva de una lesión intraepitelial debe ser corroborada siempre por estudio colposcópico y posterior toma de biopsia de la lesión. Ya que esto eleva de certeza diagnóstica para establecer el tratamiento adecuado.

Los factores de riesgos identificados para CaCu, están bien establecidos por lo que es necesario realizar el interrogatorio dirigido a la búsqueda intencionada de los mismo.

Es importante mantener la capacitación continua del equipo médico multidisciplinario involucrados en la atención de estas pacientes. Ya que permite el mejoramiento de la calidad de atención hacia las pacientes, respecto a diagnóstico precoz y tratamiento oportuno.

Con respecto a los Médicos residentes del servicio de ginecología y obstetricia en formación deben de tener capacitación adecuada en las tomas muestras, citología cervicovaginal, colposcopia y la toma de biopsia. e interpretación correcta de los estudios realizados.

Cabe señalar que en la unidad de colposcopia no se cuenta con inmunohistoquímica, PCR, p16, k67, que nos proporcionaría el porcentaje de sensibilidad y especificidad para el estudio, estudio que podría ser realizado en otro momento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality Worldwide. IARC launches the definitive cancer statistics resource. 2010
- 2.- Álvarez Rodas E. **Manual de la clínica de detección temprana patología cervical**. 2007; OPS /OMS Guatemala
- 3.-Sistema de Información de Cáncer en la Mujer (SICAM) 2006-2011
- 4.-Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de Proyecciones de Población (CONAPO), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) 1990-2010
- 5.-**NOM-014-SSA2-1994**, Norma oficial mexicana para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
- 6.- Organización Mundial de la Salud. Control Integral del Cáncer Cérvico Uterino, Guía de prácticas esenciales 2007. Disponible en: [http://www.who.int/reproductive-Elath/Publications/es/cervical\\_cancer\\_gep/index.html](http://www.who.int/reproductive-Elath/Publications/es/cervical_cancer_gep/index.html). Consultado 4 de septiembre de 2007
- 7.- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thoma DR, editors. Cancer Incidence in five continents, vol.VII. Lyon: IARC Scientific publications No. 155, IARC: 2002. VII. IARC scientific publications nº 143. Lyon, 1997.

- 8.- The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. J Obstet & Gynaecol Can 2007; Supp 3: S1-S55.
- 9.-López Saavedra Alejandro, Lizano Soberón Marcela. **Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano: La historia que no termina.** Cancerología. 2006; 1: 31-55
- 10.-Andersson S, Rylander E, Larsson B. **The role of human papillomavirus in adenocarcinomas carcinogenesis.** Eur. J. Cancer. 2001; 37: 246-250
- 11.-Mantovani F, Banks L. **Inhibition of E6 induced degradation of p53 is not sufficient for stabilization of p53 protein in cervical cancer derived cell lines.** Oncogene. 1999; 18: 3309–3315
- 12.-Munger K, Basile JR, Duensing S. **Actividades biológicas y blancos moleculares de la oncoproteína E7 del virus del papiloma humano.** Oncogen. 2001; 20: 7888–98
- 13.-Zhang B, Li P, Wang E, Brahmi Z, Dunn KW, Blum JS, et al. **The E5 protein of human papillomavirus type 16 perturbs MHC class II antigen maturation in human foreskin keratinocytes treated with interferongamma.** Virology 2003; 310: 100-108.
- 14.-Bosch Xavier, Silvia de Sanjosé. **Chapter 1: Human Papillomavirus and Cervical Cancer—Burden and Assessment of Causality** J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 1-31

- 15.-Fouts ET, Yu X, Egelman EH. **Biochemical and electron microscopic image analysis of the hexameric E1 helicase.** J. Biol. Chem. 1999; 274: 4447-4458.
- 16.-Hegde RS. **The papillomavirus E2 proteins: Structure, function, and biology.** Annu. Rev. Biomol. Struct. 2002; 31: 343–60
- 17.-Jeckel S, Loetzsch E, Huber E, Stubenrauch F, Iftner T. **Identification of the E9/E2C cDNA and functional characterization of the gene product reveal a new repressor of transcription and replication in cottontail rabbit papillomavirus.** J Virol. 2003; 77: 8736-8744.
- 18.-Fertey J, Ammermann I, Winkler M, Stoger R, Iftner T, Stubenrauch F. **Interaction of the Papillomavirus E8/E2C Protein with the Cellular CHD6 Protein Contributes to Transcriptional Repression.** J Virol. 2010; 84:9505-9515.
- 19.-Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M, **Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate.** J. Virol. 2001; 75: 1565-1570
- 20.-Day PM, Lowy DR, Schiller JT, **Papillomavirus infect cells via a clathrindependent pathway.** Virology. 2003; 307: 1
- 21.-Lewis F, Bernstein K, y Aral S. **El microbioma vaginal y su relación con el comportamiento, la salud sexual y las enfermedades de transmisión sexual.** Obstet Gynecol. 2017; 129 :643–654

- 22.-Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, **Incidence, prevalence and clearance of type-specific human papillomavirus infections; The Young Women's Health Study.** J. Infect Dis. 2002; 186 (4):462-9
- 23.-Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Hutchinson M, Morales J, Balmaceda I, Greenberg MD, Alfaro M, Burk RD, Wacholder S, Plummer M, Schiffman M. **Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica.**J Natl Cancer Inst. 2000; 92(6):464-474.
- 24.-Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P. **VPH testing in primary screening of older women.** Br J Cancer. 1999; 81 (3): 554-558
- 25.-Lazcano-Ponce E, Herrero R, Munoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P, HeARNdez P, Salmeron J, HeARNdez M. **Epidemiology of VPH infection among Mexican women with normal cervical cytology.** Int J Cancer. 2001; 91(3): 412-420
- 26.-Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. **Environmental co-factors in VPH carcinogenesis.** Virus Research. 2002; 89: 191-199.
27. Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical. Primera edición 2006
- 28.-Coronel-Brizio P, Coronel-Pérez P. **Estudio exploratorio de las lesiones premalignas en el reporte citológico del cuello uterino.** Revista médica de la universidad veracruzana. 2005; 3: 1

- 29.-Londesborough P, Ho L, Terry G. **VPHgenotype as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities.** Int J Cancer. 1996; 69: 364–368
- 30.-Gómez Fernández Julia. **Patología benigna y lesiones pre-malignas de cérvix.** Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. Clases de Residentes 2007
- 31.-Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Tracy JK, Zenilman JM, Ravel J, et al. **Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection.** J Infect Dis. 2014; 210:1723–1733.
- 32.-Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. **Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort.** PLoS One. 2013; 8: e63514.
- 33.-Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. **Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity.** Sci Rep. 2015; 5: 16865.
- 34.-Mirzaie-Kashani E, Bouzari M, Talebi A, Arbabzadeh-Zavareh F **Detection of Human Papillomavirus in Chronic Cervicitis, Cervical Adenocarcinoma, Intraepithelial Neoplasia and Squamous Cell Carcinoma.** Jundishapur J Microbiol. 2014; 7: 1- 5
- 35.- Acosta P, Pérez N, Pérez E, Correa B, Pérez C, Gómez C, Sánchez V, Pérez DG. **Anti-inflammatory effect of dialysable leucocyte extract in a rat model**

**of osteoarthritis: histopathological and molecular characterization.** Scand J Rheumatol. 2016; 45(6): 528-535

36.-Martínez Escoriza JC. **Lesiones precursoras del cáncer ginecológico: cérvix.** Prog Obstet Gynecol 2007; 50 (1): 57-64.

37.-Richart RM. **Cervical intraepithelial neoplasia.** Pathol Annu. 1973; 8: 301328.

38.-Castellanos M, Szerszen A, Gundry S, Pirog C, Maiman M, Rajupet S, Gomez JP, Davidov A, Debata R, Banerjee P, Fata J. **Diagnostic imaging of cervical intraepithelial neoplasia based on hematoxylin and eosin fluorescence.** Diagn Pathol. 2015; 10: 119.

39.-Medina-Villaseñor E, Oliver-Parrab PA , Neyra-Ortiz E , Pérez-Castro JA, Sánchez-Orozco JA, Contreras-González N. **Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas.** Gaceta Mexicana de Oncología. 2014; 13(1): 12-25

40.-Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, et al. **The up-to- date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach.** Cancer Treat Rev. 2006; 32: 516-523

41.-Diotallevi FF, Iacovelli A, Vicenzoni C, Atlante M. **Laser conization for cervical intraepithelial neoplasias grade III. Personal experience of 77 cases.** Minerva Ginecol. 2002;54: 467–470.

- 42.-Liu M, Acree B, Balloul JM, Bizouarne N, Paul S, Slos P, et al. **Genebase vaccines and immunotherapeutics**. Proc Natl Acad Sci USA. 2004; 101: 14567-14571.
- 43.-Zur Hausen H. **Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From HostCell Control in Early Events in Carcinogenesis [Review]**. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 690–698.
- 44.-Roden RB, Monie A, Wu TC. **Opportunities to improve the prevention and treatment of cervical cancer**. Curr Mol Med 2007; 7(5): 490–503.
- 45.-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 randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial**. Lancet Onco. 2005; 6(5): 271–278.
- 46.-Kay MA, Glorioso JC, Naldini L. **Viral vectors for gene therapy: the art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics**. Nat Med. 2001 Jan;7(1):33-40.
- 47.-Medina E, Guzmán CA. **Use of live bacterial vaccine vectors for antigen delivery: potential and limitations**. Vaccine. 2001 Feb 8;19(13-14):1573-1580.
- 48.-Cortes-Perez NG, Lefevre F, Corthier G, Adel-Patient K, Langella P, Bermudez-Humaran LG. **Influence of the route of immunization and the**

**nature of the bacterial vector on immunogenicity of mucosal vaccines based on lactic acid bacteria.** Vaccine. 2007; 25 (36): 6581–6588.

49.-Salgeller AACR - 91st meeting. **Dendritic cell vaccine strategies.** Drugs. 2000; 3(7): 714-716.

50-Harris, D.T., Matyas, G.R., Gomella, L.G., Talor, E., Winship, M.D., Spittler, L.E., and Mastrangelo, M.J. **Immunologic approaches to the treatment of prostate cancer.** Semin. Oncol.199; 26: 439-447.

51.-Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K. **Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression.** Cancer Res. 2006; 66(11): 5527–5536

52.-Prevención y detección oportuna del CÁNCER CÉRVICO UTERINO en el primer nivel de atención Guía de Referencia Rápida Catálogo Maestro de GPC: 1-146-0.

53.- gay JD, Donaldson LD, Goellener JR 2005, False-negative results in cervical cytologic studies 1043-1048.