

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS



**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR ANTE CRIOTERAPIA Y LEEP EN
NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES I Y II**

MONOGRAFÍA

Presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad
de San Carlos de Guatemala

Geraldine Steffany Ismalej González

María Fernanda Burbano Cárdenas

Médico y Cirujano

Ciudad de Guatemala, octubre de 2021



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. GERALDINE STEFFANY ISMALEJ GONZÁLEZ 201500080 3002111710101
2. MARÍA FERNANDA BÚRBANO CÁRDENAS 201500132 3184528390501

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR ANTE CRIOTERAPIA
Y LEEP EN NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES I Y II**

Trabajo asesorado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara y revisado por la Dra. Lisbeth Esmeralda Fernández García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el cinco de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Toño
Coordinadora


COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
COTRAG


UNIVERSIDAD DE
SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO
Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. GERALDINE STEFFANY ISMALEJ GONZÁLEZ 201500080 3002111710101
2. MARÍA FERNANDA BÚRBANO CÁRDENAS 201500132 3184528390501

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR ANTE CRIOTERAPIA
Y LEEP EN NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES I Y II**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el cinco de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora





COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



Guatemala, 5 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. GERALDINE STEFFANY ISMALEJ GONZÁLEZ
2. MARÍA FERNANDA BÚRBANO CÁRDENAS

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR ANTE CRIOTERAPIA
Y LEEP EN NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES CERVICALES I Y II**

Del cual el asesor y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Jaime Alberto Bueso Lara

Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2843

Revisor: Dra. Lisbeth Esmeralda Fernández García

Dra. Lisbeth E. Fernández G.
M.S. en Ginecología y Obstetricia
Colegiado 17442

Reg. de personal 20190295

Dedicatoria

A Dios por siempre guiarnos tomándonos de la mano a través del arduo camino que representó esta carrera, a nuestros padres por su apoyo y amor incondicional, por motivarnos constantemente para alcanzar nuestras metas y por siempre creer en nosotras. A nuestros profesores de la universidad por compartirnos con mucha vocación parte de su conocimiento y experiencia, a nuestros amigos de la carrera por hacer que el camino se volviera más agradable gracias a su cariño y compañía. A todas las personas que fueron nuestros pacientes durante la práctica clínica y hospitalaria, pues su contribución a nuestra formación como profesionales fue clave para el desempeño de nuestras habilidades médicas y quirúrgicas. Finalmente, a todas las mujeres que han perecido a causa de cáncer cervicouterino en nuestro país, esperamos que la recopilación de datos de la presente monografía ayude al adecuado cribado y prevención de ese fatal desenlace.

María Fernanda Burbano Cárdenas

Geraldine Steffany Ismalej González

Agradecimientos

A la Dra. Lisbeth Fernández y al Dr. Jaime Bueso, por contribuir en nuestro proceso de profesionalización como asesores y revisores de esta monografía y compartir con nosotras sus conocimientos. A la Dra. Mónica Rodas por su apoyo incondicional en el proceso metodológico y gestión de la monografía ante la Universidad de San Carlos de Guatemala. Al Magister Edmer A. Ismalej, por contribuir en el proceso de análisis de esta monografía.

¡Muchas Gracias!

María Fernanda Burbano Cárdenas

Geraldine Steffany Ismalej González

Índice

Prólogo.....	i
Introducción.....	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas.....	v
Contenido Temático	
Capítulo 1. Aspectos generales del cuello uterino y virus del papiloma humano	1
Capítulo 2. Métodos diagnósticos de lesiones NIC I y II.....	9
Capítulo 3. Conductas terapéuticas en lesiones NIC I y II.....	28
Capítulo 4. Análisis	38
Conclusiones.....	45
Recomendaciones.....	46
Referencias bibliográficas	47
Anexos	55



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Prólogo

El cáncer cervicouterino es el segundo más frecuente en mujeres después del cáncer de mama, en Guatemala al igual que en otros países en desarrollo, las mujeres tienen altas probabilidades de desarrollar cáncer cervicouterino, en nuestro caso con los agravantes del poco acceso a la salud y la renuencia de la mujer a someterse a pruebas de tamizaje para dicho cáncer.

Las autoras de la presente monografía hicieron una exhaustiva revisión documental del tema, haciendo énfasis en el diagnóstico precoz y tratamiento eficaz, proponiendo a instituciones y actores involucrados en el manejo y prevención de esta condición, una serie de recomendaciones tendientes a reducir la prevalencia de las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales.

Además de proponer, hacen un análisis de los pros y en contra, tanto de las técnicas diagnósticas como de las diferentes opciones terapéuticas, resaltando que dicho cáncer es altamente prevenible.

Una vez que la mujer ingresa al sistema de vigilancia, goza del seguimiento que la beneficiará al detectar a tiempo signos de alarma que indiquen un cambio en la modalidad terapéutica.

No me queda más que felicitar a las autoras, deseándoles éxitos profesionales.

Jaime Alberto Bueso Lara

Introducción

Según datos del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN, por sus siglas en inglés), se estimó que para el 2020 el cáncer cervicouterino fue el quinto en incidencia (9.3 % con 1555 casos) por detrás del de próstata (16 %), mama (13 %), hígado (11.9 %), estómago (9.8 %), siendo el tercer lugar en mortalidad habiendo causado 872 muertes (9.1 %) en Guatemala.¹ La mayor parte de los casos reportados están asociados a infección por virus del papiloma humano (VPH), este virus es el principal factor predisponente para el desarrollo de cáncer cervicouterino.²

En los últimos años la incidencia de esta enfermedad ha ido en disminución, esto en parte por la implementación de medidas preventivas primarias y secundarias que permiten la identificación de lesiones preinvasoras del cérvix, que según la clasificación de Richart histológicamente se dividen en neoplasia intraepitelial de primer, segundo y tercer grado (NIC I, II y III) según la profundidad y atipia celular.³ Tanto las NIC como el cáncer in situ está relacionado con cepas de VPH de alto riesgo u oncogénicos, principalmente los tipos 16 y 18, responsables del 70 % de las lesiones preneoplásicas.⁴

El manejo de elección para las lesiones de bajo grado (NIC I y II) pueden ser mediante tratamiento conservador, ablación (crioterapia) o escisión (cono frío o escisión electroquirúrgica en asa). La elección de una medida terapéutica depende de la edad de la paciente, profundidad de la lesión y de la eficacia del método.⁵

Por tanto, este estudio monográfico de compilación con diseño descriptivo pretende comparar ¿Cuál es la eficacia del tratamiento conservador ante crioterapia y escisión electroquirúrgica en asa (LEEP, también conocido como LLETZ) en pacientes con NIC I y NIC II? Para determinar la conducta más apropiada a tomar en mujeres con dicha patología con el fin de promover la regresión y disminuir la progresión o persistencia de la enfermedad.

Para la elaboración de esta monografía se realizó una revisión sistematizada de fuentes de información primarias y secundarias, fidedignas y actualizadas mediante utilización de descriptores como NIC 1, NIC 2, tratamiento, regresión, crioterapia, LEEP o LLETZ, conservador y VPH en los idiomas inglés y español en motores de búsqueda como PubMed, Google Académico, Scielo, EBSCO, e-libros y BVS Guatemala. Se incluyeron artículos exclusivamente de mujeres con primer diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical I y II (NIC I Y II) e intervención por primera vez de éstas mediante tratamiento conservador, crioterapia o LEEP. Se esquematizaron los capítulos a abordar y se hizo uso del gestor bibliográfico Mendeley con el fin de facilitar la organización y la elaboración adecuada de las referencias bibliográficas.

Con la información recopilada de aspectos anatómicos e histopatológicos del cérvix, aspectos generales del virus del papiloma humano, métodos diagnósticos, conductas terapéuticas en lesiones NIC I y II y de los estudios aplicados a mujeres con estas lesiones e intervenidas con tratamientos conservador, crioterapia y LEEP/LLETZ se comparó, analizó e interpretó el porcentaje de regresión, persistencia y progresión y así se definió la eficacia de los tratamientos.

Objetivos

Objetivo general

Comparar la eficacia del tratamiento conservador ante crioterapia y escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y II (NIC I y II) para determinar la conducta más apropiada a tomar en pacientes con dicha patología.

Objetivos específicos

1. Describir los aspectos generales del cérvix y del virus del papiloma humano.
2. Describir las técnicas diagnósticas utilizadas en neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y II (NIC I y II).
3. Describir los tratamientos utilizados en neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y II (NIC I y II).
4. Comparar el porcentaje de regresión, persistencia y progresión postratamiento conservador ante crioterapia y escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) en neoplasias intraepiteliales cervicales grado I y II (NIC I y II).

Métodos y técnicas

Esta monografía de compilación con diseño descriptivo se basa en la investigación documental a partir de la búsqueda exhaustiva de fuentes de información primaria y secundaria. Se utilizaron 9 descriptores en idioma inglés, *Medical Subjects Headings* (MeSH, por sus siglas en inglés), principales: “CIN 1”, “CIN 2”, “intraepithelial”, “HPV”, “LEEP”, “LLETZ”, “LSIL”, “HSIL”, “cervix”, “cryotherapy”, “AND” y “regression”; y, se utilizaron 10 Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) alternativos: “NIC 1”, “NIC 2”, “crioterapia”, “regresión”, “tratamiento”, “VPH”, “diagnóstico”, “conservador”, “preneoplasia” y “cérvix” en los siguientes metabuscadores académicos: Scielo, PubMed, EBSCO, e-libros, Google Académico y BVS Guatemala. (Anexo 1)

La selección de dichas fuentes cumple con los siguientes criterios de inclusión: mujeres con primer diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical I y II (NIC I Y II) e intervención por primera vez de éstas mediante tratamiento conservador, crioterapia o escisión electroquirúrgica con asa *Loop Electrosurgical Excision Procedure* (LEEP) también conocido como *Large Loop Excision of the Transformation Zone* (LLETZ). No se tomaron en cuenta estudios de mujeres embarazadas, mujeres con inmunodeficiencia de cualquier tipo, mujeres con cáncer cervical y mujeres con antecedentes de tratamiento y seguimiento por neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Las fuentes recopiladas fueron de 69 estudios de casos y controles, 77 estudios de cohorte, 81 ensayos clínicos controlados Y 153 estudios prospectivos y retrospectivos, que están redactados en idioma inglés o español, con una antigüedad máxima de cinco años, que además se limitaron a abordar la temática del estudio. (Anexo 2)

De la información impresa disponible, se utilizaron libros de la especialidad de ginecología, ginecología oncológica, histología, citología y patología. Los datos obtenidos de libros de texto o de artículos científicos que a pesar de su antigüedad eran mayor a 5 años, solamente se tomaron en cuenta los que proporcionaban información valiosa y estandarizada acerca de la teoría que contribuyeron a responder el objetivo de la investigación. (Anexo 3) Luego de la búsqueda de información se procedió a almacenar las distintas bibliografías en el gestor bibliográfico Mendeley con el fin de facilitar la organización y la elaboración adecuada de las referencias bibliográficas. Las fuentes utilizadas en esta monografía fueron las que mejor respondieron a las preguntas de investigación.

Finalmente, con la información compilada de aspectos generales del cérvix y del virus de papiloma humano (VPH), técnicas de diagnóstico, tipos de tratamientos en NIC I y II y de los estudios aplicados a mujeres con estas lesiones e intervenidas con tratamientos conservador,

crioterapia y LEEP/LLETZ se comparó, analizó e interpretó el porcentaje de regresión, persistencia y progresión y así se definió la eficacia de los tratamientos.

Capítulo 1. Aspectos generales del cuello uterino y virus del papiloma humano

SUMARIO

- Consideraciones anatómicas del cuello uterino
- Histología normal del cuello uterino
- Generalidades del virus del VPH como precursor principal de lesiones NIC

La orientación anatómica de la pelvis y la pared abdominal inferior femenina es importante para la práctica ginecológica. Los órganos genitales internos femeninos están comprendidos por los ovarios, las trompas uterinas, el útero y la vagina;⁶ para fines de esta monografía, en este capítulo se hará una revisión bibliográfica de los aspectos generales anatómicos e histológicos del cuello del útero, así como del principal causante de lesiones premalignas cervicouterinas, el virus del papiloma humano (VPH).

1.1. Consideraciones anatómicas del cuello uterino

El útero no grávido es un órgano muscular hueco que tiene paredes gruesas y tiene forma de pera,⁶ el peso promedio del útero es de 60 gramos⁷. Este órgano reproductor se encuentra en la pelvis menor y se divide en 2 partes: el cuerpo y el cuello. El primero se sitúa sobre la vejiga urinaria y el segundo está entre la vejiga urinaria anteriormente y el recto posterior.^{6,7} El cuerpo del útero representa los dos tercios superiores del total de la estructura, este suele medir 5 cm. El tercio inferior fusiforme corresponde al cuello, el cual está separado del cuerpo por un istmo del útero de aproximadamente 1 cm de largo.^{7,8}

El cuello mide 3.5 centímetros en una mujer adulta nulípara, con un diámetro de 2.5 centímetros aproximadamente. Este se a su vez, se divide en 2 porciones: la porción supra vaginal, entre el istmo y la vagina, y la porción vaginal, el cual sobresale a la misma y rodea al orificio externo del útero⁶. El cuello uterino tiene 2 aberturas pequeñas, los orificios cervicales interno y externo. El límite superior corresponde al orificio interno, que se encuentra donde el peritoneo se refleja hacia la vejiga y el límite inferior es la porción vaginal, el cual rodea al orificio cervical externo.⁷ Dentro de estos dos límites, el cuello del útero tiene un canal que comunica superiormente a la cavidad uterina e inferiormente a la vagina, el cual se llama conducto endocervical;⁶ este mide aproximadamente 3 centímetros de largo y 8 mm de diámetro.⁸ La porción del cuello uterino distal al orificio externo se llama ectocérvix. Esta porción esta revestida principalmente de epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado, que a diferencia del conducto endocervical está recubierto de una sola capa de epitelio cilíndrico secretor de mucina.⁷

1.2. Histología normal del cuello uterino

El cuello uterino es un conjunto de tejido fibroso, muscular y elástico, en donde el tejido que más predomina es el primero. El tejido muscular representa el 15 % del total y se encuentra principalmente en el endocérvix. La superficie del cuello del útero es lisa, rosada y translúcida cuando este está revestido de epitelio escamoso. Los límites anatómicos, clínicos e histológicos del orificio cervical externos (OCE) varían y no coinciden. Anatómicamente este se encuentra más allá del cual empiezan a separarse las paredes anterior y posterior del canal cervical; clínicamente se encuentra más alejado del cual ya no puede identificarse la mucosa del canal cervical sin ayuda de un instrumento; e histológicamente se puede identificar el orificio cervical en la unión entre el epitelio escamoso y columnar.⁸

El OCE tiende a estar lleno de moco por el epitelio secretor de mucina. El ectocérvix está conformado por la continuidad del epitelio vaginal, el epitelio estratificado no queratinizado, que luego se une con el epitelio columnar del endocérvix. A esta unión se le denomina unión escamocolumnar (UEC) o escamo cilíndrica, el cual mide alrededor de 0.5 mm de grosor. Este epitelio está formado por 5 capas, con diferentes grados de maduración celular (desde la profundidad hacia la superficie),⁸ las cuales son:

- La primera capa se denomina, capa basal (estrato cilíndrico). Está organizada por una sola fila de células elípticas sobre la membrana basal, dicha membrana está formada por una red de fibras de reticulina que separa el epitelio escamoso del estroma. Esta es la responsable de la renovación progresiva de las células epiteliales, por lo que se puede identificar mitosis.⁸
- La segunda capa es la parabasal (estrato espinoso profundo), esta consta de 3-4 hileras de células similares a la capa anterior, con la diferencia de ser relativamente más grandes y que ocasionalmente se identifica mitosis.⁸
- La tercera capa es la intermedia (estrato espinoso superficial), esta tiene de 5-6 hileras de grandes células poliédricas unidas entre sí por puentes intercelulares y se caracterizan por ser células con núcleos pequeños, citoplasma claro y abundante y con abundante cantidad de glucógeno.⁸
- La cuarta capa es la de condensación, está conformada por células poliédricas con gránulos queratohialinas.⁸
- La quinta capa es la superficial o estrato corneo, esta tiene 6-8 hileras de células grandes con núcleos picnóticos y abundante citoplasma, dichas células son las que experimentan queratinización.⁸

El epitelio escamoso se encuentra sustentado por tejido conjuntivo fibroso con buen riego sanguíneo. En la unión del estroma y el epitelio hay una red capilar desarrollada con proyección digitiformes ocasionales en el epitelio. La estructura se distingue en superficie y en profundidad, donde la primera el tejido conjuntivo es esponjoso y está formado por glándulas y numerosos vasos de pequeño calibre; y la segunda, es compacta y rico en fibras, altamente vascularizado y sin glándulas. Los componentes del tejido conjuntivo varían respecto a la edad de la paciente.⁸

El endocérnix, que inicia en el orificio cervical externo, está revestido de epitelio cilíndrico secretor de moco. Esta consta de una sola capa. Los núcleos son redondos u ovalados y se ubican en el tercio inferior de la célula, con predominio de citoplasma vacuolizado llenos de pequeñas gotas de mucina. Una parte de las células que conforman el epitelio del endocérnix, además de las mencionadas, son las células ciliadas. Estas células se encargan de la movilización del moco. La superficie anatómica que cubre la mucosa endocervical se ven influidas por la edad y la paridad. Por lo que en una mujer en desarrollo (pubertad) o con el uso de anticonceptivos orales, se puede producir una eversión o ectropión del epitelio columnar, que a diferencia que en pacientes menopáusicas la situación es inversa, en ellas se produce una contracción del epitelio columnar visible al conducto endocervical.^{8,9}

Entre la capa columnar y la membrana basal, a nivel de la unión escamocolumnar (UEC), se encuentran células en forma de cubo con núcleos grandes y escaso citoplasma, llamadas células de reserva, las cuales constituyen un papel importante en la génesis de displasia, ya que tienen la capacidad de transformarse en células columnares o escamosas, que en condiciones idóneas se multiplican y generan la denominada hiperplasia de las células de reserva. El origen de estas células es polémico, sin embargo, la hipótesis mejor aceptada es la basada en inmunohistoquímica de las citoqueratinas, el cual propone que se derivan de las células basales, en la que la displasia se desarrolla a partir del epitelio original.^{8,9}

Tras saber el tipo de epitelio que reviste el ectocérnix y endocérnix, identificar el punto de UEC puede variar con la edad y la influencia hormonal. El área donde el epitelio cilíndrico originario se superpone al escamoso originario, se denomina zona de transformación (ZT), que además incluyen los orificios glandulares y los quistes de Naboth. La ubicación de esta zona varía en la edad de cada paciente. En las mujeres en edad fértil se localiza fuera del orificio externo, en pacientes menopáusicas y pre púberes esta zona se encuentra dentro del conducto cervicouterino.⁹

Histológicamente se pueden distinguir diferentes tipos de UEC: la UEC originaria, el cual es la fusión entre el epitelio escamoso y columnar original; la unión escamometaplásica originaria,

en el que se unen el epitelio escamoso original y el escamosa metaplásico; y por último la unión metaplasticocolumnar, el cual consiste en la fusión del epitelio metaplásico escamoso y el columnar. Citológicamente se identifican 3 grupos principales de células provenientes de este epitelio:

- basales y parabasales
- células intermedias
- células cornificadas^{8,9}

Desde el punto de vista colposcópico se puede identificar la UEC entre el epitelio columnar endocervical y el escamoso ectocervical y la escamoescamosa (UEE) que se produce entre el epitelio escamoso metaplásico y el escamoso originario. La transformación metaplásico de los epitelios escamoso y columnar son un proceso fisiológico y permanente. La inclinación en el proceso es siempre hacia el aumento de la capa escamosa y a la maduración del epitelio escamoso una vez formado.^{8,9}

La metaplasia comienza por exposición del epitelio columnar endocervical al pH vaginal ácido, que conlleva a la destrucción del moco que protege las células columnares. La transformación a epitelio escamoso se debe a su mayor resistencia al pH vaginal, sin embargo, existen otros promotores del cambio a este epitelio, como el coito, la inflamación y el embarazo. Por lo que, tanto sucesos endógenos como exógenos son influyentes en el proceso metaplásico. Todos los procesos fisiológicos y patológicos tienden a ocurrir en la ZT.^{8,9}

Cuando la metaplasia sucede dentro de los límites normales, no es reactiva a una solución de ácido acético se le reconocer como zona de transformación normal (ZTN). Dicha zona es reactiva al yodo, y la captación de este dependerá del grado de maduración celular, por lo que, cuanto más maduro sea el epitelio mayor será su captación. En casos donde la metaplasia es anómala, se utiliza el termino de zona de transformación atípica (ZTA), donde pueden existir lesiones precursoras de carcinoma cervical, por lo que los límites del epitelio atípico concuerdan con los de la ZT.⁸

El entorno epitelial exclusivo del cuello uterino hace que sea proclive a infecciones por VPH; las células más susceptibles a esta infección son las inmaduras con metaplasia escamosa de la zona de transformación, por lo que hace al VPH el principal causante de lesiones precursoras y de cáncer cervical.^{2,10-12}

1.3. Generalidades del VPH como precursor principal de lesiones NIC

El virus del papiloma humano (VPH) es una de las principales enfermedades de transmisión sexual en el mundo.¹³⁻¹⁵ Para los años 1990 y 2000, estudios determinaron temporalmente una asociación entre la exposición a virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo con el desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales y cáncer de cérvix, y esto debido al constante cumplimiento de criterios de Bradford-Hill de causalidad.¹² Cada día, gracias al avance de la medicina, se ha definido con más certeza el papel que juega dicho virus en la formación de todas las neoplasias cervicouterinas y en cierta parte de neoplasias vulvares, vaginales y anales. Este virus en si es responsable, en promedio, del 5 % de todas las lesiones premalignas y malignas.¹⁴⁻¹⁶ A continuación se expondrán las principales características del virus y su relación con las lesiones premalignas del cuello del útero.

1.3.1. Características biológicas del Virus del papiloma humano

El VPH es un virus ADN de cadena (bicatenaria) simple con una cápside proteínica icosaédrica. Existen 2 tipos de HPV: el cutáneo y el mucoso, esto según su morfología. Este último es el que infecta principalmente a las células del epitelio escamosos o metaplásico del cuello del útero.^{17,18} El genoma del VPH es circular y tiene aproximadamente 8000 pares de bases. El ADN de este virus tiene la capacidad de codificar 8 genes de expresión temprana (E1-E8) y dos de expresión tardía (L1-L2). El L1 es la proteína de unión e iniciación de la replicación al unirse a integrinas de la superficie celular del huésped. A través de roturas de piel o epitelio el virus accede a la capa de células basales. La proliferación celular es estimulada por los genes de expresión temprana, lo que facilita la replicación del genoma vírico por la polimerasa de ADN de la célula hospedadora cuando estas se dividen. La hiperplasia de células provocado por el virus produce un engrosamiento del estrato espinoso y la capa celular basal, con lo que produce un papiloma o condiloma.^{15,19}

Se han identificado hasta 130 tipos diferentes de HPV, de los cuales 40 tienen la capacidad de provocar lesiones anogenitales en la mujer.^{9,12} Los tipos de HPV se pueden dividir en 2 categorías: VPH de alto riesgo y VPH de bajo riesgo; esta división se realiza en base a su capacidad oncogénica. Los principales tipos asociados a infección neoplásica o de alto riesgo son (14, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, y 73). De esos catorce, los tipos 16 y 18 son los que con mayor frecuencia se asocian a lesiones pre cursoras y cursoras de cáncer cervicouterino en más del 70 %.^{4,16,18} Los VPH de bajo riesgo son los tipos 6 y 11, el cual solamente ocasionan verrugas genitales.¹¹⁻¹³

1.3.2. Historia natural de la enfermedad del VPH

VPH es resistente a la inactivación y este se puede transmitir con los fómites.¹⁹ El principal mecanismo de transmisión genital es mediante el contacto directo (principalmente sexual) con la piel, las mucosas o líquidos corporales de una pareja previamente infectada o con infección subclínica por VPH. Las infecciones genitales por VPH son multifocales y abarca más de un sitio en la porción inferior del aparato genital femenino.^{15,16,18} A pesar de que la principal forma de transmisión sea genital, se han documentado casos en los que se identifican tipos no oncogénicos de VPH en mujeres sin actividad sexual en la vulva o la vagina, y esto puede deberse tal vez por el uso de algún tampón, por penetración digital e incluso por la utilización de objetos inanimados.¹²

La infección por virus de papiloma humano, principalmente por los tipos de alto riesgo, es muy frecuente que se documenten en mujeres con una vida sexual activa. La mayor parte de las lesiones por VPH, sintomáticas o asintomáticas, suelen presentar regresión por sí sola, esto se da principalmente en mujeres jóvenes o en adolescentes. Las mujeres infectadas por VPH de bajo riesgo por lo general muestran una rápida resolución de la enfermedad, a diferencia de aquellas infectadas por VPH de alto riesgo. El riesgo que una infección casual por VPH evolucione a ser maligna es del 3-31 % en mujeres jóvenes, en cambio en mujeres añosas o de avanzada edad el riesgo es aún mayor y el hecho de que esto suceda puede deberse a una infección persistente, más que una casual.¹⁵⁻¹⁷

Se puede identificar una infección por virus de papiloma humano por 3 formas: clínica, subclínica y latente. En la primera se reconocen por inspección visual. Macroscópicamente es evidente lesiones condilomatosas en regiones húmedas, se observan como formación sésiles papilares, aisladas o múltiples en forma de pequeñas crestas. Estas predominan en especial en aquellas áreas donde hay mayor fricción durante el coito. Las áreas mayormente afectadas son los labios menores, posterior al introito vaginal y vestíbulo. Cuando estas lesiones no son visibles a simple vista, con ayuda el colposcopio o de una lente de mayor aumento y aplicación de ácido acético al 3-5 % se pueden identificar lesiones producidas por VPH en cuello uterino, a este tipo de infección se le denomina infección subclínica; y las infecciones latentes solamente se pueden diagnosticar por medio de hibridación molecular del ADN en la citología, el cual ayuda a identificar el tipo virus causante de la infección, lo que es importante para determinar la probabilidad de desarrollo de lesiones pre cancerosas.^{18,19}

1.3.3. Prevención de la infección por VPH

El reconocer al virus del papiloma humano y sus tipos oncogénicos como uno de los principales precursores de lesiones cervicouterinas y de cáncer cervical motivó el desarrollo de

medidas profilácticas para dicha infección, mediante 2 formas: el desarrollo de vacunas contra el VPH y el cribado del ADN del VPH, esto con el fin de disminuir la prevalencia de la enfermedad. El eventual desarrollo exitoso de vacunas profilácticas contra este virus dependió del descubrimiento de que la proteína L1, al ser producida en un sistema de expresión recombinante, tiene la capacidad de auto ensamblarse en partículas similares al virus. Estas partículas que son parecidas al virus imitan al virión natural, pero estas no contienen material genético (ADN) del VPH y, por lo tanto, no son infecciosos ni oncogénicos.¹⁷ Tras la implementación de las medidas profilácticas y evaluación de resultados, fue más que evidente que el uso de vacunas contra el VPH en mujeres adolescente fue la mejor disposición para controlar el desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales (NIC I, II o III) y cáncer cervical; sin embargo, la implementación de esta vacuna en mujeres con lesiones cervicouterinas o cáncer cervical ya instalado no mejora el pronóstico clínico.^{20,21}

Para el año 2006 se aprobó la primera vacuna contra el VPH en humanos; hasta el día de hoy existen otros 2 tipos de vacunas, que, a diferencia de la primera, estas incluyen otros tipos de VPH además del 16 y 18. Estas vacunas han sido eficaces y eficientes en la prevención de: contraer HPV cervical, anal, vulvar, vaginal y oral, desarrollar NIC I, I o III y verrugas anogenitales.²¹ Para el año 2008 el primer programa de vacunación contra el VPH fue iniciado en Panamá. En este programa se vacunaron a niñas de 10-11 años con un esquema de 3 dosis. Posterior a esta implementación, el resto de los países de Latinoamérica se unieron a esta iniciativa. Se han desarrollado 3 tipos de vacunas que previenen las enfermedades asociadas al VPH. La vacuna bivalente (Cervarix), tetravalente (Gardasil), nonavalente (Gardasil 9).^{21,22}

La vacuna Bivalente o Cervarix fue aprobada para su uso por la FDA en el 2009. Esta vacuna es manufacturada por GlaxoSmithKline,^{21,22} está compuesta por VLPs de VPH 16 y 18. Ésta tiene resultado de eficacia de casi el 100 % contra lesiones premalignas cervicouterinas y con niveles altos de anticuerpos de aproximadamente el 80 % frente a la infección natural, así como protección por reacción cruzada del VPH 45 y 41.²¹ La vacuna está formada con adyuvante de AsO₄, que contiene una combinación de hidróxido de aluminio y un inmunoestimulante MPL. El esquema consta de 3 dosis (0,1,6 meses).²²

Las vacunas Gardasil y Gardasil 9 fueron aprobadas por la FDA en el 2006, ambas producidas por Merck & Co., Inc. La vacuna tetravalente es contra los tipos 16, 18, 6, 11 y la nonavalente contra 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52, 58 de VPH. Estas vacunas están formuladas con el coadyuvante a base de hidroxifosfato de aluminio.²⁰⁻²² El esquema de vacunación aprobado a implementar con estas 2 vacunas es de 3 dosis (0,2,6 meses). Sea cual sea la vacuna por

utilizar, va dirigida a niñas 9-14 años, edad en la que se presume aún no tienen una vida sexual activa.^{20,21}

El número de dosis inicialmente fue establecido por las características y composición de la vacuna. El esquema que fue implementado fue el de 3 dosis, esquema similar al de la vacuna contra la hepatitis B. Posteriormente fueron propuestos otros esquemas de vacunación en base al nivel de inmunogenicidad o respuesta inmune comparado en aquellas en los que se ha documentado eficacia clínica y en base a la eficacia probada en ensayos clínicos y/o por la efectividad entre las mujeres que recibieron menos de 3 dosis por la falta de apego al esquema pre establecido. Al realizar estudios de la respuesta del sistema inmune ante la vacuna contra el VPH tras recibir tres dosis y 2 dosis no fue significativa, por lo que, para el año 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la implementación de un esquema de 2 dosis con un intervalo de 6 meses entre cada una para mujeres de hasta 15 años y un esquema de 3 dosis para mujeres mayores a esa edad, esto basado en costo-efectividad de la vacuna. Dicho esquema continua en vigencia.²⁰⁻²²

Las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales son las lesiones pre invasoras más frecuentemente vistas del cuello uterino, se definen como pre invasoras a todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor. El conocimiento anatómico e histológico del órgano reproductor femenino es vital para el buen abordaje y tratamiento de estas lesiones. Los cambios histológicos atípicos ocurren en la zona de transformación del cérvix, los cuales pueden ser leves, moderados o severos. El principal causante a que estas lesiones se desarrollen es el virus de papiloma humano. La infección por este virus se ha documentado en hasta el 70 % de mujeres sexualmente activas. Esta infección, por lo general suele ser transitoria y asintomática, si esta está dada por tipos de VPH de bajo riesgo. Sin embargo, si la infección por VHP está dada por tipos de alto riesgo, la mujer infectada tiene la probabilidad de desarrollar cambios escamosos atípicos en cuello del útero. Por lo que, para evitar el aumento de la incidencia de la enfermedad y por ende de desarrollar cáncer de cérvix se desarrollaron vacunas contra el VPH, el cual hasta el momento han constituido una de las principales herramientas para la prevención de esta patología.

Capítulo 2. Métodos diagnósticos de lesiones NIC I y II

SUMARIO

- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales asociadas al VPH
- Métodos diagnósticos

A nivel mundial el cáncer del cuello del útero corresponde a una de las principales causas de mortalidad en mujeres en edad reproductiva, principalmente en países de bajos y de medianos ingresos.²³ Las neoplasias intraepiteliales cervicales son consideradas como premalignas del cáncer de cérvix. El desarrollo de estas lesiones pre invasoras del cuello del útero está asociada a diferentes factores, por tanto, la prevención y detección oportuna es vital para evitar la progresión de la enfermedad. En este capítulo se mencionarán los factores de riesgo y métodos diagnósticos para la detección de lesiones intraepiteliales cervicouterinas.

2.1. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 70 % de cánceres cervicouterinos y lesiones premalignas es causado por los virus oncogénicos VPH 14 y 16, siendo el segundo cáncer más frecuente en países subdesarrollados y se estimó que en 2018 hubo 570 000 casos nuevos (el 84 % a nivel mundial), y murieron aproximadamente 311 000 mujeres en todo el mundo por esta causa, de ellas el 85 % pertenecía a países subdesarrollados. El VPH es el virus que más frecuentemente causa infecciones virales del aparato reproductor tanto femenino como masculino, y la mayoría contrae el virus en algún momento de su vida, aunque llegue a ser indetectable por presentarse asintomático, y el 90 % suele remitir espontáneamente en un periodo de dos años.^{4,23} Según la OMS, el cáncer cervicouterino es el quinto cáncer más frecuente en las mujeres de Las Américas, su prevalencia es mayor en los países subdesarrollados debido a que el acceso a las medidas preventivas, como cribado citológico y vacunación contra VPH, son de acceso limitado.²³

La prevención primaria establecida por la OMS es dirigida a niñas de 9 a 14 años con educación sexual, y vacunación contra virus de VPH y cribado citológico a todas las mujeres que han iniciado vida sexual cada 2 años. Según la OPS el cáncer cervicouterino es el tercero más frecuente en las mujeres de América Latina y El Caribe. Cada año mueren más de 28 000 mujeres y aproximadamente 56 000 son detectadas con cáncer cervicouterino a pesar de ser un cáncer prevenible con vacunación, tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas.^{4,16,17}

Según GLOBOCAN en 2020, a nivel mundial, hubo 604 127 (3.1 %) casos nuevos de cáncer cervical, 341 831 (3.3 %) muertes a causa de este, y 1 495 211 (5.8 %) que prevalecían desde hace 5 años. Su incidencia representó el 6.5% de todos los cánceres en mujeres, siendo el cuarto por detrás del de mama (24.5 %), colorrectal (9.4 %) y pulmón (8.4 %).²⁴ Se estimó que para el 2020 en Guatemala el cáncer cervicouterino fue el quinto en incidencia (9.3 % con 1555 casos) por detrás del de próstata (16 %), mama (13 %), hígado (11.9 %), estómago (9.8 %), siendo el tercer lugar en mortalidad habiendo causado 872 muertes (9.1 %).¹

En el año 2015, el cáncer cervical fue la primera causa de muerte, seguido por el cáncer de mama, con 348 casos, se identificó mayor prevalencia en mujeres entre las edades de 30 a 39 años, y de 60 a 69 años.²⁵ Según la vigilancia epidemiológica de enfermedades no transmisibles del MSPAS, respecto a cáncer en Guatemala, 24 % de morbilidad ocurre a causa de cáncer cervical durante los años 2015 y 2016, con una razón de 13 casos de cáncer cervical por cada 100 000 habitantes en 2016; habiendo disminuido en un 13 % en dicho años si se compara con los resultados de 2015.²⁶

2.2. Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales son similares a los del cáncer cervicouterino. Estos se dividen en 3 grandes grupos: demográficos, conductuales y médicos.¹¹ (Anexo 4)

- Factores demográficos y conductuales: Demográficamente se considera qué pertenecer a las minorías, grupos marginados y un estado socioeconómico bajo es un factor de riesgo, pues suelen tener menos acceso a los servicios de salud o no conocen la importancia del cribado para la prevención. El grupo de edades comprendidas entre 20 y 39 años se toma como factor de riesgo puesto que la mayoría de los casos de neoplasia intraepitelial cervical detectados corresponden a estas edades. Esto ocurre debido a la historia natural de la enfermedad de cáncer cervicouterino, el cual puede tardar hasta diez años en establecerse en cáncer como tal, por lo tanto, durante ese periodo de ventana irán desarrollándose y progresando estas lesiones precursoras.^{2,11-13, 25}

Respecto a los factores de riesgo conductuales, el inicio de la actividad sexual temprana (antes de los 20 años) se asocia a factor de riesgo debido a la inmadurez para tomar conciencia respecto a prevención de las infecciones de transmisión sexual, de la mano con promiscuidad. También porque durante la adolescencia aparece metaplasia escamosa en la zona de transformación de la unión escamocolumnar. Esta ocurre por acción de los estrógenos, que aumentan la producción de glucógeno en el epitelio

escamoso, esto favorece el predominio de lactobacilos en la flora vaginal y a su vez el PH ácido gracias a su producción de ácido láctico. Este pH ácido estimula la metaplasia de epitelio cilíndrico a epitelio escamoso en la zona de transformación, esta zona se vuelve ancha, y por tratarse de células inmaduras se vuelven más vulnerables a la acción de carcinógenos.^{2,11-13, 27,28}

La promiscuidad se asocia a riesgo por representar mayor exposición a virus de papiloma humano, igualmente porque se expone a todas las infecciones de transmisión sexual, y se ha demostrado que el virus del herpes simple tipo 2 puede actuar sinérgicamente con el VPH. El tabaquismo es una conducta que representa riesgo para desarrollar cualquier tipo de cáncer por afectar la vigilancia inmunológica, principalmente por mutaciones en p53. En el caso del aparato genital inferior femenino, los productos de combustión de tabaco: nicotina, cotinina y NNK (4-metilnitrosamina-1-3 pyridil-1-butanona) se encuentran en saliva, torrente sanguíneo e incluso en el moco cervical de las fumadoras, lo cual causa disminución de las células de Langerhans del epitelio cervical, y se traduce en inmunosupresión local, lo cual puede aumentar la persistencia del virus de papiloma humano.^{2,11-13,27,28}

Se cree que deficiencias alimentarias de micronutrientes como vitamina A, C, E, carotenos y ácido fólico pueden favorecer a displasia cervical por encontrarse las células debilitadas y presentar poca resistencia a infección por virus de papiloma humano, por lo que la persistencia de la infección será de mayor tiempo.^{2,13,27}

- Factores Médicos: Se ha demostrado que la multiparidad representa un riesgo directamente proporcional al número de partos, esto a causa de la inmunosupresión inducida por el estado gestante (que podría hacer que el virus latente se vuelva activo), las influencias hormonales en el epitelio cervical que pueden predisponer a metaplasia cervical en la zona de transición, ectropión, e incluso el traumatismo físico que el parto y embarazo representan. De igual forma se considera que estos mismos efectos son causados por el uso de hormonas exógenas como los anticonceptivos orales combinados.^{2,11-13,27,28}

Igualmente, la inmunosupresión, ya sea inducida por uso de fármacos esteroides, con enfermedades autoinmunes o patológica, como por virus de inmunodeficiencia adquirida, se asocia con alta incidencia de lesiones intraepiteliales cervicales por mayor susceptibilidad al virus y menor sistema de vigilancia inmunológica no sólo contra el virus sino también contra el proceso oncogénico y células cancerígenas.^{1,11-13,27,28}

Patologías cervicales benignas como erosiones, laceraciones, ectopias o ectropión, son considerados predisponentes al hacer que el epitelio dañado sea más susceptible a infectarse con virus de papiloma humano. Las erosiones pueden ser traumáticas o debidas a cáusticos irritantes, igualmente las laceraciones, y este epitelio al no contar con total integridad pierde la barrera de protección de inmunidad primaria, haciendo que el virus penetre de una manera más fácil. Las ectopias y ectropión pueden ser causadas por estimulación hormonal, ya sea exógena o en estados como adolescencia o embarazo, esto hace que la unión escamocolumnar quede expuesta al medio ácido vaginal, haciendo más ancha la zona de transición consistente en células inmaduras metaplasias, blanco perfecto para la infección por dicho virus.^{2,11-13,27,28}

Sepsis vaginal y cervicitis infecciosa más que factores causantes son factores que se asocian, indican que hay mayor riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial cervical porque evidencian mayor transmisión de infecciones de transmisión sexual, y entre ellas hay probabilidad de que exista virus de papiloma humano.^{7,28} (Anexo 5)

2.3. Lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales asociadas al VPH

Entre los factores de riesgo, la infección de transmisión sexual por virus de papiloma humano de alto riesgo es considerado como la principal causa para desarrollar cáncer de cérvix aproximadamente a los 10 años de haber contraído la infección. El riesgo de contraer infección por papiloma virus es directamente proporcional a la actividad sexual. El serotipo 16 es el más carcinógeno debido a su persistencia, siendo el responsable del 45 % de lesiones NIC III y 55 % de cáncer cervicouterino, seguido del serotipo 18. Juntos estos serotipos son responsables de aproximadamente el 70 % de casos de cáncer cervicouterino. El predominio del serotipo 16 es debido a que este se relaciona directamente con neoplasia o cáncer en las células epiteliales escamosas, en contraste con el serotipo 18, el cual provoca neoplasias y cáncer en las células epiteliales cilíndricas. Es mucho más sencillo que al tomar muestra predominen las células escamosas, por lo que el serotipo 16 es más detectado.^{2,11-13,27-32} (Anexo 6)

El desarrollo de lesiones premalignas del cérvix no se ven determinadas por la infección por VPH de alto riesgo, pero cualquier factor de predisponente previamente mencionado sumado a este aumenta las probabilidades de mutación celular y por ende de neoplasia intraepitelial cervical que con el tiempo puede progresar a cáncer de cérvix. La probabilidad de desarrollar cáncer es mayor en mujeres a las que no se detectan a tiempo las lesiones precursoras, NIC.^{2,11-13,29,30,32}

Existe una leve variación respecto a la epidemiología de los diferentes serotipos en diferentes regiones. En China, se realizó una revisión de 198 estudios incluyendo más de 1000 casos, en donde se encontró que el serotipo más prevalente si fue el 16 seguidos en frecuencia de 52, 58, 53 y 18. En las lesiones NIC I la tasa de papilomavirus humanos de alto riesgo encontrados fue de 59.6 %, en lesiones NIC II y NIC III fue de 84.8 %, y una tasa de 89.9 % en pacientes con cáncer cervical.³¹

En un estudio realizado en Irán, en el año 2017, se estableció la prevalencia de papilomavirus de la siguiente manera: 20 % en pacientes con atipia celular, pero sin neoplasia, 44.5 % en pacientes con NIC I, 92.3 % en pacientes con NIC II y III, y 98.2 % en pacientes con cáncer cervical. El serotipo más frecuente fue el tipo 16 en 79.2 % de las muestras, seguido por el serotipo 18 (6.5 %) y 33 (5.1 %).¹⁴

2.4. Métodos diagnósticos

El diagnóstico de lesiones preneoplásicas contribuye a la disminución de la incidencia de cáncer in situ. Actualmente el primer método utilizado al momento de iniciar el cribado es la tinción de Papanicolaou de células exfoliadas cervicales, si esta evidencia algún grado atipia celular se analiza el cérvix por medio de colposcopia. Si las lesiones observadas en el cuello del útero son sospechosas de neoplasia se toma una biopsia para un estudio histológico y así verificar el diagnóstico. Otro método empleado pero que es útil cuando no se dispone del colposcopio es el IVAA, el cual ayuda a identificar las del epitelio con atipia celular.³³⁻³⁸

2.4.1. Citología cervical

Hace noventa años, Georgios Papanicolaou introdujo la citología exfoliativa en el campo de la medicina durante la conferencia Battle Creek, Michigan año 1928. Este se convirtió en el método más usado y aceptado mundialmente para cribado de lesiones cervicouterinas. Este método consiste en realizar una observación microscópica minuciosa de células cervicales extraídas por medio de un frote cervical, y posteriormente su clasificación sistemática.³⁰ Existen dos formas de preservar la muestra de células cervicales, ya sea en una laminilla o en medio líquido.^{33,34,38} La capacidad para detectar lesiones cervicales es igualmente competente con ambas técnicas de recolección, con la misma sensibilidad y especificidad. La interpretación de resultados se hace por medio del sistema Bethesda y su última actualización hecha en 2014.^{11,27,34}

En 2012 la Organización Americana de Colposcopia y Patología cervical (ASCCP), el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG) y la Sociedad Americana de Cáncer

(ACS) publicaron recomendaciones actualizadas acerca del cribado cervical. Esta unificación ayudó a reducir confusiones y a universalizar las recomendaciones de cribado.^{30,31} Actualmente se recomienda que el inicio tamizaje para neoplasias intraepiteliales cervicouterinas sea a partir de los 21 años y no antes, ya que se ha demostrado que el cribado a edades previas no disminuye el riesgo de padecer cáncer cervicouterino.³³⁻³⁸

Las mujeres con edades comprendidas entre 21 y 29 años deben cribarse exclusivamente con citología cervicouterina cada 3 años, y no antes, pues se ha demostrado que la evolución de lesiones neoplásicas a cáncer ocurre dentro de un periodo de 10 años, por lo que no se considera necesario que sean cada año. Siempre y cuando no hayan presentado neoplasia en alguno de los cribados.³³⁻³⁸ Las pacientes que hayan tenido un cribado positivo para células escamosas atípicas de importancia no precisada o NIC 1 deben repetir la citología cervical a los 12 meses, el porcentaje de regresión es mucho mayor al de progresión por lo que no requiere alguna prueba complementaria.³⁷

Hasta las edades entre 30 y 65 años se comienza a utilizar el co-testing (citología cervical y test para detectar papilomavirus de alto riesgo, hrHPV) idealmente cada 5 años, eso aumenta la detección de lesiones NIC III y así evitar la progresión a cáncer. Sin embargo, si no se cuenta con test para VPH se puede continuar con la citología cervicouterina cada 3 años.³³⁻³⁸ Un claro beneficio del co-testing es que puede detectar el adenocarcinoma in situ y adenocarcinoma cervical, ya que por su localización endocervical la citología no suele detectar, pero el test hrVPH sí.^{35,34}

Cuando existen células escamosas atípicas de importancia no precisada (ASC-US, por sus siglas en inglés) pero la prueba para hrVPH es negativo, de preferencia que sea de ADN, el riesgo de que progrese a NIC 2 o 3 es muy bajo, sin embargo, se recomienda que se inicie el co-testing cada 3 años. Si el siguiente co-testing es normal se continúa cada 5 años. Si la prueba para hrVPH es positivo con ASC-US en la citología se puede actuar de dos formas: 1. Repetir el co-testing a los 12 meses, si este sigue reportando ASC-US o un grado mayor, o sigue siendo positivo para test hrVPH, se debe referir para realización de colposcopia. 2. Realizar una prueba de genotipo para VPH serotipo 16 o 18, si es positivo se debe referir a colposcopia, si resulta negativo se debe de repetir es co-test al año.³³⁻³⁸

A partir de los 65 años debe discontinuarse el cribado, siempre y cuando haya realizado al menos tres cribados previos consecutivos, y por supuesto que estos hayan sido negativos para NIC 2 y papilomavirus en los últimos 20 años. Pues, aunque las mujeres de estas edades si pueden desarrollar cáncer cervical este ocurre aproximadamente 15 a 25 años posteriores a

infectarse con papilomavirus de alto riesgo. Pacientes con previo diagnóstico de NIC 2 deben continuar el cribado durante 20 años más a partir del momento de ese resultado. Las pacientes que han sido vacunadas siguen el mismo régimen de cribado.³³⁻³⁸

2.4.1.1. Técnica para la realización de citología cervical

La sensibilidad para detectar neoplasias de la citología cervical es de 51 % con una especificidad de 66.6 a 98 %.^{27,33,37} La paciente no debe estar menstruando, 48 horas previas a la prueba: no debe tener relaciones sexo-genitales, no aplicar cremas, duchas vaginales, lubricantes, u óvulos. Si existe algún proceso infeccioso como cervicitis o vaginitis este debe ser tratado previamente, pues puede dificultar la visualización y toma de muestra, sin embargo, si el flujo o secreción continúa después del tratamiento se debe tomar la muestra, y sospechar que un proceso neoplásico puede ser el causante. También es importante una historia clínica completa con antecedentes ginecobstétricos como fecha de última regla, uso de algún método anticonceptivo, pues hormonas exógenas y dispositivos intrauterinos pueden ocasionar cambios reactivos en las células.^{27,39}

Para realizar el examen se pide a la paciente que se acueste en posición de litotomía dorsal, se utiliza un espéculo vaginal, de preferencia desechable, se aplica una fina capa de lubricante a base de agua y luego se introduce por la vagina. Al introducir la totalidad del espéculo se abre exponiendo el cérvix, cuando existe presencia de modo cervical en el orificio cervical externo se retira con ayuda de una escobilla o un hisopo, teniendo sumo cuidado de no contactar el hisopo con el cérvix porque puede alterarse el epitelio que se va a muestrear.^{27,39}

A continuación, se procede a tomar la muestra. Existen diferentes dispositivos para obtenerla como: la espátula plástica o de madera de ayre, cepillo endocervical, o un cepillo cervical tipo escoba. Se identifica el orificio cervical externo, se coloca la punta de la espátula de ayre en este y se rota 360 grados, para obtener células del ectocérvix, luego se introduce el cepillo endocervical dentro del orificio cervical externo, y se rota 180 grados para obtener muestra de células endocervicales. Otra alternativa es el uso del cepillo cervical tipo escoba para obtener simultáneamente la muestra de células endo y ectocervicales, por medio de su rotación las veces que indique el producto, sin embargo, esta es principalmente utilizada para su recolección en medio líquido. Es importante que al identificar la zona de transformación en la unión escamocilíndrica se obtenga muestra de esa área.^{27,39}

Para el método de tinción de Papanicolaou en laminilla se debe extender el contenido de las células recolectadas, se divide la laminilla en dos mitades, primero se raspa en línea recta la espátula de ayre tratando de que ocupe todo el espacio y posteriormente se rota el cepillo

endocervical hacia el lado contrario del cual se rotó al obtener la muestra, abarcando el espacio de laminilla correspondiente. Por último, se fija la muestra con aerosol fijador.^{27,39}

Actualmente también puede recolectarse la muestra de citología cervical en medio líquido, La ventaja de este método es que esta misma muestra se puede utilizar para test de papilomavirus humano.^{27,36} La FDA aprobó en 1996 el ThinPre Pap Test que contiene medio líquido a base de metanol.³³ La forma correcta de depositar la muestra es abrir el frasco, introducir el instrumento de recolección y girarlo al menos diez veces dentro del medio líquido y por último sacudir suavemente el instrumento dentro del medio para liberar células remanentes. Este medio es el único en el que también se pueden detectar tricomonas, clamidia y gonorrea en la misma muestra. Posteriormente, en el laboratorio, las células son filtradas y se depositan en una delgada monocapa uniforme sobre una superficie de vidrio, adhiriéndolas a la superficie con ayuda de la presión del aire.^{33,35,39} En 1999 la FDA autorizó el método SurePath en el cual el medio líquido del vial es a base de etanol, la forma de recolectar la muestra es la misma, sin embargo, aquí se debe soltar la cabeza del instrumento de recolección dentro del vial por medio de su desprendimiento (estos han sido modificados para permitir rotura). Posteriormente se centrifugan, para separarlas del medio líquido, se vuelven a suspender en un gradiente de densidad y se adhieren a una laminilla con ayuda de la gravedad.^{27,33,35}

A pesar de las ventajas de la citología cervical en medio líquido sobre la convencional como distribución celular más uniforme, mejor preservación de la morfología celular y medio más limpio porque se remueven moco y sangre, ambas formas de citología cervical son aceptadas y se les atribuye la misma sensibilidad y especificidad para detectar lesiones neoplásicas.^{27,33,36,37}

2.4.2. Test para la identificación de VPH de alto riesgo (hrHPV)

La importancia de detectar la presencia de papilomavirus de alto riesgo ocurre a partir de las lesiones NIC 2, pues generalmente las NIC 1 evidencian una infección aguda por algún papilomavirus que suele remitir espontáneamente. El pico de mujeres infectadas ocurre antes de los 25 años, pero usualmente remiten dentro de dos años y sólo un pequeño porcentaje se vuelve persistente.^{33,34} Las pruebas moleculares que detectan ADN de papilomavirus de alto riesgo tienen una sensibilidad de 92 a 95 %.³¹ Actualmente la FDA ha autorizado ciertas pruebas para detectar presencia de papilomavirus de alto riesgo, estos se dividen en captura híbrida (HC) y reacción en cadena polimerasa (PCR). Sin embargo, los que más comúnmente se utilizan son Hybrid Capture 2 y Cobas.^{34,35}

- Hybrid Capture 2: Es un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos con amplificación de señal por medio de detección quimioluminiscente en un microplato. Identifica de manera

cualitativa la presencia de 13 serotipos de papilomavirus de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68. Sin embargo no puede determinar puntualmente el serotipo específico. Luego de liberar el material genético del virus, se hibridan los especímenes que contienen el ADN objetivo de VPH con un ARN específico del mismo, los híbridos resultantes se colocan en un microplato recubierto con anticuerpos específicos para estos híbridos de ADN: ARN VPH. Estos híbridos reaccionan con fosfatasa alcalina que está conjugada con los anticuerpos, y son detectados por un sustrato quimioluminiscente. Los anticuerpos se unen a los híbridos lo que causa amplificación de señal. Conforme el sustrato se acaba, gracias a la unión de la fosfatasa alcalina, se emite luz. La presencia de luz indica la presencia de ADN objetivo en el espécimen, dando un resultado positivo.⁴⁰⁻

⁴² La desventaja presentada con este método son falsos positivos por reactividad cruzada con serotipos de bajo riesgo, también baja especificidad porque reaccionan con genotipos no registrados presentes en grados histológicos menores que NIC 2, o ácidos nucleicos no pertenecientes a VPH.^{41,42} Para la recolección de la muestra existen dos opciones:

- Digene Cervical Sampler: La muestra se toma como un frote cervical, con un cepillo endocervical en forma de cono con cerdas de nylon, este se introduce en el orificio cervical externo, se rota tres veces. La muestra se deposita en un medio de transporte en forma de tubo, para posteriormente ser procesada en el laboratorio.⁴²
 - Se puede espécimen de una muestra de citología cervical en medio líquido.⁴²
- Cervista: Es una prueba que fue autorizada por la FDA en 2009, detecta de forma cualitativa ADN de los siguientes serotipos de papilomavirus humanos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. El método molecular que utiliza es Invader™ un método de amplificación de señal que detecta secuencias de ácidos nucleicos específicas. Por medio de dos reacciones isotérmicas se crea una secuencia de ADN diana y una reacción secundaria produce una reacción fluorescente FAM por encima del valor discriminatorio derivado empíricamente cuando el resultado es positivo.⁴⁰ Las muestras pueden recolectarse por medio de:
 - Citología cervical líquida ThinPrep que son preservadas en PreservCyt™ Solution.⁴³
 - Citología cervical líquida SurePath™ Preservative Fluid.⁴³
 - Cobas: Ensayo cualitativo PCR en tiempo real, automatizado, considerado 3 en 1, pues por medio de dos procesos simultáneos amplifica el ADN objetivo por medio de reacción

en cadena polimerasa en tiempo real para brindar los genotipos individuales de los serotipos 16 y 18, y con hibridación de ácidos nucleicos detecta 12 serotipos de alto riesgo: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Gracias al control interno de la β -globina humana celular evita falsos negativos, pues los especímenes que no la poseen son considerados como inválidos, además cada reacción contiene enzima AmpErase para reducir los falsos positivos a causa de contaminación por arrastre de productos de amplificación diferenciadora provenientes de moléculas objetivo. El sistema para procesar esta prueba ha sido validado por medio de varios estudios clínicos como ATHENA e IMPACT.^{44,45}

- ATHENA (*Addressing THE Need for Advanced HPV Diagnosis*, por sus siglas en inglés): es un ensayo realizado en Estados Unidos que evaluó el desempeño del Test para hrVPH Cobas, contó con dos fases, una transversal y una prospectiva que duró tres años y finalizó en 2012. Participaron 47.208 pacientes, entre ellas 32,260 mujeres mayores de 30 años con citologías cervicales negativas. Los objetivos del estudio fueron: evaluar el desempeño del test como cribado en mujeres con presencia de ASC-US es citología cervical, como test coadyuvante para el manejo en pacientes con citología cervical normal, y su uso como test de primera línea en cribado de mujeres a partir de 25 años, sin necesidad de utilizar en la citología cervicouterina.⁴⁵

Se confirmó la especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo del test hrVPH Cobas, muy similar al test Hybrid capture 2, validado para detección de lesiones neoplásicas a partir de NIC 2 hasta grados histológicos superiores, pues la presencia de papilomavirus de alto riesgo se asoció directamente a la presencia de neoplasias cervicales.⁴⁶ Se encontró que al estar presente algún serotipo de alto riesgo, más aún los serotipos 16 y/o 18, supone riesgo de cursar con neoplasia cervical NIC 2 o de grado histológico mayor aunque el resultado de la citología haya sido negativo para malignidad.⁴⁷

Se Concluyó que el hrVPH test Cobas tiene mayor sensibilidad que la citología cervical para detección de lesiones neoplásicas. El hallazgo de genotipos para serotipos 16 y/o 18 tiene similar sensibilidad a un resultado de citología cervical ASC-US o mayor grado citológico, y que el detectar serotipos 16 y/o 18 combinado con una lesión NIC I o NIC II histológico representa mayor sensibilidad que un resultado aislado de citología cervical que reporte ASC-US o lesión mayor. En conclusión, la prueba hrVPH Cobas podría ser una estrategia mejor que la citología cervical para el cribado de cáncer cervical.⁴⁸

- Aptima: A diferencia de las pruebas anteriormente desarrollados no detecta ADN sino ARN mensajero de los oncogenes E6 y E7 de papilomavirus humano, los cuales solamente están presentes en los serotipos de alto riesgo. Por medio de amplificación de ácidos nucleicos hace una identificación cualitativa de alguno de los 14 serotipos de alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68. Está indicado su uso para pacientes con citología cervical con ASC-US y valorar referencia a colposcopia, junto con la citología cervical para cotesting, o aislado para cribado de primera línea. Para su validación se realizaron diez ensayos clínicos demostraron que esta prueba posee un desempeño similar a otros hrVPH tests previamente autorizados, por lo que fue autorizado por la FDA en 2013. El espécimen para la muestra se puede obtener del mismo de la citología cervical ThinPrep pap test o con el recolector propio del test el Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit.⁴⁹

2.4.3. Colposcopia

La colposcopia es una técnica en donde se visualiza el cérvix por medio de un colposcopio, un colposcopio es un microscopio binocular que contiene un haz de luz intensa y ampliaciones que van desde 7.5x, 15x, 20x y 30x. Fue introducido en 1925 por Hans Hinsselman aunque fue adoptado por médicos patólogos hasta el año 1934 bajo el nombre de Leucoplasia ya que las lesiones precancerosas presentadas eran de color blanco. El patólogo Vienés Walter Schiller aporta la utilización de lugol en 1928, al descubrir que el epitelio escamoso maduro diferenciado contiene glucógeno y por lo tanto es captado por esta solución de lugol, en contraste con el inmaduro indiferenciado (con potencial maligno) que no capta el lugol por no poseer glucógeno.^{50,51} Las indicaciones para realizar colposcopia son las siguientes:

1. Cuello uterino de aspecto sospechoso: Lesiones macroscópicas visibles, hemorragia.
2. Citología con resultado anormal
 - Células escamosas atípicas (ASC, ASC-US, ASC-H)
 - Lesión intraepitelial escamosa de baja malignidad (LSIL)
 - Lesión intraepitelial escamosa de alta malignidad (HSIL)
 - Carcinoma de células escamosas
 - Células glandulares atípicas (ACG)
 - Citología de muestra carcinoma
3. Prueba de VPH positiva persistente durante 1 año (aunque la citología sea normal)
4. Acetopositividad en inspección visual con ácido acético (IVAA)
5. Acetopositividad en inspección visual con ácido acético y lente de aumento (IVAA)
6. Inspección visual con lugol positiva.⁵⁰⁻⁵²

Lo ideal es la referencia para realización inmediata de colposcopia, pero si se impone un tiempo de espera este no debe exceder un margen según la situación. Una paciente con resultado de citología cervical anormal con ASC-US, o LSIL debe acudir a evaluación colposcópica antes de 8 semanas, según la recomendación de las guías españolas de cribado, sin embargo, la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia recomienda que se realice entre 6 y 12 semanas. Esto porque existe riesgo entre 12 % y 16 % de ser realmente una NIC2 por biopsia. En pacientes con citología cervical que reporta ASC-H o HSIL la evaluación colposcópica debe realizarse antes de las 4 semanas, pues existe un riesgo de 2 % de que sea un carcinoma in situ. Una citología cervical que reporta ACG a veces puede significar que la patología es escamosa y no glandular, sobre todo en mujeres menores de 35 años donde el riesgo de ser así varía de 9 a 54 %, aunque de ser patología glandular también podría tratarse de un adenocarcinoma y no estar relacionado a papilomavirus humano; aún no se ha estipulado el tiempo para la evaluación colposcópica en esta condición. Si el resultado de citología cervical reporta un adenocarcinoma o carcinoma se debe realizar la colposcopia antes de las 2 semanas, pues el riesgo de lesión cervical severa e invasiva es muy alto.⁵¹

Las pacientes cuya citología cervical es normal, pero cuentan con prueba hrVPH positiva tienen 5 a 10 % de riesgo a desarrollar una lesión NIC 2 a los 5 años. En países desarrollados la conducta a tomar es repetir la prueba al año, pues existe posibilidad de que el virus remita espontáneamente, si al año continúa positiva si debe realizarse colposcopia antes de las 16 semanas.^{37,38,51}

2.4.3.1. Técnica de colposcopia

El colposcopio contiene en su cabeza un lente objetivo en un extremo, y dos lentes oculares en el otro extremo que es por donde el colposcopista observa. Una fuente de iluminación a través de una lámpara, que puede estar montada en el cabezal o fuera de este y conducirse a través de un cable de fibra óptica. Actualmente la lámpara consta de una luz LED o luz fría xenó. En el cabezal hay un filtro (verde, azul o ambos) estos se interponen entre la luz y el objetivo para eliminar la luz roja y así observar detalladamente la trama vascular cervical. La cabeza del colposcopio puede movilizarse hacia arriba y hacia abajo y así facilitar la exploración.^{51,52} Para realizar colposcopia se requieren los siguientes materiales:

- Espéculo vaginal
- Retractor de paredes vaginales
- Bandeja riñón
- Solución salina, ácido acético al 5 %, lugol

- Torundas de algodón grandes y pequeñas
- Pinzas de anillas
- Pinza de disección largas
- Pinzas de tenáculo (de pozzi)
- Soluciónonsel (sulfato férrico) y nitrato de plata
- Espéculo endocervical
- Pinza de biopsia con sacabocados
- Frasco con formol
- Jeringa cargada con lidocaína
- Legra o cureta endocervical/ cepillo endocervical⁵⁰⁻⁵²

Es importante mencionar que la paciente no debe estar cursando en su periodo menstrual al momento de la evaluación colposcópica, sin embargo, si la hemorragia es de origen desconocido o no esperada se debe realizar el examen. Previo a realizar la colposcopia se debe llenar el historial clínico completo de la paciente. Posteriormente la paciente debe colocarse en posición de litotomía dorsal, se inspecciona la vulva y periné, se procede a colocar espéculo vaginal con la menor cantidad posible de lubricante hidrofílico, se retira cuidadosamente la mucosidad cervical. El principal objetivo de la colposcopia es detectar la presencia de neoplasia epitelial de alto grado (NIC 2 y 3) y carcinoma, por lo cual se debe ser muy observador a los detalles.^{27,51,52}

Para realizar el examen colposcópico se deben seguir tres pasos fundamentales. Primero debe aplicarse solución salina, con un rociador o torundas de algodón empapadas, para estudiar la trama vascular subepitelial, si se cuenta con filtro verde se recomienda utilizarlo pues ayuda a ver los vasos con mayor nitidez. Los hallazgos normales son, en el ectocérvix, el epitelio plano estratificado no queratinizado es de color rosado y homogéneo, sin presencia de anomalías como aperturas glandulares o quistes de Naboth. Debajo de este estrato está la trama vascular, por ello es difícil que se visualice o sólo se logra ver una fina red de capilares. El epitelio del endocérvix es cilíndrico productor de mucina, por estar formado de una monocapa se visualiza de un color rojo oscuro, pues su espesor es delgado y los vasos sanguíneos están subyacentes en el estroma. Tiene aspecto polipoide por las glándulas secretoras que dormán surcos e invaginaciones.^{27,50,52}

Luego sigue la observación con ácido acético al 5 %, si no se cuenta con ello el vinagre blanco de cocina puede ser buena alternativa, para aplicar al cérvix se utilizan torundas de algodón empapadas y se introducen con ayuda de las pinzas de anillas o hisopos. El ácido acético

actúa generando edema en el epitelio cilíndrico o epitelio escamoso anormal por medio de precipitación y coagulación de proteínas nucleares y citoqueratinas. Cuando contacta con epitelio maduro normal los núcleos y sus proteínas en la superficie son escasos, por lo que no hay coagulación y el estroma conserva su color original rosado. Sin embargo, al contactar con epitelio neoplásico, el cual contiene núcleos con abundantes proteínas y citoqueratinas, ocurre coagulación tornándose el estroma a un color blanco, esta reacción se denomina acetoblanca. Entre mayor es la lesión neoplásica mayor es la intensidad del acetoblanca y con más rapidez se instaure, más profundas son las células neoplásicas en el epitelio, más difícil es para el ácido acético penetrar y causar coagulación acetoblanca.^{27,50,52}

Luego de la inspección con ácido acético se procede a realizar la prueba de Schiller con solución yodoyodurada de lugol. Esta prueba se fundamenta en que el epitelio escamoso maduro contiene glucógeno, y las lesiones NIC o carcinomas con células inmaduras no contienen glucógeno o este es muy escaso. El yodo es glucofílico por lo que es captado por epitelios escamoso maduro, y al aplicarle lugol toma una coloración color castaño caoba o negro. En cambio, el epitelio cilíndrico y el epitelio escamoso metaplásico inmaduro no se tiñen o se tiñen parcialmente. Cuando existe erosión cervical el lugol tampoco es captado. Las zonas neoplásicas y cancerígenas no captan yodo y se visualizan como zonas gruesas de color amarillo mostaza o azafrán. Otras anomalías que no captan yodo son: leucoplasia (hiperqueratosis) y condilomas.^{27,50,52} Los colposcopistas deben estar perfectamente capacitados para identificar el tejido anormal y hacer la respectiva toma de muestra para biopsia del lugar con mayor probabilidad de mayor grado de neoplasia.²⁷

2.4.3.2. Interpretación de resultados

Para gradar las características de las lesiones se puede utilizar el índice colposcópico modificado de Reid (Anexo 7), el cual se basa en cuatro signos de la lesión: bordes, color, distribución de vasos sanguíneos y captación de lugol. Cada categoría tiene un puntaje de 0 a 2, al final se suman, interpretándose según su resultado. De 0 a 2 puntos: Probable NIC (lesión intraepitelial de bajo grado) 1, 3 a 4 puntos: Probable NIC 1/ NIC 2 (lesión superpuesta), 5 a 8 puntos: probable NIC 2 o NIC 3 (lesión intraepitelial de alto grado).^{27,50,52}

La Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopía aprobó una nomenclatura en 2011 que estandariza los hallazgos colposcópicos. Las lesiones que representan grado 1 en el índice modificado de Reid representan a las de grado 1 (menores), y las de grados más altos corresponden a las de grado 2 (mayores), esta es la más aceptada y utilizada hasta el momento, su última actualización fue en 2011 elaborada por un comité de 13

colposcopistas de diferentes sociedades científicas alrededor del mundo.^{27,52} Esta se divide de la siguiente manera:

Inspección general

- Cérvix adecuado / inadecuado: oscurecimiento por inflamación, hemorragia, cicatrices
- Visibilidad de una unión escamocolumnar: completa, parcial no visible
- Zona de transformación tipo 1,2,3

Hallazgos colposcópicos normales

- Epitelio escamoso normal: maduro / atrófico
- Presencia de epitelio columnar: ectopia / ectropión
- Epitelio escamoso metaplásico: quistes de Naboth, criptas glandulares
- Deciduosis en el embarazo

Hallazgos colposcópicos anormales

- Principios Generales
 - Ubicación de la lesión: dentro / fuera de la zona de transformación. Según las agujas del reloj
 - Tamaño de la lesión: número de cuadrantes del cérvix que cubren la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cérvix.
- Grado 1 (menor)
 - Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular
 - Mosaico fino. Puntillismo fino
- Grado 2 (mayor)
 - Epitelio acetoblanco denso de aparición rápida
 - Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados
 - Mosaicismo grueso y puntillado grueso
 - Bordes delimitados. Signo de límite del borde interno, signos de cresta o sobreelevado.
- No específicos
 - Leucoplasia (queratosis / hiperqueratosis), erosión
 - Test de Schiller positivo / negativo

Sospecha de invasión

- Vasos atípicos
- Hallazgos adicionales: vasos friables, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración, tumoración nodular.

Hallazgos misceláneos

- Zona de transformación congénita
- Condiloma, pólipo (endocervical / exocervical)
- Inflamación
- Estenosis
- Anomalía congénita / post tratamiento
- Endometriosis⁵³

Otra de las nomenclaturas que es muy utilizada y aceptada es la de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, aprobada en 2017. Para realizar esta terminología fue modificada y adaptada para su uso en Estados Unidos la creada en 2011 por la Federación Internacional de patología Cervical y Colposcopia.⁵⁴

Inspección general

- Visualización del cérvix: completa / incompleta
- Visualización de una unión escamocolumnar: completa/incompleta

Cambios acetoblanco

- Grado de acetoblanco después de aplicar ácido acético al 3-5 %: si / no

Hallazgos colposcópicos normales

- Epitelio escamoso normal: maduro / atrófico
- Presencia de epitelio columnar: ectopia / ectropión
- Epitelio escamoso metaplásico: quistes de Naboth, criptas glandulares
- Deciduosidad en el embarazo

Hallazgos colposcópicos anormales

- Ubicación de la lesión
 - Ubicación según las agujas del reloj
 - Dentro de la unión escamocolumnar: si / no

- Lesión satélite
- Tamaño de la lesión
 - número de cuadrantes del cérvix que cubren la lesión
 - porcentaje de superficie de la zona de transformación ocupada por la lesión
- Características de bajo grado
 - Acetoblanqueo: delgado / traslúcido, rápida desaparición
 - Patrón vascular: mosaico fino, puntillismo fino
 - Bordes: Irregular / contorno geográfico, condilomatoso / papilar, plano
- Características de alto grado
 - Acetoblanqueo: grueso / denso, rápida aparición, lenta desaparición, criptas glandulares, rojo y blanco jaspeado
 - Patrón vascular: Mosaicos grueso, puntillismo grueso
 - Bordes: agudos, signo de borde interno, signo de cresta, bordes descamados
 - Contorno: plano, papilas dispersas
- No específicos
 - Leucoplasia (queratosis / hiperqueratosis), erosión
 - Hemorragia al contacto, tejido friable
- Test de Schiller
 - No usado
 - Captación total
 - Captación parcial
 - No captado

Sospecha de invasión

- Vasos atípicos
- Hallazgos adicionales: vasos friables, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración, tumoración nodular.

Hallazgos misceláneos

- Zona de transformación congénita
- Condiloma, pólipo (endocervical / exocervical)
- Inflamación
- Estenosis
- Anomalía congénita / post tratamiento
- Endometriosis⁵⁴

2.4.4. Estudio histológico de biopsia cervical

La biopsia dirigida por colposcopia permite la confirmación histológica del grado de la lesión visible, se realiza biopsia en caso de que la citología evidencie lesión intraepitelial de alto grado, presencia de algún serotipo de alto riesgo de papilomavirus, y que en colposcopia se observe una zona de transformación anormal, o de los lugares donde se evidencia epitelio cervical anormal según las distintas nomenclaturas previamente presentadas. Deben tomarse las biopsias que sean necesarias, de las lesiones más significativas y de áreas que muestren las peores características, y de preferencia que estén más cercanas a la zona de transformación.^{48,50}

Se prefiere seguir un orden de posterior a anterior para la toma de muestra, y así evitar que la hemorragia dificulte la visualización.⁵¹ La muestra para la biopsia debe tomarse de preferencia con pinza para biopsia en sacabocados, sin anestesia, bajo control colposcópico, para sujetar con firmeza el cérvix y evitar que se resbale se puede ayudar con la pinza de pozzi. Al extraerse la muestra debe colocarse de inmediato en un frasco rotulado y con formol al 10 %. Puede realizarse la hemostasia del sitio de toma de muestra con solución de Monsel o un trozo de nitrato de plata.⁵⁰

Se considera hacer un legrado endocervical en las siguientes situaciones: si la colposcopia es normal pero la citología reporta alguna anomalía, si la citología evidencia una anomalía glandular, y cuando el examen colposcópico es insatisfactorio.⁵⁰ Sin embargo, este proceso es completamente operador dependiente y en manos inexpertas su sensibilidad y especificidad son muy bajas, no debe tomarse tejido del ectocérvix, lo cual es difícil en casos de mujeres postmenopáusicas. Para realizar el procedimiento se introduce al endocérvix una legra fenestrada de kevorkian o una cánula fenestrada de Novak, y se legran los cuatro cuadrantes obteniendo muestras en forma de tiras, que deben enviarse a estudio histológico en recipiente separado aclarando su ubicación.⁴⁸ Actualmente existe otra alternativa para el legrado endocervical, debido a su baja sensibilidad, y abundante hemorragia e incomodidad para la paciente, esta es el uso de cepillo endocervical realizando solamente movimiento de entrada y salida, para luego colocarlo en una laminilla con un movimiento giratorio y fijarlo con alcohol al 96 %.⁵²

2.4.4.1. Características histológicas del estudio por biopsia

Las lesiones intraepiteliales escamosas se determinan en el estudio histopatológico por una serie de cambios en la morfología celular: atipia nuclear con pleomorfismo de este (variación de forma y tamaño), hiperchromasia (tinción oscura), y gránulos gruesos de cromatina que evidencian aumento en la mitosis celular. Y cambios estructurales en el epitelio: remplazo del

epitelio plano normal por células inmaduras basales, células anormales indiferenciadas con aumento de la proporción núcleo/ citoplasma que reemplazan las capas basales y pérdida de polaridad, maduración y estratificación anormal en el epitelio, y aumento de la celularidad epitelial.⁵⁵

Alrededor de estos núcleos existen halos citoplasmáticos que consisten en vacuolas perinucleares, alteración causada por el oncogén E5 la cual se denomina atipia coilocítica. Para clasificar las lesiones escamosas se utiliza de parámetro la extensión de células atípicas (inmaduras) desde su posición basal normal. Cuando están presentes solamente en el tercio inferior se clasifica como NIC 1 o lesión intraepitelial de bajo grado, cuando ocupa tanto tercio inferior como tercio medio se trata de un NIC 2, y cuando afecta todo el espesor del epitelio se denomina NIC 3, ambas son lesiones intraepiteliales de alto grado.¹¹

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado ocurren debido a una infección aguda por papilomavirus humano, por lo que la replicación viral está activa y abundante, y los cambios en las células hospederas son leves. Esto debido a: mayores cargas virales se ubican en la superficie en los queratinocitos en maduración, los oncogenes E6 y E7 del papilomavirus evitan que se detenga el ciclo celular.¹¹

2.4.5. Inspección Visual con ácido acético

De preferencia utilizar este método se utiliza cuando no se dispone de cribado adecuado ni colposcopia, pero no debería reemplazar al estudio citológico y colposcópico. Es mayormente empleada en situaciones de bajos recursos. Al igual que en colposcopia se utiliza ácido acético de 3 a 5 %, el vinagre blanco de cocina puede ser buena alternativa si no se cuenta con ácido acético como tal, y también solución yodoyodurada de lugol. Se trata de una inspección a simple vista, con ayuda de un espéculo. La clasificación de sus resultados se hace con base en los cambios de coloración del cérvix, de la misma manera que en la colposcopia.⁵⁶

Por epidemiología la gran mayoría de casos de cáncer cervical y neoplasias precursoras son ocasionadas por el papilomavirus humano de alto riesgo, siendo el principal factor de riesgo, mas no exclusivo, pero si suficiente para la aparición de dichas lesiones. El serotipo 16 es el más prevalente. La forma correcta de cribado es con citología cervical cada 3 años a partir de los 21 años, hasta cumplir los 30 donde debe realizarse co-testing cada cinco años hasta cumplir 65 años. Cuando existe algún resultado anormal se debe apoyar con colposcopia y según lo observado se valora realizar toma de biopsia dirigida o no; el IVAA solamente se utiliza cuando no se cuenta con la posibilidad de realizar una colposcopia.

Capítulo 3. Conductas terapéuticas en lesiones NIC I Y II

SUMARIO

- Clasificación de las lesiones preneoplásicas del cérvix
- Medidas terapéuticas para lesiones NIC I y II
- Crioterapia y LEEP para el manejo de lesiones NIC I y II

La conducta terapéutica más apropiada a elegir para las lesiones escamosas intraepiteliales cervicouterinas depende del grado de profundidad de la lesión en la zona de transformación, de la edad de las pacientes y si hay infección por VPH.⁵ Por tanto, en el siguiente capítulo se mencionan las medidas terapéuticas para las lesiones intraepiteliales cervicouterinas de bajo y alto grado (NIC I y NIC II) recomendadas por la Organización mundial de la Salud (OMS), así como la evolución del sistema de clasificación de estas lesiones.

3.1. Clasificación de las lesiones preneoplásicas del cérvix

Realizar exámenes citológicos de material exfoliativo cervicouterino es de suma importancia para identificar lesiones pre invasoras del cuello del útero. Hace más de 5 décadas, Papanicolau desarrolló un sistema de clasificación que iría de Clase I a V para identificar el grado de profundidad de lesión cervical en la ZT.

- La Clase I: ausencia de células atípicas
- Clase II: células atípicas sin evidencia de malignidad
- Clase III: células sugestivas mas no concluyentes de malignidad
- Clase IV: células sospechosas de malignidad
- Clase V: células muestras evidencia incuestionable de malignidad

Para esta época (1949) Papanicolaou introduce por primera vez los términos displasia en histopatología y discariosis en citología para designarlos.^{1,3,57}

Con el paso del tiempo y el constante desarrollo de los métodos diagnósticos citológicos, muchos concluyeron que el sistema de nomenclatura propuesto por Papanicolaou no era la más certera para la buena identificación de lesiones intraepiteliales cervicales. Por lo que, en 1953 Reagan designa el termino displasia a toda aquella lesión pre cursora de cáncer de células escamosas, señalando que la mayoría de estas, dejadas a su evolución, pueden tener una regresión natural o simplemente permanecer sin ninguna alteración por mucho tiempo. En el primer congreso de Citología celebrado en Viena de 1961, se designan citológicamente 3 lesiones

cervicales de mayor importancia: carcinoma invasor, carcinoma in situ y displasia; el cual esta última a su vez se subdivide en leve, moderada o severa.^{1,3,57}

Esta clasificación tuvo 2 problemas en la práctica. El primero inconveniente era la discrepancia de cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o carcinoma in situ; y el segundo, es que muchos de los médicos asumían que el carcinoma in situ y la displasia eran lesiones distintas, en la que una no dependía de la otra, si no que cada una poseía un potencial de malignidad distinto, en el que las lesiones displásicas no requerían tratamiento. Por tanto, para el año 1967 Richard plantea una solución y determina una nueva clasificación el cual lleva por nombre de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) con 3 grados de gravedad progresivos (I, II, III), en el que el grado III correspondería a la displasia grave y carcinoma in situ de la clasificación previa. Esta clasificación fue considerada la más idónea por más de 20 años a nivel internacional, sin embargo a pesar de su buena aceptación, estudios revelaron una baja seguridad diagnóstica a nivel citológico e histológico, por lo que se realizó una reunión de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda, Maryland, lugar en donde se origina la nueva nomenclatura de lesiones escamosas cervicouterinas: sistema o clasificación Bethesda.^{1,3,57}

Esta clasificación utiliza un sistema binario para catalogar atipias celulares preneoplásicas en un extendido citológico llamándolas como: lesiones intraepiteliales escamosas de alto y bajo grado. El termino bajo grado corresponde a NIC I y las de alto grado a NIC II y III, de la clasificación de Richard. Esta clasificación fue adoptada en 1988; y en 1994 se publicó el primer atlas del sistema de Bethesda. En el 2001 se actualiza por primera vez esta nomenclatura y se vuelve a modernizar para el año 2014.^{1,3,57} (Anexo 8) A continuación se describirá la conducta a tomar para tratar lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado (NIC I y NIC II).

3.2. Medidas terapéuticas para lesiones NIC I y NIC II

El cáncer cervicouterino es el resultado de 4 pasos el cual constituyen: 1) transmisión del VPH, 2) persistencia de la infección, 3) progresión de las lesiones premalignas y 4) invasión. Para poder evitar el desarrollo del proceso invasivo es necesaria la identificación oportuna de la lesión y el tratamiento adecuado de esta. El tratamiento para las NIC I y NIC II dependerá de varios criterios: la edad de la paciente, pruebas de VPH (negativa o Positiva), resultados de citología y colposcopia.⁵

3.2.1. Tratamiento para la lesión neoplásica intraepiteliales cervical grado I

Las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales de grado I (NIC I) representan 2-3 % de todas las lesiones premalignas del cuello del útero. Más del 70 % de estas lesiones están asociadas a infección por VPH. De este porcentaje el 12-16 % tienen una lesión NIC II-III, posterior a la realización de colposcopia y biopsia. El riesgo de progresión de la lesión a NIC II, NIC III o carcinoma invasivo es bajo, con un 16 %, 5.2 %, 0.16 % respectivamente, esto en base al resultado de la citología inicial (con prueba de VPH positiva o negativa).⁵ La recomendación para realizarse el tamizaje de lesiones premalignas cervicouterinas está entre los 21-65 años. El sistema de cribado inicia en mujeres mayores o iguales a 25 años, ya que la incidencia de cáncer de cérvix y por ende de lesiones premalignas cervicouterinas en pacientes menores de esta edad es muy baja. En mujeres de 25 a 30 años solamente se hace tamizaje por citología y a partir de los 30 años hasta los 65 años se debe de realizar una prueba de VPH (cada 5 años) y/o citología (cada 3 años).⁵⁸⁻⁶⁰

En mujeres en las que tras el respectivo tamizaje de lesiones premalignas cervicouterinas se detecta NIC I, la conducta radica en la edad del paciente. En pacientes ≤ 25 años con tamizaje rutinario de lesiones preneoplásicas cervicouterinas positiva para NIC sin prueba de VPH, se le deberá de repetir estudio citológico a los 12 y 24 meses luego del primer diagnóstico patológico. Si estos resultan ser negativos durante el seguimiento la paciente podrá continuar con tamizaje rutinario según su edad; en cambio, si tras los 2 años de observación la paciente persiste con la lesión o llegara a progresar, esta es candidata para colposcopia, y dependiendo de los resultados del estudio histológico se dará tratamiento.^{5,58-60}

El manejo de las lesiones NIC I en mujeres ≥ 25 años es similar al de menores de esta edad. Una vez se tenga diagnóstico citológico de NIC I en este grupo etario el tratamiento a optar será el conservador. El primer control es a los 6 meses, en el que se hará una prueba basada en VPH, si este es negativo se continuara vigilancia cada 12 meses por 3 años. Si la paciente tiene como mínimo 2 resultados anuales negativos con 12 meses de intervalo, se le puede dar seguimiento con Co-Test cada 3 años por 25 años. Por el contrario, si entre un control citológico y otro se presentan anormalidades celulares, correspondería realizar un estudio colposcópico, a descartar progresión de la lesión (lesión escamosa intraepitelial de alto grado, citología de atípica de células glandulares, atipia en células escamosas que no permite descartar lesión intraepitelial de alto grado). En toda mujer mayor de 30 años con un Co-Test (positivo o negativo) o sin Co-Test se les realizará colposcopia a verificar profundidad de la lesión; si esta no presenta atipia celular de NIC II o NIC III, se repetirá la citología y la prueba de VPH a los 12 meses y a los 24

meses; éstas de ser negativas se repetirá el Co-Test hasta dentro de los 3 años posteriores al último tamizaje.^{5,58-60}

Según la Asociación Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP, por sus siglas en inglés) sugiere que para las lesiones NIC I se le debe dar tratamiento conservador, con vigilancia por citología por 2 años. Si se decide dar tratamiento, es aceptable hacerlo mediante escisión o ablación, solo si previo a la realización de dichos procedimientos se realiza una adecuada visualización de la lesión en la unión escamocolumnar, a través del colposcopio, esto con el fin de poder eliminar correctamente el tejido con células atípicas. La razón por la que la ASCCP sugiere el tratamiento conservador, es debido a que la manifestación histológica del VPH son las lesiones premalignas de bajo grado (NIC I y II). Si bien es cierto que las NIC I pueden estar asociadas a VHP de alto riesgo o de bajo riesgo, la probabilidad de que esta sea por tipos oncogénicos es menos común en comparación que el NIC III, además, cabe mencionar que la tasa de regresión de la lesión es alta, principalmente en pacientes jóvenes y que la progresión de la lesión a NIC II es poco frecuente, a pesar de haber sido encontrada en una muestra endocervical o de una biopsia de la ZT. Además, tras la confirmación citológica de NIC I, independientemente de si la lesión está o no relacionada a VPH de alto riesgo o bajo riesgo del 60-80 % tienden a resolver espontáneamente sin tratamiento y solo 5-10 % progresa a NIC II.^{5,58-}

60

En un estudio realizado en Estados Unidos por la ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) reportó que solamente el 12 % que inicialmente tuvieron prueba histológica positiva para NIC I o menos progresó o a una lesión NIC II o más en 2 años de seguimiento. En el año 2014 se realizó un estudio con el objetivo de determinar el manejo más apropiado para las lesiones escamosas de bajo grado. Dicho estudio se realizó en 171 mujeres en edades de 20-59 años. Se les realizó un seguimiento por citología cada 6 meses por 3 años y un estudio colposcópico al final. A estas pacientes se les tamizó en búsqueda de VPH, de las cuales 80 % fueron HPV de alto riesgo positivos y el 75 % negativo. El principal tipo de HPV detectado fue el 16, de las que resultaron positivas. El estudio revela que las pacientes NIC I tienen poca probabilidad de progresión a NIC II o NIC III. Durante el seguimiento solamente el 12 % progreso a NIC II; además, las pacientes con resultados positivos para VPH-16 o VPH-18 tuvieron un mayor riesgo de progresión que las que fueron negativas. La mayor parte de las mujeres tuvieron una regresión de la lesión sin tratamiento. Debido a los resultados del estudio en el que la baja incidencia de progresión y a la tendencia a regresión de la lesión en ZT, permite a las pacientes con NIC I dar tratamiento conservador, con su debido control, lo cual concuerda con las recomendaciones proporcionadas por ASCCP.⁵⁸⁻⁶⁰

3.2.2. Tratamiento para la lesión neoplásica intraepitelial cervical grado II

Las lesiones de cuello de cérvix de alto grado son las responsables del 0.5 % y 1 % de todas las citologías por tamizaje de lesiones intraepiteliales del cuello de cérvix. Tras el diagnóstico citológico de NIC II, existen 2 estrategias: 1) realizar una colposcopia 2) ver y tratar. El principal objetivo de esta última táctica es evitar la pérdida de pacientes con estas lesiones y así disminuir la incidencia de cáncer cervicouterino, sin embargo, el principal inconveniente es el sobretratamiento.⁶⁰

El tratamiento de las lesiones NIC II depende de la edad de la paciente (pacientes menores de 25 años o mayor o igual a 25 años). En pacientes no embarazadas ≥ 25 años con prueba histológica positiva para NIC II es altamente recomendable darles tratamiento mediante escisión o bien por ablación. En aquellas mujeres quienes la preocupación por efectos secundarios de dichos procedimientos en la fertilidad se superpone al cáncer cervicouterino, es aceptable dar tratamiento conservador. En las mujeres menores de 25 años, antes llamadas población especial, se recomienda dar seguimiento observacional, ya que la incidencia de regresión a NIC I es alta y es baja su progresión a NIC III (considerado como precursor inminente de cáncer cervicouterino).⁶⁰

3.2.2.1. Manejo de lesiones NIC II en mujeres mayores de 25 años

Para esta población de mujeres mayores o iguales de 25 años tras un estudio citológico positivo para NIC II, por sus siglas en inglés, el siguiente paso a considerar es la realización de una colposcopia, a corroborar por histología dicho hallazgo. Tras la confirmación, se debe de considerar el manejo de la lesión por 2 métodos quirúrgicos: por ablación o escisión. Los procedimientos por escisión a los que las mujeres no embarazadas ≥ 25 años que pueden ser sometidas son: LEEP, conización en frío y conización por láser; de los procedimientos por ablación están; la crioterapia, ablación por láser y termo coagulación.⁶⁰

Tras el tratamiento elegido, se le debe de dar seguimiento a la paciente a los 6 meses, en el cual se le debe un seguimiento basado en VPH o Co-Test independientemente del estado del margen de la muestra de escisión. Si la prueba de VPH es positiva, se debe de realizar una nueva colposcopia y biopsia, además es aceptable el seguimiento a los 6 meses con colposcopia + curetaje. Si la prueba de VPH o el Co-Test es negativa a los 6 meses, posteriormente se le debe de dar seguimiento a la paciente anualmente con pruebas de citología + HPV o prueba de HPV por 3 años consecutivos. Si estas pruebas resultan ser negativas tras el tratamiento, es recomendable dar seguimiento por cada 3 años por 25 años, no importando si esto es más allá de los 65 años. Si las pacientes llegan a los 65 años y para entonces ya han cumplido los 25 años

de vigilancia, esta puede continuar bajo observación con citología + VPH cada 3 años, en tanto la paciente goce de buena salud.⁶⁰ (Anexo 9)

En pacientes mayores o iguales a 25 años con prueba histológica de NIC II positiva quien su preocupación por los efectos potenciales de las medidas terapéuticas en la fertilidad sobrepasa el riesgo de progresión a NIC III o cáncer de cérvix es aceptable a dar tratamiento conservador, el cual incluye seguimiento cada 6 meses con prueba de VPH y colposcopia por 2 años. Si durante la vigilancia las pruebas resultan ser negativas o a evidenciar lesiones \leq NIC II, con un intervalo de 6 meses entre cada una, se podrá realizar tamizajes cada 12 meses por 3 años. Si estos son negativos se procede a vigilancia a largo plazo. Si durante la observación a largo plazo la lesión NIC II se mantiene por 2 años es recomendable dar tratamiento.⁶⁰ (Anexo 10)

3.2.2.2. Manejo de lesiones NIC II en mujeres menores de 25 años

En toda aquella paciente menor o igual a 25 años quien ha tenido una prueba citológica positiva para lesión intraepitelial de alto grado se recomienda realizar colposcopia para verificar el diagnóstico mediante de la realización de un estudio histológico del cuello del útero. Una vez la prueba histológica es positiva para NIC II, en este grupo etario se prefiere dar tratamiento conservador antes que tratamiento con algún método ablativo o por escisión. El periodo de vigilancia se hace cada 6 meses el cual incluye colposcopia y citológica. Si durante la vigilancia estos resultados son negativos o reportan lesiones menores a NIC II se continuará el seguimiento cada 12 meses (después de la última evaluación) por un mínimo de 2 años. Si las lesiones durante la vigilancia empeoran o persisten se recomienda dar tratamiento, el cual el más recomendable es por escisión (si no es posible visualizar la lesión o la unión escamocolumnar). La razón por la que a este grupo etario se les prefiere dar seguimiento observacional antes que tratamiento es debido a las altas tasa de regresión de lesiones NIC II, la alta prevalencia de infección por VPH comparada con el bajo riesgo de progresión a cáncer invasor de cuello de útero. Por lo que el abordaje menos abrasivo sin prueba de VPH de estas lesiones en mujeres menores de 25 años siempre será la mejor opción.^{60,62} (Anexo 10)

3.2.3. Crioterapia y Escisión electroquirúrgica en asa para el manejo de lesiones NIC I y II

Para las pacientes quienes si quieren optar por un tratamiento, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el manejo por escisión electroquirúrgica en asa (LEEP) que por crioterapia.^{5,62-64} La escisión electroquirúrgica con asa es una técnica muy utilizada por su costo-efectividad, sencillez y rapidez, lo que permite poder realizarlo en un consultorio y a su vez conlleva mínimas molestias, complicaciones y bajo porcentaje de recurrencia;^{59,60} este procedimiento utiliza corriente eléctrica que permite generar ondas de energía a través de un

electrodo de metal, el cual es utilizado para cortar tejido cervicouterino. Este tejido posteriormente es enviado a patología para un estudio histológico y realizar un diagnóstico definitivo e identificar si la escisión fue completa. Para que una paciente con NIC II opte a este tipo de tratamiento debe someterse previamente a colposcopia y revisión histológica de las biopsias.¹³

Los procedimientos por LEEP tienen una baja morbilidad y complicaciones. Las complicaciones mayores son poco frecuentes (lesión intestinal o vesical y hemorragias), en cambio, las complicaciones a corto plazo (dolor abdominal, hemorragia transvaginal, compresión vaginal y espasmo vesical) suelen tratarse de forma sintomática y son bien toleradas por las pacientes. Dentro de las complicaciones a largo plazo se encuentran la estenosis del cuello uterino y el fracaso del tratamiento de la lesión del cuello del útero completa. La persistencia de NIC II post tratamiento es de casi el 5 % y de la estenosis cervicouterina en menos del 6 %. Los efectos del LEEP con embarazo no están totalmente definidos. Hay estudios que indican no afectar el transcurso de la gestación y otros en los que se han documentado partos y roturas prematuras de membranas ovulares. Al realizar el procedimiento la paciente debe de estar en posición de litotomía, luego se introduce un espejo vaginal y se conectan los sistemas locales de evacuación de humo. Este humo quirúrgico contiene monóxido de carbono, hidrocarburos poli aromáticos, y diversos gases tóxicos en cantidades mínima, si bien este humo no ha sido correlacionado con transmisión de enfermedades infecciosas aún existe la probabilidad de que se produzcan pequeñas moléculas víricas infectantes, por lo que la extracción de este es importante, además que ayuda a eliminar el humo del campo quirúrgico y con eso mejora la visión del médico.⁶⁵

Previo a iniciar el procedimiento se debe de colocar soluciones vasoconstrictoras que pueden ser: vasopresina y adrenalina al 1 % o lidocaína y adrenalina al 1 %. La infiltración de estas soluciones se hace en forma circunferencial de 5-10 ml con 1-2 cm de profundidad en cuello del útero por fuera de la zona a extirpar, luego se debe de localizar la extensión de la lesión mediante la aplicación de Lugol. La lesión debe de extirparse idealmente en un solo paso y el tamaño del asa a utilizar depende del tamaño de esta, el cual debe de abarcar todo el diámetro hasta una profundidad de 5-8mm. Para extirpar la lesión el asa se ajusta de 30-50 vatios (los vatios dependen del tamaño del asa) y se inicia a 3-5mm por fuera del perímetro externo de la lesión y se procede a retirar el tejido en un ángulo de recto con respecto a la superficie, se continua por toda la extensión de la lesión hasta alcanzar 3-5 mm por fuera del borde opuesto de la misma. Si la lesión es muy voluminosa y no se logra realizar en un solo paso, puede requerir varias etapas con electrodos de asa de diferentes tamaños para la remoción del tejido con atipia celular. Posterior al procedimiento la paciente puede presentar hemorragia activa a pesar del uso

de vasoconstrictores. Esto se puede controlar mediante la utilización de un electrocauterio de punta redonda de 3-5mm aplicándolo en los puntos de hemorragia.⁶⁵

Otro de los métodos recomendados por la OMS es la crioterapia.^{65,66} Esta es una técnica de ablación utilizada para eliminar las lesiones neoplásicas cervicouterinas. La crioterapia funciona en base al efecto Joule-Thompson, dicho efecto consiste en que tras la expansión de un gas de un compartimento de alta presión a uno de baja presión produce un cambio de temperatura extremadamente baja con lo que necrosa el epitelio del cuello del útero. Ocurre muerte celular por congelación a partir de -20°C. El mecanismo de funcionamiento de este método es que a medida que el gas (por lo general óxido nitroso o en su defecto dióxido de carbono) se expande en el tejido estos se congelan y se obtienen cristales de hielo extra celular e intracelular lo cual contribuye a la destrucción de la membrana celular y destrucción de los componentes intracelulares, incluidos el ADN. Esto produce isquemia celular por trombosis de los vasos sanguíneos con la consiguiente necrosis.⁶⁶⁻⁶⁸

La congelación de tejido se hace mediante una criosonda de plata o de cobre, esta permite la conducción del frío extremo a través de la superficie del cuello del útero. La zona de epitelio del cuello del útero en la que se forma una capa de hielo en expansión desde el punto de contacto con la criosonda hacia afuera de su reborde se llama zona de congelamiento. En esta zona existe un área en la temperatura disminuye más allá de -20°C el cual se denomina zona letal (desde el punto de contacto de la criosonda hasta 2 mm por fuera del borde externo de la zona de congelamiento). Fuera de este punto la necrosis puede ser incompleta. La zona de congelamiento aumenta en profundidad y circunferencia, sin embargo, no es posible medir las dimensiones exactas por lo que se calcula la profundidad como equivalente a la dispersión lateral respecto al borde de la criosonda. Por lo tanto, se deja que la zona de congelamiento crezca hasta 7mm distal al borde de la sonda con lo que se puede asegurar que tendrá de profundidad 7mm de congelación, una zona letal de 5mm y una zona de muerte hística de 2 mm aproximadas.⁶⁶⁻⁶⁸

Las complicaciones que presenta este procedimiento ablativo son poco frecuentes, sin embargo, se pueden mencionar: secreción vaginal acuosa posterior al tratamiento, goteo transvaginal hemático, dolor abdominal (el cual tienden a desaparecer pasadas las 24 hora postratamiento). A largo plazo las complicaciones que se pueden presentar son: enfermedad inflamatoria pélvica, estenosis del cuello del útero y fracaso del tratamiento.^{13,27,29} Previo a dar terapia ablativa (crioterapia) la OMS determino ciertas circunstancias en las que este método no es una opción: 1) cuando la lesión intraepitelial se extiende dentro del canal endocervical, 2) cuando la lesión abarca más del 75 % de la superficie del ectocérvix o si la lesión se extiende

más allá del cual la criosonda es capaz de llegar. Otras situaciones para tomar en cuenta son: si la unión escamocolumnar o el límite superior de la lesión no se visualiza, si el conducto endocervical hay lesiones NIC II o no se es posible estadificar el grado de la lesión, si hay antecedente de tratamiento por NIC II, si se sospecha cáncer de cérvix o si la biopsia tomada del cérvix no es adecuada para el estudio histológico y por lo tanto esta es inconclusa.⁶⁰

Una vez valorada a la paciente y esta sea candidata a este procedimiento, la paciente debe cumplir con los siguientes requisitos: no estar embarazada y haber concluido la menstruación. Este procedimiento se puede realizar en un consultorio. Previo a someter a la paciente a crioterapia se puede administrar un antiinflamatorio no esteroide (naproxeno) de 30 a 60 min antes del tratamiento. Se coloca a la paciente en litotomía y se inserta el espejo vaginal. El tamaño de la criosonda deberá cubrir la zona de transformación y la lesión; una vez elegido el tamaño apropiado se le aplica jalea lubricante hidrofílica en el extremo de la sonda que tendrá contacto con el tejido, esto para asegurar un contacto homogéneo con los tejidos. A continuación, se presión firmemente la punta de la criosonda contra el cuello del útero y se inicia con el proceso de congelación. La criosonda no debe de entrar en contacto con las paredes vaginales. Tras iniciar la formación de la zona de congelamiento se espera a que esta llegue a 7mm distal al extremo de la sonda. Para que esto ocurra por lo general se esperan 3 minutos. Una vez realizado el primer ciclo de congelamiento se retira la criosonda y se espera a que el cuello del útero se descongele durante 5 min. En el segundo ciclo se repite el mismo proceso durante 3 min más. Al concluir se retira la criosonda y el espejo vaginal y se da por finalizada el procedimiento. En el posoperativo la paciente puede presentar abundante secreción vaginal acuosa por lo que se recomienda el uso de toallas sanitarias y no de tampones, además puede iniciar con dolor en hipogastrio leve, difuso o cólicos a lo que se puede dar antiinflamatorios no esteroideos.⁶⁷⁻⁶⁹

El someter a tratamiento a una paciente con prueba histológica de NIC II ha sido considerada una decisión irrevocable según las guías clínicas de manejo de España,⁵ en general las NIC II y III tienen un mayor riesgo de persistencia y de progresión de la lesión, por lo que dar tratamiento oportuno contribuye a la disminución de la incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix.

Estudios recientes han demostrado que en mujeres con NIC I o NIC II pueden experimentar una regresión espontánea en los 2 años posteriores al primer diagnóstico.^{69,71} Los factores que se encuentran asociados a que suceda este hallazgo son: 1) lesiones con poca extensión en el epitelio cervical, 2) edad menor de 25 años, 3) prueba de VPH negativo, y 4) prueba de VPH de alto riesgo negativo.^{5,60,70} De las pacientes con NIC I el riesgo de progresión de lesión es del 16% para NIC II, 5.2% para NIC III y 0.16% para carcinoma invasivo.⁵ De las

pacientes diagnosticadas con NIC II y que optan por no recibir tratamiento tienen riesgo de progresión de la lesión a cáncer de cérvix o a NIC III a corto plazo de 30 % y a largo plazo del 50 %.^{58,67,72} El tratamiento a utilizar en paciente con lesiones NIC I o NIC II dependen de la edad, y del resultado de citología, colposcopia, biopsia, prueba de VPH y de la autonomía del paciente.

Capítulo 4. Análisis

El tratamiento de las lesiones NIC es vital para disminuir la incidencia del cáncer del cuello uterino. Por lo que la implementación adecuada de las medidas terapéuticas para cada tipo de lesión según su grado de profundidad es importante para evitar la progresión de la enfermedad.

Las lesiones neoplásicas intraepiteliales de grado I (NIC I) son consideradas como la manifestación histológica de la infección del virus del papiloma humano, principalmente VPH de alto riesgo,^{59,68,70,71} además se ha documentado que la duración de la infección por VPH en promedio es de 8 meses y la persistencia de la infección aumenta el riesgo de desarrollar o persistir con la lesión intraepitelial cervicouterina.⁷¹ Sin embargo, a pesar de su relación con VPH oncogénico, la mayoría de estas infecciones son transitorias y las lesiones intraepiteliales producidas por ellas (NIC I) tienden a tener una regresión.^{55,58,59,62,68,70,71} Según la Asociación Americana de Patología Cervical y Colposcopia y la OMS la conducta terapéutica altamente recomendada para las pacientes que presentan lesiones de este tipo es tratamiento conservador, con seguimiento por 2 años mediante citología o co-test (dependiendo de la edad de la paciente).^{60,64,69}

En la Habana, Cuba, se llevó a cabo un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo con una muestra de 79 pacientes que presentaron NIC I en la citología uterina y colposcopia. Se les dio seguimiento por 2 años con controles por citología cada 6 meses durante un periodo comprendido del 1 de septiembre de 2012 al 31 de agosto de 2013. De la población estudiada el 11.4 % eran mujeres menores de 25 años, el 54.4 % entre 25 y 39 años, y 34.2 % eran mayores de 40 años. Los resultados de estas pacientes con tratamiento conservador demostraron que al cabo de 6 meses el 57 % tuvieron regresión, 26.6 % persistencia, 13.9 % progresión y 2.5 % no realiza seguimiento. A los 12 meses el 63.3 % presentaron regresión de la lesión, el 15.2 % persistencia, el 20.3 % progresión a NIC II o NIC III y el 1.3 % no realiza seguimiento. A los 18 meses presentaron regresión el 65.8 %, persistencia 10.1 % y progresión el 24.1 %. Al cabo de 24 meses el porcentaje de regresión o resolución de la lesión NIC I fue del 65.8 %, el 8.9 % persiste y el 25.3 % progresa a NIC II o III.⁷⁰ (Anexo 11)

Este estudio demostró que de 79 mujeres documentadas seis meses después de tratamiento conservador 45 mujeres tuvieron regresión de la lesión, 21 mujeres persistencia, 11 mujeres progresión y dos mujeres no se tienen datos, lo que se deduce que la eficacia del método conservador es del 57 % equivalente a 45 mujeres en regresión de la lesión.

Así mismo este estudio demostró que de 79 mujeres documentadas doce meses después de tratamiento conservador 50 mujeres tuvieron regresión esto quiere decir que 5 mujeres de las

que persistieron a los seis meses la lesión tuvieron regresión, lo que demuestra la eficacia del tratamiento conservador con el incremento en 5 mujeres en regresión.

En comparación con la persistencia a los doce meses, disminuye a 12 mujeres en relación con la persistencia de 21 mujeres a los seis meses lo que se deduce que disminuyeron en 9 mujeres, 5 mujeres que tuvieron regresión y cuatro mujeres que tuvieron progresión y una mujer sin datos, confirmando que al aplicar tratamiento conservador doce meses después 5 mujeres tienen regresión y cuatro progresaron. Continuando con la interpretación de datos, se comparará el tratamiento conservador aplicado a los 12 meses contra 24 meses, siendo el siguiente:

A los 24 meses de tratamiento, 66% (52 mujeres) estaban en regresión, sumándose 2 mujeres que a los 12 meses fueron catalogadas con lesión persistente. De las 12 (15%) mujeres que tenían persistencia a los 12 meses, 5 tuvieron regresión y finalmente 4 mujeres que estaban en persistencia tuvieron progresión de la enfermedad, observando que la progresión fue ascendente durante los 24 meses de seguimiento. El análisis final de este estudio, con seguimiento a los seis, 12 y 24 meses, muestra que el 62.03% de las mujeres tuvieron regresión, 16.9% persistieron con la lesión y 19.8% de ellas presentaron progresión de la enfermedad.

El uso aceptable de medidas quirúrgicas (ablación o escisión) para las lesiones NIC I es aceptable,^{60,63,64,69,71} ya que el tratamiento oportuno contribuye a evitar progresión de la lesión a alto grado y por ende al aumento de la incidencia de cáncer de cérvix. La asociación del VPH a estas lesiones y la alta regresión sin intervención médica hace recomendar vigilancia activa y evitar el sobre tratamiento.^{5,60,69}

En un estudio retrospectivo realizado en enero 2016 hasta marzo 2017, 3244 citologías cervicouterinas fueron realizadas, 257 pacientes fueron reportadas con NIC I y ASCUS. Estas pacientes fueron divididas en 2 grupos, el primero estaba integrado por mujeres que presentaron prueba de VPH positiva, colposcopia y citología positiva para NIC I y ASCUS y el segundo grupo por mujeres con NIC I, ACUS con colposcopia negativa. Al primer grupo de mujeres se les dio tratamiento por crioterapia y al segundo grupo tratamiento conservador y fueron vigiladas durante 12 meses. El rango de edad de las pacientes estudiadas fue de 41 ± 12 años. El total de las pacientes reportadas con NIC I fue de 101, de estas pacientes 63 mujeres recibieron crioterapia y 38 seguimiento observacional por citología. De las pacientes que recibieron crioterapia al año demostraron una regresión del 92 % a citología normal, 1.5 % progresaron a NIC II-III y el 6.3 % persistió NIC I. De las pacientes a las que se dio tratamiento conservador, a los 12 meses el 36.7 % tuvo regresión de la lesión 10.5 % progresión y 52.60 % persistencia. De las pacientes con NIC I el 71 % tuvieron prueba de VPH de alto riesgo positiva, y el 28 % VPH ausente. De las

pacientes documentadas con lesiones NIC I el 71 % presentó prueba de VPH de alto riesgo positiva y 28 % VPH ausente, además las pacientes tratadas por crioterapia 89 % presentaron curación de las lesiones NIC I.⁷¹

Este estudio evidenció que, de las 101 mujeres documentadas, 62.37 % fueron tratadas por crioterapia de las cuales, a los 12 meses, 58 mujeres (92 %) presentaron regresión de la lesión, 4 mujeres (6.3 %) persistencia y 1 mujer (1.5%) progresión, lo que hace inferir que la eficacia del tratamiento por crioterapia es del 92 % en regresión. Del 37.62 % que trataron conservadoramente, 14 mujeres (36.7 %) tuvieron regresión, 20 mujeres (52.6 %) persistencia y 4 mujeres (10.5 %) progresión, lo que hace a este método eficaz en 36.7 % en regresión.

El tratamiento conservador ante la crioterapia aplicado en 101 mujeres con NIC I, de los resultados analizados a los 12 meses en regresión, persistencia y progresión de la lesión, el mejor tratamiento a implementar en pacientes con esta patología y asociados a VHP es la crioterapia con una diferencia de eficacia del 55.3 % respecto al tratamiento conservador en regresión.

De las pacientes estudiadas con NIC I, 72 pacientes fueron positivas para VPH de alto riesgo y 29 VPH ausentes, por lo que la asociación de este virus a NIC I es determinante para la intervención médica con crioterapia.

Decidir si una paciente va a requerir tratamiento quirúrgico o expectante dependerá del riesgo individual. El uso de medidas quirúrgica como la crioterapia o LEEP han demostrado una reducción significativa de la progresión de NIC I.^{69,71,72}

En un estudio prospectivo realizado en Taiwán del 1ero de enero de 2004 al 31 de diciembre 2007 se registraron 53 293 mujeres con NIC I por citología cervical. Hubo un total de 267 490.7 personas/año de seguimiento, (promedio 5.02 años). De la población de mujeres diagnosticadas con NIC I, el 21.8 % fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, de las cuales a 13.8 % le realizaron crioterapia y el 8 % LEEP. Al resto de las pacientes (78.2 %) se les dio tratamiento expectante mediante seguimiento con citología, colposcopia o biopsia cervical o curetaje. De las pacientes sometidas a procedimiento quirúrgico el 12.8 % progreso a NIC II o NIC III (crioterapia 8.1 % y LEEP 4.7 %) y de las tratadas de forma conservadora 87.2 % progresó a HSIL a los 5 años de seguimiento. De las pacientes sometidas a este estudio, las menores de 30 y mayores de 60 años evidenciaron un avance de la lesión en un 10.6 % y 10.5 % respectivamente, en comparación con las pacientes entre 30-49 años, quienes presentaron una progresión a alto grado en un 67.8 %.⁷²

Este estudio hizo notable que, de las 53 293 mujeres con NIC I, de las cuales 11 619 fueron sometidas a tratamiento quirúrgico (crioterapia y LEEP), equivalente al 21.8 %. De las 7 352 pacientes tratadas por crioterapia 80 tuvieron progresión a NIC II-III a los 5 años, con un fallo del tratamiento en progresión de 1.08 % y eficacia de 98.92 %. De las 4 267 mujeres a las que se les realizó LEEP, 47 tuvieron progresión a los 5 años, con un fallo del tratamiento en progresión de 1.10 % y eficacia de 98.90 %.

De las 41 674 mujeres que fueron tratadas conservadoramente, 36 340 mujeres tuvieron progresión de la lesión a NIC II-III en 5 años, con fallo del tratamiento en progresión de 2.06 % y eficacia del 97.93 %.

Por lo que se deduce que la eficacia del tratamiento conservador es de 97.3% ante tratamiento quirúrgico (crioterapia y LEEP) en mujeres con NIC I es de 98.90 % por lo que se infiere que el tratamiento quirúrgico es 1.6% más eficaz que el tratamiento conservador. “Estos resultados sugieren que cuando las mujeres se someten a pruebas de detección de LSIL por primera vez y carecen de citología cervical anormal previa, la crioterapia debe ser una de las opciones de tratamiento. Las mujeres más jóvenes con un diagnóstico histológico de NIC 1 por biopsia tenían más probabilidades de beneficiarse de la crioterapia.”

El factor que determina el tipo de tratamiento a dar en una mujer con NIC II es la edad. A las mujeres menores de 25 años con neoplasia intraepitelial cervical de segundo grado le aplican tratamiento conservador, esto en parte por la alta tasa de regresión.^{5,60,70}

En un estudio de cohorte retrospectivo se incluyeron a mujeres menores de 25 años que fueron diagnosticadas por biopsia con NIC II en las clínicas de colposcopia en Nueva Escocia entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2014, con seguimiento registrado hasta octubre 2015, quienes fueron abordadas con tratamiento inmediato previo al cambio de manejo de lesiones NIC II realizado en el 2012 (mujeres pre-guías) y de mujeres quienes fueron tratadas con los cambios en las guías de manejo de estas lesiones con tratamiento conservador y seguimiento por citología y colposcopia cada 6 meses (mujeres post guías), por 24 meses. La población de mujeres documentadas fueron 730, de la cuales se excluyeron 94 (2 pacientes embarazadas, 25 mujeres con antecedente de NIC III o tratamiento y 67 sin seguimiento), lo que deja un total de 636 mujeres con lesión NIC II. De estas 73.4 % (286 pacientes) eran mujeres pre-guías y 38.9 % (350 pacientes) post guías.⁷³

De las pacientes sometidas a las pre-guías el 44.1 % (126 mujeres) les dieron tratamiento conservador y 55.9 % (160 mujeres) tratamiento quirúrgico inmediato. De las pacientes tratadas

post guías, 78.6 % (275 mujeres) fueron tratadas conservadoramente, y 21.4 % (75 mujeres) le dieron tratamiento quirúrgico inmediato.⁷³

De las pacientes tratadas con la pre-guía al 2012, en la que recomendaban tratamiento inmediato en pacientes menores de 25 años con lesiones NIC II, el 65.9 % (83 mujeres) tuvieron regresión, el 18.3 % (23 mujeres) persistencia y 15.9 % (20 mujeres) progresión. La media de tiempo de regresión fue de 6 meses y de progresión de 9 meses.⁷³

De las pacientes tratadas con la post guía en la que recomienda dar tratamiento conservador a mujeres menores de 25 con lesiones NIC II, el 76.4 % (210 mujeres) tuvo regresión, 10.2 % (28 mujeres) persistencia y 13.5 % (37 mujeres) progresión. La media de tiempo de regresión fue 6 meses y de progresión 10 meses.⁷³

Este estudio evidencia que, de las 636 pacientes documentadas, aquellas a las que se les dio tratamiento post guía recibieron más tratamiento conservador que de las mujeres pre-guías (78.6 % versus 44.1 %).

De las mujeres post guía 210 tuvieron regresión, 28 persistencia y 37 progresión, que, a diferencia del pre-guía, 83 mujeres tuvieron regresión, 23 persistencia y 20 progresión, por lo que se puede inferir que de las mujeres a las que se les implementó tratamiento conservador como primera opción (post guías) tuvieron mayor incidencia a la regresión y menor a la progresión con una diferencia de 127 (10.5 %) mujeres y 17 (2.4 %) mujeres respectivamente. De las pacientes tratadas con las pre-guías, 5 mujeres equivalentes al 8.1 % tuvieron más persistencia de las tratadas con las post guías. Por tanto, este estudio denota que el tratamiento conservador es eficaz en 76.1%, en mujeres menores de 25 años por el porcentaje mayor de regresión.

A las pacientes mayores o igual a 25 años en quienes se les identifica NIC II es recomendable dar tratamiento médico quirúrgico inmediato.^{58,68} En 2017 se realizó un estudio retrospectivo utilizando información de colposcopia del Hospital Universitario de North Midlands, Stokeon-Trent. En este se incluyeron a mujeres con diagnóstico de NIC II por biopsia guiada por colposcopia durante enero 2011 a diciembre 2014. No fueron incluidas pacientes con diagnóstico previo de NIC y aquellas que discontinuaron seguimiento. Los estudios colposcópicos y biopsias fueron realizados por la Asociación Británica de Colposcopia y Patología Cervical. Las pacientes seleccionadas se dividieron en 2 grupos, pacientes quienes eligieron tratamiento conservador y pacientes quienes eligieron escisión electroquirúrgica con asa grande, posterior al resultado de colposcopia. A las pacientes que se les dio tratamiento inmediato se reevaluó cada 6 meses con Co-testing y luego a los 3 años, de las que se trató conservadoramente se reevaluó a cada 6

meses con colposcopia y citología cervical. El seguimiento se dio hasta que se documentaran 2 pruebas citológicas negativas o hasta que la prueba de VPH sea negativa.⁷⁴

Se documentaron a 371 con NIC II por biopsia, de las cuales se excluyeron a 59 pacientes (29 mujeres con tratamiento previo, 32 mujeres sin seguimiento), quedando una cohorte de 310 pacientes. De las tratadas inmediatamente por LLETZ (230 mujeres), 59 % (136 mujeres) eran pacientes con NIC II y 41 % (94 mujeres) NIC III. De las tratadas conservadoramente (80 mujeres), 89 % (71 mujeres) eran pacientes con NIC II y 11 % (9 mujeres) con NIC III.⁷⁴

Durante el seguimiento histológico de las pacientes tratadas inmediatamente con LLETZ, 32.17 % (42 con NIC I y 32 con muestra histológica negativa o VPH negativo) tuvieron regresión, 67.3 % (155 mujeres) tuvieron persistencia histológica de NIC II y 0.43% (1 mujer) progresión a cáncer de cérvix. Según el último control histológico de estas pacientes 100 % (230 mujeres) tuvieron regresión de la lesión.⁷⁴

De las pacientes que eligieron tratamiento conservador, en el seguimiento el 71 % (57 mujeres) tuvieron regresión y no necesitaron tratamiento adicional y el 29 % (23 mujeres) tuvieron progresión y necesitaron de tratamiento LLETZ. Según el último seguimiento, 99 % (79 mujeres) tuvo regresión y 1.25 % (1 mujer) progresión.⁷⁴

Este estudio hizo notable que de la población estudiada (310 mujeres), el 74.19 % de mujeres que eligieron tratamiento inmediato por LLETZ el 100% tuvo regresión de la lesión, en tanto el 25.80 % (80 mujeres) que prefirieron tratamiento conservador el 99 % tuvo regresión de la lesión y el 1.25 % persistencia.

La OMS recomienda dar tratamiento con crioterapia a no dar ningún tipo de intervención en pacientes con NIC II debido al alto riesgo de progresión de la lesión.^{60,63,68}

En un estudio retrospectiva de enero 2001 a mayo 2008 en Trivandrum, India se identificaron a 236 mujeres con NIC y fueron tratadas adecuadamente con crioterapia. Se hizo seguimiento a 173 (81.6 %) (158 casos de NIC I y 15 casos de NIC II). La curación de las lesiones NIC I y II fue del 93.0 % y el 86.7 %, respectivamente. Se obtuvo un odds ratio (OR) de 0.2 (IC95 % 0–0,9) para el tratamiento recibido más de 2 meses después del cribado en comparación con el tratamiento recibido dentro de los 2 meses. Se observaron complicaciones en el 1.2 % de las mujeres tratadas y eventos adversos (alta y dolor leve) en el 26.6 %.⁷⁵

Se concluyó que “El estudio afirma que los proveedores capacitados de nivel medio pueden realizar adecuadamente la crioterapia en los servicios de atención primaria de salud y

que expandir dichos servicios en entornos de bajos recursos aumentaría la disponibilidad y accesibilidad del tratamiento precanceroso.”⁷⁵

Del estudio en 211 pacientes a las que se les implemento crioterapia, solo el 81.9 % tuvo seguimiento (NIC I y II). De las pacientes con NIC I 147 mujeres (93 %) tuvieron regresión lo que se deduce que 11 mujeres (6.96 %) tuvieron persistencia o progresión. De las pacientes con NIC II, 13 mujeres (86.7 %) tuvieron regresión por lo que se infiere que 2 mujeres (13.3 %) tuvieron persistencia o progresión. Por lo tanto, cabe colegir que la eficacia del tratamiento por crioterapia en neoplasias intraepiteliales cervicouterinas de primer grado es mejor que en las de segundo grado en regresión.

Conclusiones

La zona de transformación, caracterizada por la presencia de células inmaduras con metaplasia hace que sea proclive a infecciones por VPH y por ende a lesiones premalignas en mujeres en edad reproductiva. El VPH es el principal agente etiológico en el 70% de las lesiones NIC, los tipos que más se relacionan a estas son los de alto grado, principalmente 16 y 18, por lo que la vacunación contra el VPH es la principal medida preventiva para evitar el desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicouterinas.

El método diagnóstico más utilizado para la identificación de lesiones NIC en mujeres de 21 a 65 años es la citología cervical con tinción de papanicolaou. La colposcopia y a biopsia cervical son métodos que permiten corroborar el grado de profundidad y de atipia celular identificada en la citología cervical.

La alta relación de desarrollo de lesiones NIC por VPH de alto riesgo, principalmente en mujeres de 30 a 65 años, determina la implementación de pruebas con alta sensibilidad al ARN del VPH como el Hybrid Capture 2 y COBAS® HVP en este grupo etario.

El factor determinante para el tratamiento de las lesiones NIC I y NIC II es la edad de la paciente. En mujeres menores o mayores de 25 años con NIC I, por el bajo riesgo de progresión de la lesión a NIC II, NIC III o cáncer in situ a los 5 años y por la baja asociación de infección de VPH de alto riesgo es el tratamiento conservador. En mujeres menores de 25 años con NIC II el riesgo asociado a cáncer invasor es muy bajo, este grupo etario presenta regresión espontánea de hasta el sesenta y cinco por ciento, por lo que el tratamiento conservador será la primera opción para evitar el sobretratamiento. En mujeres mayores de 25 años con NIC II el tratamiento quirúrgico por ablación (crioterapia) o por escisión (LEEP) será la primera opción, ya que el riesgo de progresión de la lesión a cáncer invasor a los 5 años tras el diagnóstico será del ocho por ciento.

La eficacia del tratamiento conservador ante crioterapia y LEEP en mujeres con diagnóstico de NIC I menores o mayores de 25 años es el tratamiento conservador por la alta regresión que presentan durante los primeros 12 meses de seguimiento.

La eficacia del tratamiento conservador ante crioterapia y LEEP en mujeres con diagnóstico NIC II menores de 25 años, es el tratamiento conservador y en mujeres mayores o iguales a 25 años el tratamiento eficaz es LEEP. La asociación del virus de papiloma humano de alto riesgo en lesiones NIC I y NIC II es determinante para la intervención médica por crioterapia o LEEP.

Recomendaciones

Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

Se recomienda aumentar la promoción de los programas de vacunación contra el virus de papiloma humano en niñas de 10 a 14 años y de detección de lesiones preneoplásicas cervicouterinas para el diagnóstico y seguimiento oportuno y así mejorar la cobertura del programa de salud reproductiva e inmunizaciones.

Al Centro Nacional de Epidemiología de Guatemala:

Se invita a realizar nuevos estudios sobre datos epidemiológicos, incidencia, morbilidad y mortalidad de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicouterinas a nivel nacional, puesto que no se cuenta con información actualizada del comportamiento de esta enfermedad en el país.

A los médicos con especialidad en ginecología y obstetricia:

Se recomienda dar tratamiento conservador como mínimo 12 meses en pacientes menores de veinticinco años con NIC I y II, y en pacientes mayores de veinticinco años con NIC II asociados a virus de papiloma humano de alto riesgo dar tratamiento por LEEP por su alta eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Population Fact Sheets [en línea]. Lyon: The Global Cancer Observatory; 2021 [citado 27 Jul 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/320-guatemala-fact-sheets.pdf>
2. Palma M, Romero A, Torres A. Factores de riesgo en las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Rev Finlay [en línea]. 2019 [citado 25 Jun 2021]; 9 (4): [aprox. 14 pant.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/693>
3. Moreno M. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obstet Ginecol Venez [en línea]. 2017 [citado 29 Jun 2021]; 77(1): 58-66. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100008
4. Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos y cáncer cervicouterino [en línea] OMS; 2019 [citado 5 May 2021]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14718:about-hpv-vaccine&Itemid=72405&lang=es
5. Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmow D, Einstein M, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J low Genit Tract Dis [en línea]. 2020 [citado 1 Jul 2021]; 24(2): 102-131. Disponible en: https://journals.lww.com/jlgttd/Fulltext/2020/04000/2019_ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx
6. Moore K, Dalley A, Agur A. Moore anatomía con orientación clínica. 7 ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Capítulo 3. Pelvis y periné; p. 385
7. Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales. En: Lacruz C. Fariña J. citología ginecológica: De Papanicolaou a Bethesda. Madrid: Complutense; 2003: p. 27-34.
8. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Holfman B, et al, Williams Obstetricia. 24 ed. México, D.F.: Mc Graw Hill Education; 2015. Capítulo 2. Anatomía Materna; p. 2-26
9. De Palo G, Dexeus S, Chanen W. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. 2 ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2007. Capítulo 1. Cuello Uterino; p. 1-7
10. Pawlina W, Ross M. Histología texto y atlas: Correlación con biología molecular y celular. 8 ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2020. Capítulo 23. Aparato reproductor femenino; p. 900-901

11. Elleson L, Pirog E, Aparato genital femenino. En: Kumar A, Abbas A, Aster J. Robbins Patología Humana. 9 ed. Barcelona: Elsevier; 2015: p. 991-1042.
12. Barrios L, Lecompte P, Leones R, López F. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): estudio descriptivo. Arch Med [en línea]. 2016 [citado 25 Jun 2021]; 16(1): 109-7 Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2738/273846452011.pdf>
13. Bassal, R, Schejter, E, Bachar R, Perri, T, Korach, J, Jakobson-Setton A, et al. Risk factors for cervical cancer and CIN 3 in jewish women in Israel – Dos estudios de casos y controles. Asian Pac J Cancer Prev [en línea]. 2016 [citado 25 Jun 2021]; 17(4): 2067-2073. doi: <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.4.2067>
14. Heydari, N, Oskouee M, Vaezi T, Shoja Z, Esmaeili H, Hamkar R, et al. Type-specific human papillomavirus prevalence in cervical intraepithelial neoplasia and cancer in Iran. J Med Virol [en línea]. 2017 [citado 19 Jun 2021]; 90(1): 172-176. doi:10.1002/jmv.24908.
15. Gravitt P, Winer R. Review natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. Viruses [en línea]. 2017 [citado 19 Jun 2021]; 9(10): 267. doi.org/10.3390/v9100267
16. Organización Mundial de la Salud. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: OMS; 2020 [citado el 19 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
17. OMS/OPS. Plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030. 70ª sesión del comité regional de la OMS para las américas [en línea]. Washington D.C; 2018 [citado 7 May 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=56-directing-council-spanish-9965&alias=45802-cd56-9-s-pda-cancer-cervicouterino-802&Itemid=270&lang=es
18. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Médica. 7ed. Barcelona: Elsevier; 2014. Capítulo 49. Papilomavirus y Poliomavirus; p. 445-450
19. Nápoles MS. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. Rev Cub Obst y Ginec [en línea]. 2009 [citado 22 Jun 2021]; 35(1): 1–11. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=52957196&lang=es&site=ehost-live>
20. Brotherton J, Gertig D. Primary prophylactic human intraepithelial vaccination programs: future perspective on global impact. Expert Rev. Anti Infect Ther [en línea]. 2011. [citado

- 24 Jun 2021]; 9(8): 627–639. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1586/eri.11.78?needAccess=true>
21. Robles C, Hernandez M, Almonte M. Alternative HPV vaccination schedules in Latin America. *Sal Pub Med* [en línea]. 2018 [citado 24 Jun 2021]; 60(10): 693-702. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/salpubmex/sal-2018/sal186m.pdf>
22. Venegas G, Jorges A, Galdos O. Vacuna del papilomavirus en el Perú. *Rev. Perú. Ginecol Obstet* [en línea]. 2020. [citado 24 Jun 2021]; 66(4). doi: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2286>
23. Guatemala. Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. El cáncer cervicouterino es el tercero más frecuente entre las mujeres de América Latina y Caribe, pero se puede prevenir [en línea]. OPS; 2019 [citado el 6 May 2021]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14947:cervical-cancer-is-the-third-most-common-cancer-among-women-in-latin-america-and-the-caribbean-but-it-can-be-prevented&Itemid=1926&lang=es
24. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [en línea]. 2021 [citado 20 Jul 2021]; 71: 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
25. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) Subgerencia de Prestaciones en Salud Comisión de Elaboración de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia (GPC-BE) GPC-BE 30 “Cáncer de Cérvix” [en línea]. Guatemala: IGSS; 2017 [citado 30 Jul 2021]. Disponible en: [PCBE-No.-30-GUIA-DE-CÁNCER-DE-CERVIX-ACTUALIZADA.pdf](#) (igssgt.org)
26. Sam B. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de Cáncer [en línea]. Guatemala; 2015 [citado 6 Mayo 2021]. Disponible en: <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/Protocolos/Protocolo%20de%20Cancer%20%20junio%202016.pdf>
27. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunninhan G. Williams Ginecología, 2 ed. Texas: 2015. Sección 4. Cap 29: Lesiones preinvasoras de la porción inferior del aparato genital femenino. p. 730-755.
28. Montesino J, Arronte M, Matos A, Arias D, Fernández A. Comportamiento de factores de riesgo en pacientes con citologías anormales en el estado de Miranda, Venezuela [en línea]. 2017 [citado 25 Jun 2021]; 43 (1): [aprox 12 pant.]. Disponible en: <https://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=16&sid=00d8220b-bfdd-484c-854d->

9d8f2afc3109%40sessionmgr101&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#db=lth&AN=117120865

29. Fu Xi L, Schiffman M, Ke Y, Hughes J, Galloway D, He Z, et al. Type-dependent association between risk of cervical intraepithelial neoplasia and viral load of oncogenic human papillomavirus types other than types 16 and 18. *Int J Cancer* [en línea]. 2017 [citado 25 Jun 2021]; 140(8): 1747-1756. doi: 10.1002/ijc.30594.
30. Soto Y, Limia C, Kourí V, Goicolea A, Capó V, Muné M. Papilomavirus humano y otros factores asociados al desarrollo de lesiones cervicouterinas en mujeres cubanas [en línea]. *Kasmera; Cuba y Salud*. 2016 [citado 26 Jun 2021]; 11(1): 24-33. Disponible en: <https://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=5&sid=3fe6c04c-c563-4e24-b678-6ed0837b9687%40sessionmgr102&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#db=lth&AN=140209158>
31. Kemin L, Qingli L, Liang S, Danqing W, Rutie Y. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in Mainland China. *Cancer* [en línea]. 2019 [citado 27 Jun 2021]; 125 (7): 1030-1037. doi: 10.1002/cncr.32003
32. Okunade K. Human papilomavirus and cervical cáncer. *J Obstet and Gynaecol* [en línea]. 2019 [citado 27 Jun 2021]; 40 (5): 602-608. doi: 10.1080/01443615.2019.1634030
33. Roe C, Hanley K. Updates in cervical cytology: the 90-year-long journey from battle creek to today. *Surg Pathol Clin* [en línea]. 2018 [citado 5 Jul 2021]; 11(3): 589-599. doi: 10.1016/j.path.2018.05.001
34. American College of Obstetricians and Gynecologists. update cervical cancer screening guidelines [en línea]. *Practice Advisory*. Washington, DC.: ACOG; 2021 [citado 7 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2021/04/updated-cervical-cancer-screening-guidelines>
35. Guido R. Cervical cancer screening. *Clin Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 7 Jul 2021]. 61(1): 40-51. doi: 10.1097/GRF.0000000000000336
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 168: cervical cancer screening and prevention. *Obstet Gynecol* [en línea]. 2016 [citado 7 Jul 2021]; 128 (4): 111-130. doi: 10.1097/AOG.0000000000001708
37. Lees B, Erickson B, Huh W. Cervical cancer screening: evidence behind the guidelines. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2015 [citado 7 Jul 2021]; 216 (4): p438-443. Disponible en: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(15\)01452-0/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(15)01452-0/fulltext)

38. Rerucha C, Caro R, Wheeler V. Cervical cancer screening. *Am Fam Physician* [en línea]. 2018 [citado 7 Jul 2021]; 97(7): 441-448. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2018/0401/p441.html>
39. Hologic, inc. ThinPrep Pap Test Specimen Collection [Archivo de video]. 18 Jun 2019 [citado 8 Jul 2021] [7:42 min]. Disponible en: https://www.youtube.com/watch?v=w_kZNiF8akg
40. Monsonego J (ed): Emerging issues on hpv infections: from science to practice. [en línea]. 2006 [citado 8 Jul 2021]; 54-62. doi: 10.1159/000092737
41. Digene Corporation Gaithersburg. HC2 High-Risk HPV DNA test [en línea]. Digene Catalog Number 5101-1296. Gaithersburg: 2002 [citado 8 Jul 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P890064S009c.pdf
42. Qiajen. Watch QIAGEN's digene HC2 High-Risk HPV DNA Test [Archivo de video]. 17 Ene 2017 [citado 8 Jul 2021] [1:56 min.]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=XtETvm4GVC0>
43. Hologic. Cervista™ HPV HR. Manual de usuario Cervista MAN-02378-002. 15-3053-301 Rev 106 [en línea]. 2016 [citado 18 Jul 2021]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/15-3053-301_106_01.pdf
44. diagnostics.roche.com, Cobas® HPV test: delivering confidence with 3-1 HPV results [en línea]. Grenzacherstrasse: F. Hoffmann-La Roche Ltd; 2021 [citado 8 Jul 2021]. Disponible en: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-hpv.html>
45. Wright T, Stoler M, Behrens C, Apple R, Derion T, Wright T. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* [en línea]. 2012 [citado 8 Jul 2020] 206(1):46 e1- e11. doi: 10.1016/j.ajog.2011.07.024
46. Wright TC Jr, Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *Am J Clin Pathol* [en línea]. 2011 [citado 9 Jul 2021] 136(4): 578-86. doi: 10.1309/AJCPTUS5EXAS6DKZ
47. Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *Am J Clin Pathol* [en línea]. 2011 [citado 9 Jul 2021]; 135(3): 468-475. doi: 10.1309/AJCPZ5JY6FCVNMOT
48. Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Wright TL, Behrens CM. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the

- ATHENA study. *Lancet Oncol* [en línea]. 2011 [citado 10 Jul 2021] 12(9):880-90. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70188-7
49. Hologic. Aptima HPV Assay: for invitro diagnostic use. AW-14517-001 Rev 003 (EN) [en línea]. 2017 [citado 8 Jul 2021]. Disponible en: https://www.hologic.com/sites/default/files/package-insert/AW-14517-001_003_01.pdf
50. Sellors J, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2003 [citado 10 Jul 2021]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>
51. Castro M, de la Fuente J, Hernández J, López J, Martínez J, Medina N, et al. Guía de colposcopía, estándares de calidad [en línea]. Asociación Española de patología cervical y colposcopía; 2018 [citado 10 Jul 2021]. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista10-colposcopia-web.pdf
52. Álvarez E. Manual de la clínica de detección temprana [en línea]. Guatemala: MSPAS, Programa Nacional de Salud Reproductiva; 2010 [citado 9 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/gut/dmdocuments/MANUAL%20DE%20LA%20CLINICA%20DE%20DETECCION%20TEMPRANA%20COLPOSCOPIA.pdf>
53. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* [en línea]. 2012 [citado 12 Jul 2021]; 120: 166-72. doi: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
54. Khan M, Werner C, Darragh T, Guido R, Mathews C, Mosicki A, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice. *J Low Genit Tract Dis* [en línea]. 2017 [citado el 12 Jul 2021]; 21(4): 223-229. doi: 10.1097/LGT.0000000000000338
55. Características histológicas de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y el adenocarcinoma in situ [en línea]. Londres: Leonardo Da Vinci project; 2013 [actualizado 19 Mar 2021; citado 13 Jul 2021]; Características histológicas de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y el adenocarcinoma in situ; [aprox. 4 pant.]. Disponible en: <https://www.eurocytology.eu/es/course/471>
56. Organización Mundial de la Salud. Capítulo 1/ Bases anatómicas y patológicas de la inspección visual con ácido acético (IVA) y con solución yodoyodurada de Lugol (IVL). En: Manual práctico para la detección visual de las neoplasias cervicales [en línea]. Agencia Internacional de Investigación en Cáncer; 2012 [citado 13 Jul 2021]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/viavilichap1.php?lang=3>

57. Nayar R, Wilbur D. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 3ed. Nueva York: Springer International Publishing Switzerland; 2015
58. Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer del cuello del útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia; 2014
59. Gurumurthy M, Cotton S, Sharp L, Smart L, Little J, Waugh N, et al. Postcolposcopy management of women with histologically proven CIN1. J low Genit Tract Dis [en línea]. 2014 [citado 4 Jul 2021]; 18(3): 203–209. doi:10.1097/lgt.0b013e3182a1772c
60. Organización Mundial de la Salud. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 10 Jul 2021] Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/104174/9789241506779_eng.pdf?sequence=1
61. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the use of thermal ablation for cervical pre-cancer lesions. Informe de un grupo científico de la OMS. Geneva: World Health Organization; 2019 [citado 6 Jul 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329299/9789241550598-eng.pdf?ua=1>
62. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, Zullo F. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Gynecol Minim Invasive Ther [en línea]. 2017 [citado 8 May 2021];7(4):145-151. doi: 10.4103/GMIT.GMIT_56_18
63. Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines: Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Geneva: World Health Organization; 2011. [citado 20 Jul 2021] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138476/>
64. International Agency for Research on Cancer. Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A beginners manual [en línea]. Lyon: OMS; 2003. Capítulo 12. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cryotherapy; [citado 8 May 2021]; 95-102. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/Colposcopymanual.pdf>
65. Hoffman B, Schorge J, Chaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams Ginecología. 2ed. México: Mc Graw Hill Education; 2014. Capítulo 41. Cirugías para trastornos ginecológicos benignos; p. 1078-1081.
66. Raymundo G. Caracterización de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado detectadas por estudio histológico. [tesis de Maestría]. Guatemala: Universidad de

- San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2015. [citado 7 Jul 2021]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9839.pdf
67. Sánchez E. Tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. *Rev Med Siner* [en línea]. 2019 [citado 7 Jul 2021]; 4 (11): [10]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms1911i.pdf>
68. Orozco L, Tris-tán M, Beitia A, Vreugdenhil M, Andriano R, Agüero C, et al. Guía de práctica clínica para el manejo de lesiones del cuello del útero. Guatemala: Federación centroamericana de Asociaciones y Sociedades de Obstetricia y Ginecología; 2016.
69. Hurtado-Roca Y, Becerra-Chauza N, Malca M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Rev Saude Publica* [en línea]. 2020 [citado 27 Jul 2021]; 54 (27): 14. doi: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054001750>
70. Martínez L, Sarduy M, Baladrón I, Solares A, Martínez Y. Evolución de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado del cérvix (2012-2013). *Rev Cubana Obstet Ginecol* [en línea]. 2017 [citado 19 Jul 2021]; 43(4):1-12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000400001&lang=es
71. Jahic M, Jahic E, Mulavdic M, Hadzimehmedovic A. Difference between cryotherapy and follow up low grade squamous lesion of cervix uteri. *Med Arch* [en línea]. 2017 Ago [citado 26 Jul 2021]; 71(4): 280-283. doi: 10.5455/medarh.2017.71.280-283
72. Tai Y, Chen Y, Hsu H, Chiang C, You S, Chen H, et al. Clinical management and risk reduction in women with low-grade squamous intraepithelial lesion cytology: A population-based cohort study. *PLoS ONE* [en línea]. 2017 Nov [citado 26 Jul 2021]; 12(12): 1-11. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188203>
73. Loopik D, Bekkers R, Massuger L, Melchers W, Sierbers A, Bently J. Justifying conservative management of CIN2 in women younger than 25 years - A population-based study. *Gynecol Oncol* [en línea]. 2018 [citado 14 Ago 2021]. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.10.038>
74. Hederlingova J, Redman C, Zahumensky J. Conservative management of biopsy confirmed high-grade squamous intraepithelial lesions. *Bratisl Med J* [en línea]. 2017 [citado 14 Ago 2021]; 118 (12): 732 – 735. doi: 10.4149/BLL_2017_138.
75. Wesley R, Muwonge R, Sauvaget C, Thara S, Sankaranarayanan R. Effectiveness of cryotherapy for histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia grades 1 and 2 in an Indian setting. *Int J Gynaecol Obstet* [en línea]. 2013 [citado 14 Ago 2021]; 123: 16-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.06.009>

Anexos

Anexo 1

Tabla No. 1. Matriz Consolidada de descriptores utilizados

Buscadores		Términos utilizados y operadores lógicos
PubMed		MeSH Terms: LSIL AND Treatment MeSH Terms: LSIL AND LEEP/LLETZ MeSH Terms: LSIL AND Conservative MeSH Terms: LSIL AND cryotherapy MeSH Terms: HSIL AND Treatment MeSH Terms: CIN 1 and Treatment MeSH Terms: CIN 2 AND LEEP MeSH Terms: Cervical Intraepithelial neoplasia AND LEEP/LLETZ Mesh Terms: CIN AND Treatment MeSH Terms: CIN 2 AND Cryotherapy MeSH Terms: CIN 2 AND Conservative MeSH Term: CIN AND Treatment
EBSCO	DeCs Terms: Neoplasia cervical intraepitelial AND LEEP	Mesh Terms: Cervical intraepitelial neoplasia Mesh Term: CIN 1 AND HPV MeSh Term: CIN 2 AND HPV
SCIELO	DeCs Terms: NIC AND tratamiento DeCs Terms: NIC 2 AND LEEP DeCs Terms: NIC 2 AND Crioterapia DeCs Terms: NIC AND VPH DeCs Terms: Neoplasia Cervical DeCs Terms: Intraepitelial AND Tratamiento	
Google Académico	Neoplasia Cervical Intraepitelial AND Tratamiento NIC 1 AND Vigilancia Tratamiento AND lesiones cervicouterinas	HSIL AND Treatment LSIL AND Treatment HSIL AND Cryotherapy
Journal of Lower Genital Tract Disease		HSIL AND LEEP MeSH Term: CIN 2 AND LEEP MeSH Term: LSIL AND LLETZ OR LEEP MeSH Term: CIN 1 AND treatment MeSH Term: HSIL AND Cryotherapy OR LEEP MeSH Term: HSIL AND Surveillance Subheading: Regression MeSH Term: CIN 2 AND Treatment

Fuente: Construcción Propia

Anexo 2

Tabla No. 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según el tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Numero de Artículos
Todos los artículos	No filtrado	3245
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	“Monografía” [DeCS]	81
Ensayos Clínicos Controlados	“Monograph” [DeCS]	50
Revisión sistemática de estudios de cohorte	“Tesis electrónicas” [DeCS] “Elcetric revisions” [MeSH]”	77
Revisión sistemática de casos y controles	“Systematic Review” [MeSH] “Revisión sistemática” [DeCS]	69
Revisión sistemática de estudios prospectivos y retrospectivos	“Comparative studio” [MeSH] “Estudio Comparativo” [DeCS]	153

Fuente: Elaboración Propia

Anexo 3

Tabla No. 3. Matriz Consolidad de literatura gris utilizada

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros/documentos	Numero de Documentos utilizados
Caracterización de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado detectadas por estudio histológico.	Biblioteca y Centro de documentación “Dr. Julio de León Méndez” Facultad de Ciencias Medicas	http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9839.pdf	1	1
Libro de Ginecología y Obstetricia	---	---	---	3
Libro de microbiología	---	---	---	1
Libro de anatomía	---	---	---	1
Libro de histología/citología	---	---	---	2
Libro de patología	---	---	---	1
Documentos de sociedades científicas	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia	https://www.aepcc.org/aepcc-guias/	10	1

Organización Mundial de la Salud	https://www.who.int/publications/who-guidelines	4	3
Jornal of Genial Track Disease	https://journals.lww.com/jlgt/Fulltext/2020/04000/2019_ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx	4	3

Fuente: Elaboración Propia

Anexo 4

Tabla No 4. Factores de riesgo para desarrollo de lesiones neoplásicas intraepiteliales

Demográficos	Minorías/ grupos marginados
	Estado socioeconómico bajo
Conductuales	Grupo etario de 20-39 años
	Comienzo de relaciones sexo-genitales antes de los 20 años
	Múltiples parejas sexuales
	Tabaquismo
	Deficiencia alimentaria de micronutrientes (vitamina E, carotenos y ácido fólico)
	Uso de métodos anticonceptivos no de barrera
Médicos	Uso de anticonceptivos hormonales combinados
	Multiparidad
	Ectropión o erosión cervical
	Inmunosupresión
	Vaginosis
	Cervicitis
	Cribado inadecuado o ausencia de este
Infección por virus de papiloma humano	

Fuente: Tomado de Palma M, Romero A, Torres A. Factores de riesgo en las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Rev Finlay [en línea]. 2019 [citado 25 Jun 2021]; 9 (4): [aprox. 14 pant.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/693> y Barrios L, Lecompte P, Leones R, López F. Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): estudio descriptivo. Arch Med [en línea]. 2016 [citado 25 Jun 2021]; 16(1): 109-7 Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2738/273846452011.pdf>

Anexo 5

Tabla 5. Serotipos del papilomavirus de alto y bajo riesgo

VPH Bajo riesgo	VPH Alto Riesgo
6,11,42,43,44	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.

Fuente: Tomado de Kemin L, Qingli L, Liang S, Danqing W, Rutie Y. The distribution and prevalence of human papillomavirus in women in Mainland China. *Cancer* [en línea]. 2019 [citado 27 Jun 2021]; 125 (7): 1030-1037. doi: 10.1002/cncr.32003

Anexo 6

Tabla No. 6 Pruebas autorizados por la FDA para le detección de papilomavirus

Test	Compañía	VPH detectado	Método Molecular	Genotipos	año
Hybrid Capture 2	Qiagen (Hilden, Germany)	Detección agrupada de 13 serotipos de alto riesgo	Amplificación de señal con ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas	No	2003
Cervista	Hologic, Marlborough, MA	Detección agrupada de 14 serotipos de alto riesgo	Invader ADN genómico de secuenciass L1, E6 y E7	16, 18	2009
Cobas	Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ	Región L1 de 14 serotipos de alto riesgo	PCR en tiempo real	16 y 18	2011
Aptima	Hologic, Marlborough, MA	Detección cualitativa de ARN E6/E7 de 14 serotipos de alto riesgo	Transcripción mediante amplificación de ARN	16, 18, 45	2013

Fuente: Tomado de Guido R. Cervical cancer screening. *Clin Obstet Gynecol* [en línea]. 2018 [citado 7 Jul 2021]. 61(1): 40-51. doi: 10.1097/GRF.0000000000000336

Anexo 7

Tabla 4. Índice colposcópico modificado de Reid

Característica	0 puntos	1 punto	2 puntos
Bordes y superficie de la lesión	Microcondilomatoso/ micropapilar		Bordes dehiscentes enrollados (aspecto descamado)
	Lesiones planas con bordes indefinidos	Lesiones regulares y simétricas	Demarcaciones internas (área central con cambio de alto grado y área periférica con cambios de bajo grado)
	Bordes con forma de pluma	Contornos nítidos y rectos	
	Lesiones anguladas o melladas		
	Lesiones satélites más allá de la zona de transformación		
Color (a la aplicación de ácido acético)	Acetoblanco tenue		
	Acetoblanco transparente o traslúcido	Acetoblanco intermedio con superficie brillante	Blanco nacarado mate Gris
	Blanco nevado brillante (rara vez)		
Trama vascular	Área acetoblancas más allá de la zona de transformación		
	Capilares finos cercanos de calibre y disposición uniforme	Ausencia de trama vascular	Punteado/ mosaicismo bien definido y grueso, nítidamente delineado dispuesto amplia y aleatoriamente.
	Vasos más allá de la zona de transformación		
Captación de yodo	Capilares finos en lesiones condilomatosas o papilares		
	Captación positiva: color castaño caoba, negro	Captación parcial: Aspecto moteado, jaspeado	Captación negativa: tinción amarilla
	Captación negativa de lesiones calificadas con 3 puntos o menos en los tres criterios precedentes		
	Zonas más allá del borde de transformación que sean yodo negativas		

Fuente: Creación propia tomado de Sellors J, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical Manual para principiantes [en línea]. Washington, D.C.: OPS; 2003 [citado 10 Jul 2021]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>

Anexo 8

Tabla No. 8. Sistema Bethesda 2014

TIPO DE MUETRA

Indicar si el tipo de muestra es convencional o preparación en base líquida u otra.

ADECUACION DE LA MUETRA

- Satisfactoria para la evaluación (describir la presencia o ausencia del componente endocervical / zona de transformación y cualquier otro indicador de calidad, por ejemplo, inflamación, etc.)
 - Insatisfactoria para la evaluación ... (especificar la razón)
 - Muestra rechazada o no procesada por... (especificar la razón)
 - Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para la evaluación de anomalías epiteliales por... (especificar la razón)
-

CATEGORIZACIÓN GENERAL

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
 - Otro: ver interpretación/resultados (por ejemplo, células endometriales en mujeres ≥ 45 años de edad)
 - Anormalidad en células epiteliales: ver interpretación/resultados (especificar si es escamoso o glandular)
-

INTERPRETACION DE RESULTADOS

NEGATIVO PARA LESION INTRAEPITELIAL O MALIGNIDAD

- No existe evidencia celular de neoplasia

HALLAZGO NO NEOPLASICO

- Variaciones celulares no neoplásicas
 - Metaplasia escamosa
 - Cambios queratósicos
 - Metaplasia tubal
 - Atrofia
 - Cambios asociados al embarazo
- Cambios celulares reactivos asociados a
 - Inflamación (incluida reparación típica)
 - Cervicitis folicular
 - Radiación
 - Dispositivo intrauterino.
- Células glandulares en mujeres con histerectomía

ORGANISMOS

- Trichomonas vaginalis
- Elementos micóticos morfológicamente compatibles con Candida
- Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana
- Bacterias de características morfológicamente compatibles con Actinomyces
- Cambios celulares compatibles con herpes simple
- Cambios celulares compatibles con citomegalovirus

OTROS

- Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa)
-

ANORMALIDAD DE CELULAS EPITELIALES

CELULAS ESCAMOSAS

- Células escamosas atípicas
- Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US)
- Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.
- Carcinoma de células escamosas

CELULAS GLANDULARES

- Células atípicas glandulares
 - Células endocervicales, endometriales y glandulares (cuando no se puede precisar el origen)
- Células glandulares con atipias a favor neoplasia.
- Adenocarcinoma endocervical in situ.
- Adenocarcinoma
 - Endocervical
 - Endometrial
 - Extrauterino
 - Sin especificar.

OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (especificar)

PRUEBAS AUXILIARES

Proporcione una breve descripción del método de prueba o pruebas utilizadas e informe el resultado para que sea entendible con facilidad por el médico tratante.

INTERPRETACIÓN DE CITOLOGIA CERVICAL ASISTIDA POR COMPUTADORA

Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.

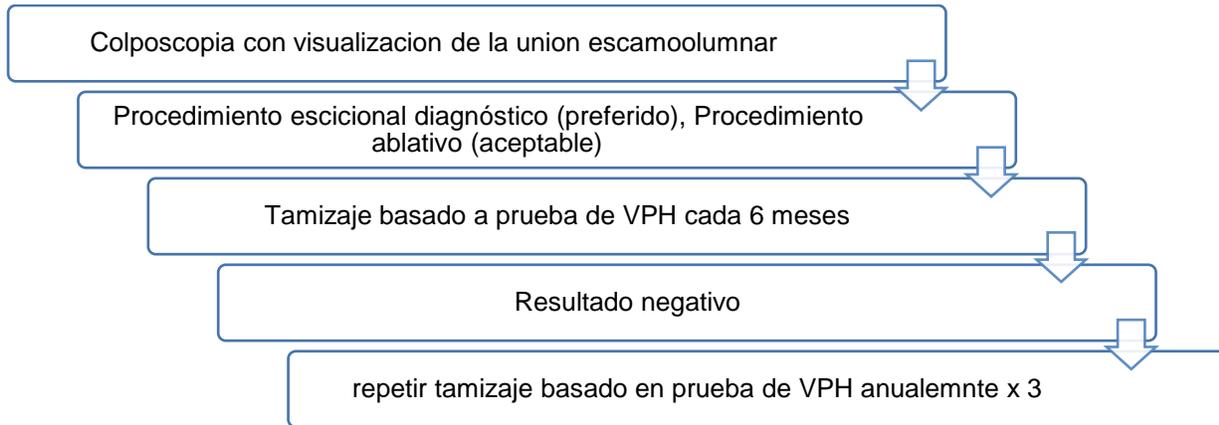
NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERIDAS

Las sugerencias deben de ser concisas y consistentes con las pautas de seguimiento clínico publicados por organizadores profesionales (las referencias de publicaciones relevantes pueden ser incluidas).

Fuente: Tomado y adaptado de Nayar R, Wilbur D. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. 3ed. Nueva York: Springer International Publishing Switzerland; 2015

Anexo 9

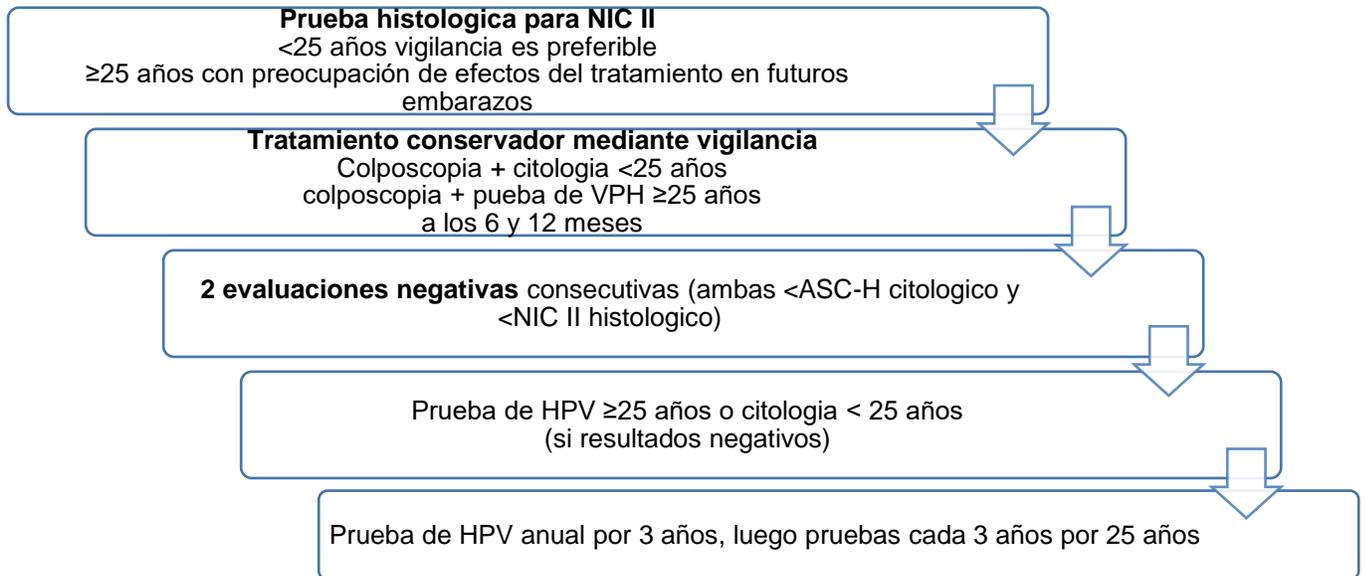
Esquema No. 1. Manejo Histológico de lesiones NIC II



Fuente: Tomado y adaptado de Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmow D, Einstein M, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J low Genit Tract Dis [en línea]. 2020 [citado 1 Jul 2021]; 24(2): 102-131. Disponible en: https://journals.lww.com/jlgttd/Fulltext/2020/04000/2019_ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx

Anexo 10

Esquema No. 2. Manejo de lesiones NIC II en mujeres con preocupación en la fertilidad y en mujeres menores de 25 años.



ASC-H: Células escamosas con atipias de significado indeterminado

Fuente: Tomado y adaptado de Perkins R, Guido R, Castle P, Chelmow D, Einstein M, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J low Genit Tract Dis [en línea]. 2020 [citado 1 Jul 2021]; 24(2): 102-131. Disponible en: https://journals.lww.com/jlgttd/Fulltext/2020/04000/2019_ASCCP_Risk_Based_Management_Consensus.3.aspx

Anexo 11

Tabla No. 9. Distribución por Edad de evaluaciones citológicas a los 6,12,24 meses.

	Inicio	6 meses	%	12 meses	%	18 meses	%	24 meses	%
No realiza	0	2	2.5	1	1.3	0	0	0	0
Normal	0	45	57	50	63.3	52	65.8	52	65.8
Bajo grado	79	21	26.6	12	15.2	8	10.1	7	8.9
Alto grado	0	11	13.9	16	20.3	19	24.1	29	25.3
Total	79	79	100	79	100	79	100	79	100

Fuente: Tomado de Martínez L, Sarduy M, Baladrón I, Solares A, Martínez Y. Evolución de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado del cérvix (2012-2013). Rev Cubana Obstet Ginecol [en línea]. 2017 [citado 19 Jul 2021]; 43(4):1-12. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000400001&lang=es