

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**EFFECTIVIDAD DE LA CRIOTERAPIA EN EL
TRATAMIENTO DE LESIONES NEOPLASICAS
INTRAEPITELIALES DEL CUELLO UTERINO.**

Estudio realizado en la Asociación Pro-bienestar de la Familia (APROFAM), en pacientes tratadas con crioterapia, a las cuales se diagnosticó neoplasia intraepitelial grado I y II, por biopsia dirigida por Colposcopia, durante los años de 1,994 - 1,995.

TESIS

*Presentada a la Honorable Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.*

POR:

KATHERINNE SABINA VALDEZ BARILLAS

En el acto de investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, julio de 1997.

(59)

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE :

El (la) BACHILLER : KATHERINNE SABINA VALDEZ BARILLAS
Carnet Universitario No. 91-13196

Ha presentado para su Examen General Público, previo a optar al título de Médico y Cirujano, el trabajo de tesis titulado:

EFFECTIVIDAD DE LA CRIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE
LESIONES NEOPLASICAS INTRAEPITELIALES DEL CUELLO
UTERINO

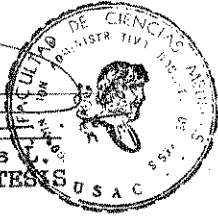
trabajo asesorado por:
Doctor: JUAN CARLOS BOLAÑOS M.

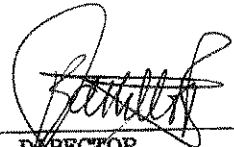
y revisado por:
Doctor: JOSE DOMINGO SOLANO GONZALEZ

quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la presente ORDEN DE IMPRESION.

Guatemala, 19 de junio de 1997

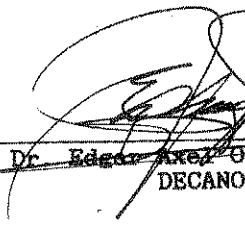

Dr. Antonio Palacios
COORDINADOR UNIDAD TESIS

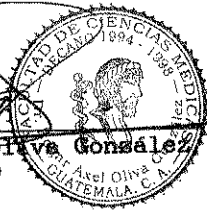



DIRECTOR
CENTRO DE INVESTIGACIONES
DE LAS CIENCIAS DE SALUD



IMPRIMASE:


Dr. Edgar Axel Oliva González
DECANO





FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
GUATEMALA, CENTRO AMERICA

APROBACION INFORME FINAL

OF. No. 55-97

Guatemala, 19 de junio de 1997.

BACHILLER:

KATHERINNE SABINA VALDEZ BARILLAS

Facultad de Ciencias Médicas
USAC.

Por este medio hago de su conocimiento que su Informe Final de Tesis, titulado: EFFECTIVIDAD DE LA CRIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LESIONES NEOPLASICAS INTRAEPITELIALES DEL CUELLO UTERINO ha sido RECIBIDO, y luego de REVISADO se ha establecido que cumple con los requisitos contemplados en el reglamento de trabajos de tesis; por lo que es autorizado para completar los trámites previos a su graduación.

Sin otro particular me suscribo de usted.

Atentamente,

"DID Y ENSEÑAR A TODOS"


Dr. Antonio Palacios López
Coordinador Unidad de Tesis



NOTA: La información y conceptos contenidos en el presente trabajo es responsabilidad única del autor.

APL/jvv.

INDICE

I.	Introducción.....	01
II.	Definición del problema.....	02
III.	Justificación.....	04
IV.	Objetivos.....	05
V.	Revisión bibliográfica.....	06
VI.	Metodología.....	23
VII.	Plan para la recolección de datos.....	26
VIII.	Ejecución de la investigación.....	27
IX.	Presentación de resultados.....	28
X.	Análisis y discusión de resultados.....	33
XI.	Conclusiones.....	37
XII.	Recomendaciones.....	38
XIII.	Resumen.....	39
XIV.	Bibliografía.....	40
XV.	Anexos.....	43

I . INTRODUCCION

Siendo el cáncer cervical una de las enfermedades de la mujer que ocupa los primeros lugares en la clasificación del cáncer, se hace necesario tener métodos de diagnóstico terapéuticos adecuados para las lesiones pre-neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino, los cuales sean eficaces y que además sean accesibles para las pacientes que lo requieran. La crioterapia es uno de estos métodos terapéuticos.

El presente estudio es de carácter médico basado en un tipo de investigación descriptiva, que tuvo como objetivo determinar la efectividad de este tratamiento en las lesiones neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino grado I y II.

Inicialmente se define el problema, planteando qué se desea investigar. Una revisión bibliográfica que incluye aspectos básicos de neoplasia intraepitelial cervical y crioterapia.

La presentación de resultados, está elaborada por medio de gráficas y cuadros que arrojan los elementos de juicio para formular las conclusiones y recomendaciones pertinentes. Entre los resultados obtenidos se determinó que en el 84.38% de la población estudiada fué efectivo el tratamiento con crioterapia, siendo más eficaz en el tratamiento de lesiones neoplásicas intraepiteliales grado I. Las pacientes en las que no fué efectivo este tratamiento se debió a una persistencia de la neoplasia o una progresión de la misma. Finalmente se pudo determinar que no se presentó ningún tipo de complicación post-tratamiento.

I I I . J U S T I F I C A C I Ó N

El carcinoma del cuello uterino, es la neoplasia más frecuente en Guatemala después de las neoplasias de la piel.(12)

Sabemos que en todos los casos, cambios de neoplasia intraepitelial preceden al cáncer escamoso invasor, por lo que su detección temprana es el propósito fundamental para brindar el tratamiento adecuado.(21)

La crioterapia, es una opción terapéutica que consiste en la destrucción controlada de áreas que contienen lesiones benignas o pre-malignas del cuello uterino. Es un método que ofrece diversas ventajas, su aceptación en general es que es un tratamiento relativamente sin dolor, se realiza en pacientes ambulatorias, sin necesidad de anestesia y con el mínimo de complicaciones, así como de bajo costo.(18)

En la Asociación Pro-bienestar de la Familia (APROFAM), se viene realizando dicho tratamiento hace 10 años, este estudio se realizará con pacientes que asisten específicamente a la clínica de patología cervical en dicha asociación; con el objeto de evaluar el porcentaje de eficacia de este tratamiento en las lesiones neoplásicas grado I y II.

IV. OBJETIVOS

General:

Determinar la efectividad de la crioterapia en el tratamiento de las lesiones neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino grado I y II diagnosticadas por biopsia dirigida por colposcopia.

Específicos:

1. Identificar el porcentaje de persistencia y/o recidiva de las neoplasias intracervicales post-tratamiento con crioterapia, a los diez meses según el protocolo de APROFAM.
2. Identificar las complicaciones post-tratamiento con crioterapia en las lesiones neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino grado I y II.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. Lesiones preinvasoras del cuello uterino

En los países desarrollados, la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico-invasor decrece cada día más y esto es debido a la detección temprana y al tratamiento de las lesiones precursoras que se observan en aumento en mujeres jóvenes. En los lugares que no se han implementado programas adecuados de detección temprana, el cáncer cérvico-uterino continúa siendo un problema de Salud Pública y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres.

Hace 50 años el cáncer del cuello uterino era la principal causa de muerte en los E.E.U.U., de mujeres en edad reproductiva, se ha disminuido considerablemente gracias a una detección temprana y tratamiento adecuado. En estos países altamente desarrollados el 30% de los cánceres cervicales son detectados en una fase temprana (estadio 0 y 1) cuando hace 20 años solo 20% eran detectados en estos estadios, esto se le puede atribuir principalmente las pruebas citológicas del papanicolaou para la detección de este cáncer, pero aún no ha sido erradicada esta enfermedad, ya que aún aparecen 16,000 casos nuevos de cáncer invasor, además 45,000 casos nuevos de cáncer in situ. Como regla general la American Cancer Society establece que las mujeres mayores de 40 años tiene un riesgo de 2% de desarrollar cáncer del cérvix. (2)(5)(13)

El carcinoma del cuello del útero, puede producirse a cualquier edad desde la segunda década de la vida hasta la senectud.

El pico de incidencia de lesiones invasivas, se observa hacia los 45 años de edad y el de las lesiones in situ unos 15 años antes. La frecuencia de este tipo de cáncer en mujeres jóvenes parece haber aumentado significativamente en los últimos años. (5)(8)

En Guatemala según estudios realizados por la Liga Nacional de Cáncer y datos recabados por diferentes instituciones, tales como Ministerio de Salud Pública (M.S.P.), Instituto de Cancerología (I.N.C.A.M.), Hospitales públicos, tanto urbanos como

rurales, se mantiene en una tasa aproximada de 40 por 1000 habitantes, de los cuales la mayoría pertenece al grupo urbano y entre este al grupo ladino más que al indígena. Lo que también se pudo verificar con el estudio realizado por el I.N.C.A.N., es que la mayoría de personas consulta cuando el estado de enfermedad está ya avanzado. (11)(13)

Gran parte de los estudios y conocimientos sobre la etiología del cáncer del cérvix, proviene de los estudios clínicos y epidemiológicos de los factores de riesgo para el desarrollo de esta patología.

En el caso de cáncer cervical se ha relacionado una incidencia elevada, que indica un riesgo aumentado con los siguientes factores:

- a. Clase social baja,
 - b. Raza. (la incidencia y mortalidad está aumentada en hispano americanos y en las indias americanas),
 - c. Matrimonio temprano y paridad elevada,
 - d. La edad del comienzo de las relaciones sexuales.
- (4)(5)(8)

Ahora se sabe que virtualmente en todos los casos, cambios de neoplasia intraepitelial preceden al cáncer escamoso invasor. (21)

La neoplásia intraepitelial cervical se define como la diversidad de cambios intraepiteliales que se inicia con una neoplasia en general bien diferenciada, tradicionalmente clasificada como displasia leve y que culmina con el carcinoma invasivo. Estos cambios confinados al epitelio escamoso por arriba de la membrana basal incluyen pleomorfismo nuclear, pérdida de polaridad, mitosis anormales y pérdida de la diferenciación conforme las células avanzan de la membrana basal al epitelio superficial.

1. Prevalencia e incidencia de lesiones premalignas:

Excepto por el cálculo de casos de incidencia del carcinoma in situ (CIS) por el National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End results (SEER), no se dispone de datos confiables acerca de la prevalencia e incidencia de lesiones premalignas del cuello uterino. Paavonen y col. presentan una amplia lista de estudios de informe de datos sobre la prevalencia de lesiones preinvasivas (NIC) en varios países; sin embargo, las diferencias metodológicas en la recolección,

interpretación y comunicación de frotis de Papanicolaou dificulta la comparación de estos estudios. Las tasas más altas de prevalencia de NIC se encuentran en mujeres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual (STD) (26.9% en Gales y 13.7% en Seattle), en tanto que las más bajas que se informan se observan en adolescentes que acuden a clínicas de planificación familiar en Australia Occidental (0.57%) y en mujeres que acuden a una clínica de obstetricia y ginecología en Egipto (0.70%). En Estados Unidos, los cálculos de la prevalencia de NIC van de 1.03%. Otros cálculos disponibles de la incidencia de lesiones premalignas en este país son de 250,000 a un millón de nuevos casos de NIC en 1,992.

2. Factores de riesgo de neoplasia cervical

Pruebas epidemiológicas han sugerido durante mucho tiempo que la neoplasia cervical se comporta como una STD. En apoyo a esta hipótesis, varios parámetros de la conducta sexual se vinculan de manera constante con un mayor riesgo de tal neoplasia. El riesgo es más alto en mujeres con múltiples compañeros, aquellas cuyos compañeros son más promiscuos y las que tuvieron su primer coito en edad temprana.

La característica de la conducta sexual se consideran parámetros subrogados de un germen patógeno infeccioso de transmisión sexual, que participan en la neoplasia comentada. Estudios previos señalaron el papel causal de varias infecciones de transmisión sexual que incluyen el virus del herpes simple (HSV) tipo 2 (HSV-2), Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis, Citomegalovirus, Neisseria gonorrhoeae y Treponema pallidum. Desde mediados del decenio de 1970 se han acumulado pruebas experimentales, clínicas y epidemiológicas, sobre la participación de algunos tipos de papiloma virus (HPV) en la patogenia de la neoplasias cervicales.

Además de estos factores, el estado socio-económico bajo, los antecedentes reproductivos (Schiffmann y col., apreciaron que las mujeres con cuatro o más hijos nacidos vivos tuvieron un riesgo casi tres veces mayor de NIC en comparación con nulíparas. Muñoz y col., obtuvieron duplicación del riesgo de NIC III vinculado con

paridad alta [seis ó más hijos], tabaquismo (casi todos los estudios han demostrado un riesgo doble de neoplasia cervical en fumadoras y una relación de dosis respuesta con la duración e intensidad del hábito. Varios estudios bioquímicos han señalado la presencia de nicotina, cotinina y mutágenos en el moco cervical de mujeres expuestas al humo de tabaco de manera activa o pasiva. Además se ha demostrado daño molecular del DNA en tejido cervicouterino y células exfoliativas de mujeres que fuman), el uso de anticonceptivos orales y de barrera, los factores dietéticos, la inmunosupresión, la frecuencia de los frotis de papanicolaou y las características de los compañeros sexuales masculinos se han señalado como indicadores de riesgo de neoplasia cervical. (9)(20)

a. Virus del papiloma humano:

Durante el decenio de 1,980 se detectaron datos de un número de informes de casos que estudiaron el cáncer cervicouterino, NIC y el tejido normal que sugirieron que se detectó HPV-16 y 18 más a menudo en mujeres con neoplasia cervical que en aquellas con tejido normal; la prevalencia de HPV-6 y 11 en mujeres con cáncer y aquellas con tejido cervicouterino normal fue menor que en las que tenían lesiones NIC.

De los más de 70 tipos de HPV que se han descrito a la fecha, más de 35 se vinculan con enfermedad anogenital y 20 o más con cáncer. Los tipos más frecuentes de HPV detectados en lesiones cervicouterinas son los clasificados como de alto riesgo, que incluyen a los tipos 16, 18, 45 y 56, y los de riesgo intermedio, 31, 33, 35, 52 y 58. En conjunto se ha detectado DNA de HPV en más del 79% de las muestras de mujeres con enfermedad cervicouterino definitiva.

La diferencia entre la alta prevalencia de infección por HPV (11 a 80%) en mujeres jóvenes sanas y la baja incidencia de neoplasia cervicouterino, así como la baja tasa de empeoramiento de las lesiones no tratadas de NIC apoya la hipótesis de que HPV puede ser un factor necesario pero insuficiente para la

neoplasia cervicouterino. (3)(6)(10)(20)(21)

3. Diagnóstico:

El NIC III alcanza su máxima incidencia en la tercera y cuarta décadas de la vida, mientras que el carcinoma invasor tiene una incidencia máxima en la cuarta y quinta.

El NIC, por lo tanto, tiene el máximo de incidencia diez años antes que el pico máximo de incidencia del carcinoma invasor. El NIC III es un hecho raro después de los cincuenta años; son evidentes las implicancias de esto en el contexto de un programa de detección.

Las pacientes con NIC de alto grado tienen un perfil de riesgo genérico (factor clásicos de riesgo para el carcinoma cervical) por completo análogo a las pacientes con carcinoma invasor, lo que no ocurre en pacientes con NIC I.

El NIC puede tener localización exocervical, exo-endocervical, endocervical. El NIC es exocervical cuando el área que lo contiene es totalmente exocervical y la unión visible por completo. El NIC es exo-endocervical cuando el área patológica es exocervical pero la unión no resulta por completo visible y la lesión se profundiza en el canal cervical. El NIC es endocervical cuando no se ve lesión sobre el exocervix y la unión es alta y, por lo tanto, no visible. El primer tipo se observa en menos del 40% de los casos; el segundo tipo es el más frecuente e incide en un 60%, aproximadamente de los casos; el NIC localizado en el endocervix solamente se encuentra en menos del 10% de los casos. Este último tipo es más frecuente en mujeres ancianas, dado que la unión tiende a sobresalir en el canal cervical con el avance de la edad. (9)

a. Diagnóstico Citológico:

Desde que se instituyó el examen citológico, la clasificación de la citología ha experimentado numerosos cambios que nos han llevado a una especie de caos diagnóstico, esto dificulta la interpretación adecuada de los resultados para decidir la conducta terapéutica a seguir.

Una citología anormal indica la

posibilidad de que exista una lesión intraepitelial, pero no es un diagnóstico definitivo. Aun si la muestra es obtenida e interpretada correctamente, los resultados pueden ser negativos en 15 al 30% de las mujeres con lesiones de bajo grado. Si el reporte sugiere la presencia de una lesión de alto grado, entonces usualmente la histología debe de confirmar el diagnóstico. Es importante evaluar a la paciente al obtener una citología anormal. La importancia de evaluar a la paciente despues de una sola citología anormal, ha sido comprobada por los estudios Drescher y col; quienes encontraron una tasa de 43.4% de falsos negativos en NIC I, 22% NIC II y 13% en NIC III, una tasa total de 26.4%, cuando la citologías eran repetidas antes de la biópsia.

Desde 1988, grupos multidisciplinarios convocados por INSTITUTO NACIONAL DE CANCER DE LOS E.E.U.U., han estado trabajando en una nueva clasificación que ha sido designada con el nombre de SISTEMA BETHESDA (TBS) para reportar la citología cérvico-vaginal. Este sistema elimina las numeraciones, requiere una evaluación de la calidad del espécimen y usa nuevos términos que se correlacionan con el diagnóstico histológico.

En realidad, en algunos departamentos de citopatología de distintos países, no han logrado unificar la nomenclatura y existe tal confusión que, en muchos casos, dificulta la evaluación adecuada del tratamiento y seguimiento de estas lesiones.

La clasificación original de Papanicolaou dividía la citología en cinco categorías:

- Clase I Ausencia de células atípicas o anormales.
- Clase II Cambios inflamatorios, citología atípica, pero sin evidencia de cambios malignos.
- Clase III Citología sugestiva, pero concluyente de cambios malignos.
- Clase IV Citología fuertemente sugestiva de cambios malignos.
- Clase V Definitivos cambios malignos.

El problema de esta clasificación es que agrupa en la misma categoría, una amplia variedad de anomalías citológicas que van desde atipia inflamatoria hasta neoplasia, o, en algunos casos diagnósticos dudosos. Muchas veces estos cambios agrupados en la Clase II, no son diagnosticados adecuadamente en pacientes con neoplasias muy tempranas.

La clasificación de Richart y su grupo, las dividía en tres categorías:

- NIC I Displasia leve,
- NIC II Displasia moderada,
- NIC III Displasia severa o carcinoma in situ.

La clasificación de Bethesda TBS contiene cambios significativos en relación con las mencionadas anteriormente. La nueva terminología incluye referencia en células escamosas atípicas de origen indeterminado (ASCUS), la inclusión de cambios asociados con la infección por el VPH, por ejemplo, colicitosis en relación con NIC I descrito en la nueva clasificación como lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). El sistema Bethesda utiliza solamente los términos: LSIL y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL). En el pasado, los términos como atipia inflamatoria y atipia fueron muy usados refiriéndose indiscriminadamente a cambios reactivos benignos o cambios preinvasores. El sistema Bethesda orienta a los citopatólogos para que sean más específicos en el uso del término atipia. También, el formato utilizado para dar el informe, debe especificar si la muestra es o no adecuada y las razones por las que se hace esta consideración.

b. Diagnóstico Descriptivo TBS:

1. Cambios celulares benignos:

- Infección
 - Tricomonas vaginalis.
 - Organismos fungales consistentes con esporas de cándida.
 - Predominancia de Cocobacilos por cambio en la flora.
 - Bacterias consistentes con

- Actinomices.
 - Cambios celulares asociados a Herpes virus.
 - Otros cambios.
2. Cambios reactivos:
- Cambios reactivos asociados a inflamación.
 - Atrofia con inflamación.
 - Radiación.
 - Dispositivos intrauterinos.
 - Otros.
3. Anormalidades de la célula epitelial:
- Célula escamosa
 - Célula escamosa atípica de origen indeterminado. Especificar si se favorece un proceso reactivo o premaligno/maligno.
 - Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado abarcando infección por VPH y displasia leve/NIC I.
 - Lesión escamosa intraepitelial de alto grado abarcando displasia moderada y severa NIC I y NIC II.
 - Carcinoma epidermoide.
 - Célula glandular
 - Células endometriales benignas en mujeres menopáusicas.
 - Células glandulares atípicas de origen indeterminado. Especificar si se favorece un proceso reactivo o premaligno/maligno.
 - Adenocarcinoma del endocervix.
 - Adenocarcinoma extrauterino.
 - Otras neoplasias malignas.
4. Evaluación hormonal (aplicable a frotis vaginal)
- Patrón hormonal compatible con edad e historia.
 - Patrón hormonal incompatible con edad e historia. (21)

Las células que constituyen el cuadro citológico del NIC I son, de modo exclusivo, de tipo superficial e intermedio. Se trata por lo tanto de elementos isodiamétricos, poligonales con citoplasma abundante. Puede haber células superficiales fusiformes, nucleadas o no, con citoplasma con afinidad con el colorante

normal. Las alteraciones consisten en un moderado aumento de la capacidad de tinción del núcleo (hipercromasia) al que se asocian alteraciones de la maduración del núcleo, que se mantiene voluminoso aún en las células superficiales, y en moderadas modificaciones de la membrana nuclear (diacariosis). Se pueden encontrar, a nivel del tercio inferior del epitelio, mitosis típicas.

En el NIC II, aparte de las alteraciones antes descritas, se encuentran un aumento del agrupamiento nuclear, con disminución de los puentes intercelulares y del volumen citoplasmático. En el estrato parabasal el tejido pierde el aspecto en empalizada mientras que los núcleos presentan anomalías. El espesor epitelial está aumentado en un todo, aun cuando en general se mantiene la estratificación y la polaridad. Las mitosis permanecen circunscritas a los dos tercios inferiores del epitelio.

El NIC III, por último, el epitelio aparece alterado en todo su espesor con mitosis típicas y atípicas aún a nivel de los estratos superficiales con pérdida de la polaridad de los elementos. En caso de que este epitelio se deslice en las criptas glandulares o aparezca primeramente en ellas, el diagnóstico no empeora si la membrana basal, que sigue sin solución de continuidad los fondos glandulares, se encuentra intacta.

En la forma de células pequeñas los elementos de tipo basal y parabasal presentan un margen citoplasmático generalmente fino, son de forma ovalada o en huso a causa del intenso agrupamiento celular y están dispuestos en sentido vertical con respecto a la membrana basal, salvo en el estrato más superficial en el cual se observa un fenómeno de aplanamiento, expresión no en fenómenos de maduración sino de fenómenos regresivos/necrobióticos.

En la forma de células grandes queratoblástica el epitelio muestra en los estratos profundos, espacios y puentes intercelulares, si bien incompletos. En el estrato intermedio de citoplasma más abundante indica un intento de maduración; en la parte

más superficial de epitelio el citoplasma a menudo es acidófilo y el núcleo groseramente picnótico. Son frecuentes los elementos disqueratósicos y, en las formas más maduras, la hiperqueratosis y la parqueratosis.

En la forma de células grandes no queratoblástica se encuentran aspectos variables con respecto a los anteriores y sin queratinización. (9)

4. Historia Natural

La evolución teórica del NIC es la de una progresión regular del NIC I al NIC II, al NIC III, y de allí a la invasión del estroma, es decir, al carcinoma invasor. Sin embargo, la historia natural es un problema no resuelto.

Es sabido que existen dos tipos de estudios sobre la historia natural de la displasia cervical. El primero evalúa la historia natural de la displasia cervical diagnosticada mediante el examen citológico. Este estudio tiene su limitación en el hecho de que al basar el diagnóstico en un extendido citológico, no puede ser descartada la existencia de lesiones más graves desde el momento del diagnóstico.

El segundo estudio valora la historia natural de la displasia cervical después del examen histológico. Este estudio tiene tres condicionamientos. En primer lugar la interpretación diagnóstica. Es conocida la variabilidad diagnóstica entre patólogos en el NIC. Ello sugiere que la frecuencia de la progresión de un NIC de bajo grado a un NIC de alto grado está condicionada por el grado de certeza diagnosticada del patólogo.

El segundo punto es que áreas de NIC de bajo grado pueden coexistir con áreas de NIC de alto grado así como áreas de NIC III se hallan a menudo presentes en los bordes un carcinoma invasor. Por lo tanto, una biopsia no guiada puede alterar el diagnóstico.

Un tercer punto importante es que el diagnóstico de NIC es escisional. Por lo tanto, pueden extirparse enteramente algunas lesiones con una biopsia cervical, determinando de este modo una aparente regresión espontánea y, en consecuencia, una reducción de los casos que

podrían transformarse en invasores. Koos y col. pusieron en evidencia esta posibilidad en biopsias con exéresis y sin exéresis de un carcinoma in situ. Una lesión de dos milímetros de diámetro en la superficie media de una biopsia cervical es de dos y medio milímetros- puede ser escindida por completo por la biopsia. El hueco que deja la biopsia es sustituido por tejido fibroso; también en el caso de biopsia sin exéresis el tejido fibroso es capaz de destruir el tejido displásico que todavía se encuentra presente.

Está fuera de duda que una parte de los NIC Ia pasa a NIC II, y allí a NIC III, y está comprobado que una parte de los NIC III se transforma en carcinoma invasor, del mismo modo que no existen dudas de que un elevado porcentaje de los NIC I citológicos experimentan regresión, tanto que este fenómeno se considera común en el NIC I.

Se calcula que en las lesiones del NIC III la progresión a carcinoma invasor se produce en el 20 a 60% de los casos con un tiempo de tránsito, calculado sobre la base de la edad de incidencia, que dura de 10 a 15 años.

Recordemos que el porcentaje de regresión y progresión del NIC de alto grado es difícil de establecer puesto que, por razones de ética profesional, todas estas pacientes son sometidas a tratamiento.

5. Tratamientos

El conocimiento de la historia natural y la definición diagnóstica exacta de la lesión preinvasora, en cuanto a extensión en superficie y en profundidad, representa la premisa indispensable para la selección de las pacientes candidatas a los tratamientos conservadores, los cuales fueron introducidos en la década de 1,970.

Entre estos métodos conservadores se mencionan los siguientes:

1. Cauterización con bisturí en frío,
2. Electrocoagulación,
3. Crioterapia,
4. Termocoagulación.
5. Láser.
6. Leep. (9)

a. Crioterapia:

Es un método que ha tenido amplia difusión en la década de los 70's, sobre todo en E.E.U.U.

La crioterapia de las lesiones cervicales aprovecha el efecto de la hipotermia sobre los tejidos humanos.

El instrumento de criocauterío está constituido esquemáticamente por una sonda de extremo en perilla, intercambiable, de diferentes formas y dimensiones (adaptables a las más diversas condiciones cervicales) a través de la cual el paso del gas refrigerante provoca un descenso en la temperatura hasta valores de $-80/-90^{\circ}\text{C}$. (9) Para producir tales temperaturas hay dos tipos de refrigerantes (gases):

Dióxido de carbono CO_2 .

Oxido nitroso N_2O . (18)

El efecto destructivo deriva de la compleja interacción de diferentes procesos biológicos en las adyacencias inmediatas del tejido congelado; el progresivo descenso de la temperatura comporta un cambio de estado del agua intracelular, con cristalización y rotura de las membranas celulares. Las proteínas citoplasmáticas son desnaturalizadas y la sustracción de agua conduce a una concentración tóxica de electrolitos. La éstasis vascular contribuye a la necrosis aséptica del epitelio. (9)

i. Selección del paciente

Puede utilizarse en una vasta mayoría de pacientes, su aceptación en general es que es un tratamiento relativamente sin dolor, se hace con pacientes ambulatorios, sin necesidad de anestesia y el post-tratamiento da mínimas molestias (descarga vaginal de agua por aproximadamente diez días).

La crioterapia puede ser empleada para ectopias, NIC I, NIC II y NIC III; hay alguna controversia en el uso de esta en el NIC III, pero es un tratamiento accesible y confiable para pacientes jóvenes, nulíparas

en las cuales es esencial conservar el buen estado del cérvix.

Hay una amplia cantidad de estudios para el uso de crioterapia en el NIC I, II y III, en los cuales las tasas de fallo son de aproximadamente 5 y 12% respectivamente, con un promedio de 8% para todos los grupos.

Richardt quien ha estudiado este tratamiento, encontró en cerca de 3,000 pacientes con tratamiento de crioterapia para NIC menos de 1% de fallo al seguirlos por cinco años. Las fallas se dan y se aprecian dentro del primer año post-tratamiento y **se cree que son persistencia y no verdadera recurrencia.** No ha observado casos de invasión post-tratamiento. (18)(15)

En la revisión de la literatura efectuada en 1,980 por Charles y Savage, la tasa de éxito de la crioterapia iba del 27% al 94% (datos relativos acerca de 3,000 pacientes tomados de 16 autores). Una revisión posterior realizada en 1,984 por DiSaia Y Creasmann sobre 2,690 pacientes correspondientes a seis autores, registra un porcentaje de fracaso terapéutico. (9)

Otros estudios que podemos mencionar sobre la eficacia de la crioterapia se encuentran: Ostergard (1980) 93.7% en NIC I, 92.5% en NIC II y 81.4% en NIC III; Benedet y col., (1987) 95.1% en NIC I, 95.7% en NIC II; Andersen y col., (1988) 92.7% en NIC II y 77% en NIC III. (16)

ii. Técnicas:

Es fácil y simple; el cilindro de gas deberá ser preferentemente grande (25 lb/plg²), la presión en cilindros pequeños se reduce drásticamente al disminuir el contenido de gas. La presión es extremadamente importante para obtener una adecuada congelación, deberá de mantenerse por arriba de los 40 kg/cm², si desciende deberá cambiarse cilindro y empezar de nuevo la crioterapia. Puede utilizarse una delgada capa de lubricante que sea soluble en agua sobre la punta del criocauterio, permitiendo una rápida y uniforme

congelación.(18)

La perfecta exposición del cervix es condición esencial para un procedimiento correcto. Las paredes vaginales deben ser mantenidas bien separadas de la portio, para evitar su compromiso accidental en el proceso de la criocoagulación.

El extremo en peria de la sonda, seleccionada de acuerdo con la extensión de la lesión, se pone en contacto con el tejido. El tiempo de aplicación no está en función de la profundidad de acción (que para la crioterapia es suficiente mantenerla constantemente en 5 mm.), sino del correcto congelamiento, cuyo único parámetro de evaluación puede deducirse de la extensión periférica del efecto de cristalización. Cuando esto resulta bien evidente en un área de 4 a 5 mm. aproximadamente, en dirección radial (se recuerda que el tejido congelado aparece blancuzco), se podrá disminuir el flujo de gas refrigerante y esperar los 10 ó 20 segundos necesarios para el descongelamiento del extremo de la sonda, para poderla retirar sin traumatismos.

La crioterapia puede realizarse con un solo ciclo de congelamiento o con dos ciclos, cada uno de ellos con una duración de tres minutos, intercalando un tiempo suficiente (5 minutos) para permitir el descongelamiento del tejido (método freeze - defreeze - freeze). Durante el tratamiento la paciente puede advertir una sensación de calambre abdominal análoga a la que se experimenta en el curso de la electrocoagulación, pero de menos intensidad, las reacciones más violentas son rarasimas. (9)(15)

iii. Cuidado post-tratamientos

Virtualmente es libre de complicaciones y las que puedan ocurrir no se consideran ser serias, suave dolor de cabeza, acaloramiento, salida vaginal de agua por aproximadamente 10 días.

Se debe de instruir a la paciente para no tener relaciones sexuales durante dos

semanas. (10) La antibioticoterapia con un agente contra bacterias anaeróbicas podría ser necesario. Se puede administrar una crema de sulfas para uso intravaginal, que se inicia dos o tres días después de la crioterapia. (16)(15)

Es necesario utilizar toalla sanitaria mientras este con la descarga vaginal de agua. (18)

El tiempo de curación, con repitelización completa, se extiende de 6 a 8 semanas. (9)

iv. Seguimiento:

Esta es una de las etapas más importantes del tratamiento con crioterapia, pues cualquiera puede aplicar el aparato de criocauterización al cérvix, pero cuando se reevalúa a la paciente, hay algunas imágenes en el cérvix que parecieran ser patológicas y en realidad no lo son, si no que simplemente, son el resultado del tratamiento pero que en alguien sin experiencia en esto, supondría un fracaso en el tratamiento sin en realidad serlo.

Se programa una consulta en dos o cuatro semanas para asegurarse que la cicatrización evoluciona en forma correcta, pero no debe de hacerse reevaluación del NIC hasta tres o cuatro meses después de la congelación, momento en que se efectúa colposcopia, citología y legrado endocervical. Las pacientes se vigilan a los tres, seis, y doce meses si continua evolucionando bien, y después cada seis meses durante por lo menos cinco años. (15)

EL EXITO DE ESTE TRATAMIENTO RADICA EN LA ADECUADA EVALUACION DEL PACIENTE PREVIO A LA CRIOTERAPIA. (18)

VI. METODOLOGÍA

A. Tipo de estudios

La presente investigación se realizó por medio de un estudio descriptivo.

B. Población-Universos

Se estudió la totalidad de pacientes (183), que se les diagnóstico neoplasia intraepitelial grado I y II confirmado con biopsia, tratadas con crioterapia en la Asociación Pro-bienestar de la Familia (APROFAM) en el período comprendido de enero de 1,994 a diciembre de 1,995.

C. Criterios de Inclusión

Dentro de la presente investigación, se tomaron para el estudio todas aquellas pacientes que cumplieron con los siguientes requisitos:

1. Pacientes a las que se les haya diagnosticado neoplasia intraepitelial del cuello uterino grados I y II por biopsia dirigida, tratadas con crioterapia, y que presenten dos seguimientos post-tratamiento (a los 4 y 10 meses según protocolo de APROFAM).

D. Criterios de Exclusión

1. Pacientes que se les halla diagnosticado neoplasia intraepitelial grado III o cáncer invasivo.
2. Pacientes que no presentaron dos seguimientos post-tratamiento con crioterapia.
3. Pacientes que presentaron más de un tratamiento con crioterapia.
4. Pacientes a las que se les halla confirmado el diagnóstico con biopsia dirigida.

E. Recursos:1. Materiales:

a. Económicos:

- i. Boleta para la recolección de datos.
- ii. Fotocopias de revisión bibliográfica.
- iii. Levantado de texto de tesis.
- iv. Impresión de tesis.

b. Físicos:

- i. Instalaciones de APROFAM.
- ii. Historias clínicas de pacientes.
- iii. Materiales de escritorio y oficina.
- iv. Computadora.
- v. Fotocopiadora.
- vi. Papel bond tamaño carta.

2. Humanos:

- a. Personal de archivo de APROFAM.
- b. Personal de bibliotecas consultadas.
- c. Personal de enfermería.
- d. Jefe del área de recursos médicos, (APROFAM).
- e. Investigador.

F. Definición de Variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
<p>1. Neoplasia intraepitelial cervical</p>	<p>Diversidad de cambios intraepiteliales a nivel cervical, que se inicia con una neoplasia en general bien diferenciada, tradicionalmente clasificada como displasia leve y que culmina con el carcinoma invasivo.</p>	<p>Pacientes a las que se les halla diagnosticado por medio de biopsia dirigida por colposcopia, cambios continuados al epitelio escamoso por arriba de la membrana basal que incluyen pleomorfismo nuclear, pérdida de polaridad, mitosis anormales, pérdida de la diferenciación conforme las células avanzan de la membrana basal al epitelio superficial.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Clasificación de Richart: NIC I: Displasia leve. NIC II: Displasia moderada. NIC III: Displasia severa o carcinoma in Situ.</p>
<p>2. Eficacia</p>	<p>Beneficio derivado de un tratamiento específico.</p>	<p>Erradicación de la neoplasia intraepitelial cervical por medio de Crioterapia.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Eficaz Ineficaz</p>
<p>3. Complicación</p>	<p>Síntomas distintos de los habituales de una enfermedad y que agrava el pronóstico de ésta.</p>	<p>Anormalidades que se presenten en la paciente, posteriores al tratamiento con Crioterapia.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>- - -</p>

**IX . PRESENTACION DE
RESULTADOS**

Cuadro # 1.

Pacientes que presentaron seguimiento posterior al
tratamiento con crioterapia.

(Período comprendido del 01 de enero de 1,994 al 31
de diciembre de 1,995, en la Asociación Probienestar
de la Familia [APROFAM])

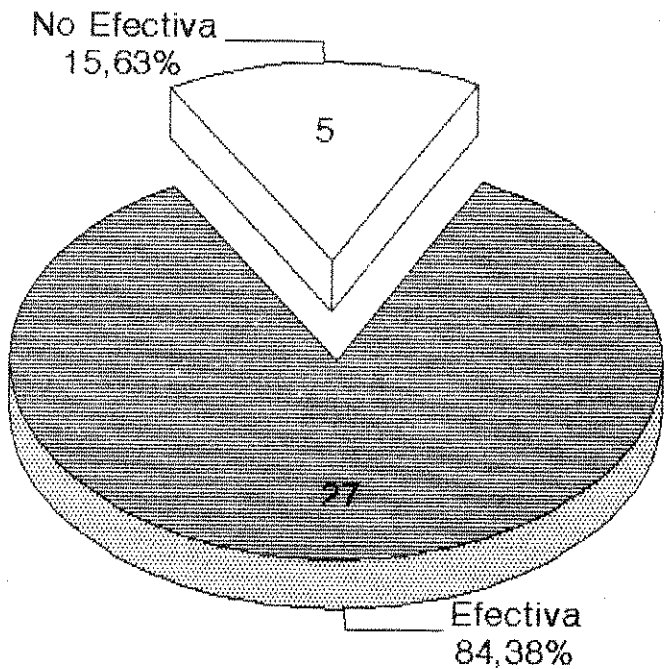
Diagnóstico Histológico	1 Seguimiento		2 Seguimientos	
	No. Casos	%	No. Casos	%
NIC I	51	87.93	21	65.62
NIC II	7	12.07	11	34.38
T O T A L	58	100.00	32	100.00

Fuente: Boleta de recolección de datos.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

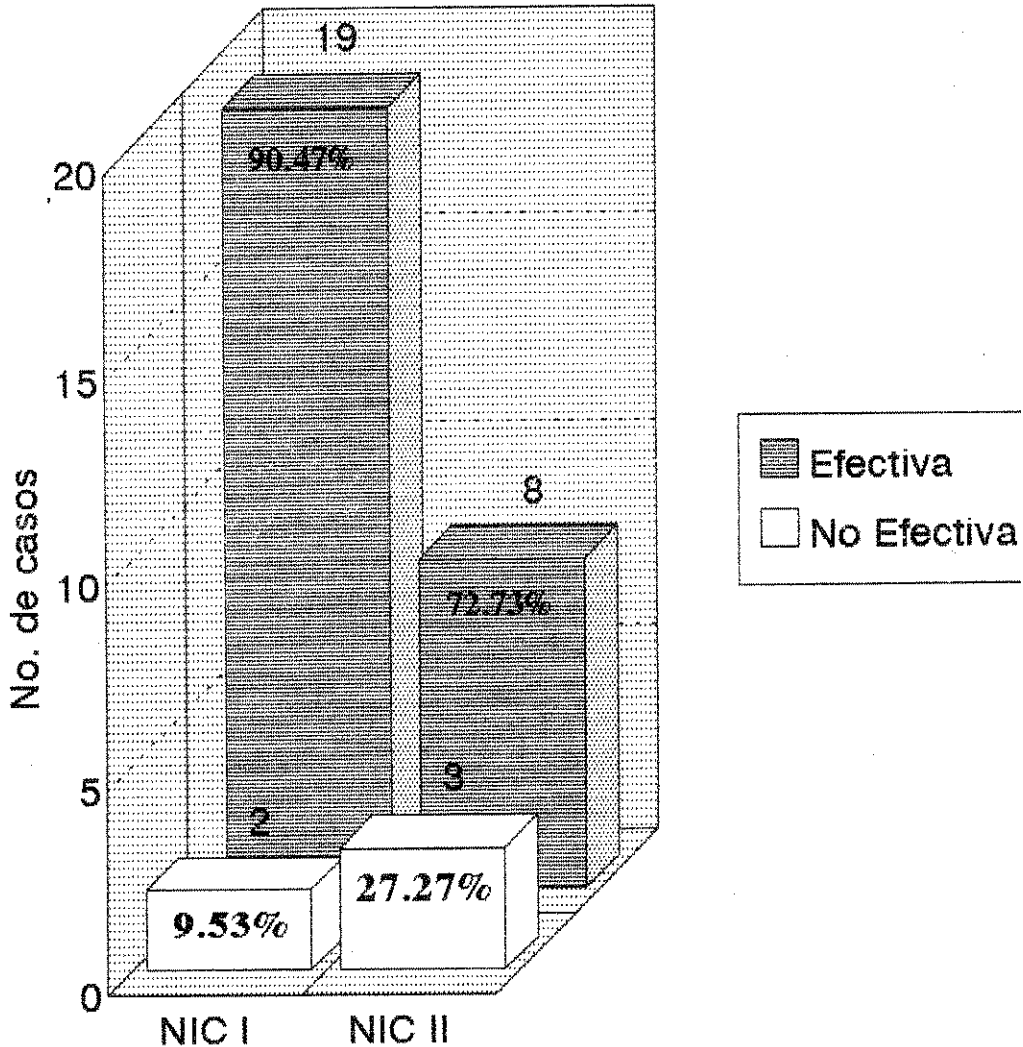
Gráfica # 1

Efectividad de la crioterapia en el tratamiento
neoplasia intraepitelial cervical



Gráfica # 2

Efectividad de la crioterapia según el grado de neoplasia intraepitelial cervical



Cuadro # 2.

Persistencia o progresión de la neoplasia
intraepitelial cervical post-tratamiento con
crioterapia.

Neoplasia Cervical	Neoplasia Cervical			
	Persistencia	Progresión	Total	
	No. Casos	No. Casos	No. Casos	%
NIC I	0	2	2	40.0
NIC II	3	0	3	60.0
TOTAL	3	2	5	100.0

Fuente: Boleta de recolección de datos.

**X. ANALISIS Y DISCUSION
DE RESULTADOS**

De las 58 pacientes que tuvieron un seguimiento a los cuatro meses, encontramos que 51 (87.93%) corresponden a una neoplasia intraepitelial cervical grado I y 7 (12.07%) corresponden a una neoplasia intraepitelial cervical grado II. Respecto a las 32 pacientes que tuvieron dos seguimientos 21 (65.62%) de ellas, corresponden a una neoplasia intraepitelial cervical grado I y 11 (34.38%) a una neoplasia intraepitelial cervical grado II. **(Cuadro No. 1)**

En cuanto a la efectividad de la crioterapia en el tratamiento de NIC I y NIC II, en el presente estudio, únicamente se tomaron a 32 pacientes siendo estas el 17.49% de la muestra total, que fueron las que cumplieron con los criterios de inclusión; ya que las pacientes que solo presentaron un seguimiento 58 (31.69%) de la muestra total, a pesar de que en su historial clínico se les había dado en su mayoría de alta considerando como eficaz el tratamiento con crioterapia, no es posible asegurar con un solo seguimiento que el tratamiento fue efectivo. **(15)**

De las 32 pacientes anteriormente mencionadas, 27 (84.38%) de ellas se consideró como efectiva la crioterapia, basándose en hallazgos citológicos y colposcópicos normales. El resto de pacientes 5 (15.62%) no fue efectiva la crioterapia, ya que hubo una persistencia o progresión de la neoplasia intraepitelial cervical. **(Gráfica No. 1)**

Referente a la efectividad de la crioterapia según el grado de neoplasia intraepitelial cervical, del total de pacientes con diagnóstico de NIC I (21 pacientes), 19 de ellas (90.47%) se consideró como efectivo el tratamiento con crioterapia y 2 (9.53%) no fue efectivo. Con respecto a las pacientes con el diagnóstico de NIC II, con un total de 11 pacientes, en 8 (72.73%) de ellas fue efectiva la crioterapia y en 3 (27.27%) no lo fue. **(Gráfica No. 2)**

En las pacientes que no fue efectiva la crioterapia se observó que en dos de ellas hubo una progresión de NIC I a NIC II; y en tres de ellas permaneció la neoplasia, siendo en este caso NIC II. **(Cuadro No. 2)** En todas estas pacientes en las que el tratamiento no fue efectivo se les realizó histerectomía, el seguimiento a estas pacientes

posteriores a su intervención, no pudo realizarse debido a que la mayoría de ellas no fueron operadas en esta institución.

En cuanto a complicaciones de este método terapéutico, de las 32 pacientes en estudio no se reportó ninguna complicación posterior al tratamiento. Esto se debió a que la crioterapia es un método virtualmente libre de complicaciones y las que puedan ocurrir no se consideran serias. (18)

XI . CONCLUSIONES

1. La crioterapia fue efectiva en el 90.47% de las pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grado I; y en un 72.73% de las pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grado II. Por lo que se considera más eficaz este tratamiento en etapas tempranas de la neoplasia.
2. En las pacientes que no fue efectiva la crioterapia, 2 de ellas presentaron progresión de la neoplasia de NIC I a NIC II; y 3 de ellas persistieron con NIC II, posterior al tratamiento con crioterapia.
3. La crioterapia fue efectiva en un 84.33% de las pacientes que cumplieron con el protocolo de seguimiento de APROFAM. Siendo la crioterapia un método terapéutico eficaz en el tratamiento de lesiones neoplásicas intraepiteliales del cuello uterino.
4. No se reportó ninguna complicación posterior al tratamiento con crioterapia, por lo que en este estudio se considera a la crioterapia como un método terapéutico seguro.

XII. RECOMENDACIONES

1. Concientizar a los médicos de la clínica de patología cervical de APROFAM, sobre la importancia de brindarle a la paciente un adecuado plan educacional sobre su patología, en este caso, neoplasia intraepitelial cervical y la importancia de asistir a sus seguimientos posteriores al tratamiento con crioterapia.
2. Cumplir con el protocolo de APROFAM, sobre el seguimiento posterior al tratamiento con crioterapia; y no dar de alta a la paciente aunque su problema este resuelto en su primer control.
3. Utilizar el tratamiento con crioterapia con mayor frecuencia en las neoplasias intraepiteliales cervicales grado I, ya que su efectividad es mayor en este tipo de neoplasia.
4. Verificar antes de iniciar el tratamiento con crioterapia, si la paciente puede cumplir el seguimiento posterior al tratamiento.

XIII. RESUMEN

El presente estudio se realizó en pacientes que consultaron la clínica de Patología Cervical, en la Asociación Probienestar de la Familia (APROFAM); el cual tuvo como finalidad, determinar la efectividad de la crioterapia en pacientes a las cuales se les había diagnosticado neoplasia intraepitelial grado I y II, durante el periodo del 01 de enero de 1,994 al 31 de diciembre de 1,995.

Para la realización de la investigación se seleccionó un estudio descriptivo, con una población a estudio de 183 pacientes. Los datos se obtuvieron mediante una boleta de recolección de datos que fué llenada por el investigador, por medio de la revisión de la base de datos de pacientes con diagnóstico de NIC I y NIC II tratadas con crioterapia.

Del total de pacientes estudiadas, se tomaron únicamente 32 (17.49%), que fueron las que cumplieron con los dos seguimientos posteriores al tratamiento, los cuales son establecidos por el protocolo de seguimiento de APROFAM.

Al analizar la información obtenida, se determinó que de las 32 pacientes mencionadas, en el 84.38% fué efectivo el tratamiento con crioterapia; y el 15.62% de no efectivas se debió a que hubo persistencia o progresión de la neoplasia intraepitelial cervical.

Por último se logró determinar que todas las pacientes estudiadas, no presentaron complicaciones posteriores al tratamiento con crioterapia.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Barry Walsh Cairiona et al. **Clinical obstetrics and ginecology.** Diagnostics and tratamient of cervical intraepithelial neoplasia. Volumen 38. Number 3. 1995. Lippincott - Raven publishers.
2. **Boletin No. 12, 13 y 14.** Registro nacional de cáncer en Guatemala. Liga nacional contra el cáncer. Instituto de cancerología. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. 1986, 1988 y 1990.
3. **Burnett, Alexander. American Journal of Obstetrics and Gynecology.** Preservation of multiple oncogenic human papillomavirus types in recurrence of early stage cervical cancers. Volumen 170, Washington D.C., 1994. Pps 1232.
4. **Clinical Obstetrics and ginecology.** New diagnostic techniques in gynecology oncology. Volumen 35. No. 1. March, 1992.
5. Cotran, Kurman Robbins. **Patología estructural y funcional.** 4ta. edición. Editorial Interamericana McGraw-Hill. España, 1990. pp. 1197-1202.
6. Cox, Thomas et al. **American journal of obstetrics and gynecology.** Human Papillomavirus testing by hibrid capture appears to be useful in triaging women with a citologic diagnosis of atypical squainous cells of undetermined significance. Volumen 172, No. 3. 1995. Pp:946-954.
7. Danforth D.N. **Tratado de obstetricia y ginecología.** 4ta. edición.
8. De la Cruz, Edin Leonel. **Conización Cevical.** Tesis (Médico y Cirujano). USAC, 1994. pp. 2-23.
9. De Palo, Gluseppe. **Colposcopia y Patología del tracto uterino.** Genital inferior. 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana, agosto 1996. Mexico. pp. 287-316.

10. Ferenczy et al. **American journal of obstetrics and gynecology**. Current treatment strategies in the management of human papillomavirus infection. Volumen 172. No. 4. 1995. Pp:1336-1337.
11. García Santos, María Alejandra. **Cáncer Cervical en la población de mujeres de San Juan Sacatepequez**. Tesis (Médico y Cirujano). UFM, 1990. pp. 1-90.
12. Guillén, Mario Fernando. **Virus de papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical**. Tesis (Médico y Cirujano). UFM, 1991. pp. 1-14.
13. I.N.C.A.N. **Documento sobre cáncer uterino en Guatemala**. 1980.
14. J. Campion Michael & Ferris, Daron. **Comprehensive Colposcopy**. The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 1995. Pps 259-276.
15. Jones H.W., A.C. Wentz, I.S. Burnett. **Tratado de Ginecología Novak**. 11va. edición. Editorial Interamericana, Mexico, 1991. pp. 571-629.
16. Kenneth D. Hatch. **Clinical Obstetric and Gynecology Cryotherapy**. Cap-6. 1989. Pps:133-142.
17. Mcelin, tomas, Sierra, John. **Gynecology and Obstetrics**. Harper J. Row Publishers. Volumen I. 1981. pp. 191-195.
18. Dr. Morales, Edwin. **Curso básico de Patología Cervical (APROFAM)**. 1989.
19. Morales Rivas, Jose Antonio. **Relación Cito-Histológica de neoplasia maligna e invasiva del cuello uterino**. Tesis (Médico y Cirujano). USAC. 1992.
20. Morris, Mitchell et al. **Clinicas de Ginecología y Obstetricia**. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterino. Volumen 2. Edit. Interamericana. 1996. Pp" 315-364.

21. Rodriguez Armas O. Santizo Galvez R. **Libro de texto de Flasog.** Volumen I. Capítulos 12-13. Calveti V. Editores. Editorial Ateproca, Caracas 1996. pp. 293-303, 313-325.
22. Rose, Barbara et al. **American journal of obstetrics and gynecology.** Human Papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early stage cervical cancer: A possible role for type 18. Volumen 173. No. 5. Australia. 1995.

XV. ANEXOS

Boleta de recolección de datos.

Número:	
Diagnóstico:	
Por Biopsia dirigida:	
Tratamiento:	
Fecha de Crioterapia:	

Seguimiento a los cuatro meses:

Complicación post-Crioterapia:
Diagnóstico Colposcópico:

Seguimiento a los diez meses:

Complicación post-Crioterapia:
Diagnóstico Colposcópico: