

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**“CARACTERIZACION DE PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL
DE ALTO GRADO DETECTADAS POR ESTUDIO HISTOLOGICO”**

GRICELDA ASUNCION RAYMUNDO COLINDRES

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Septiembre 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Gricelda Asunción Raymundo Colindres

Carné Universitario No.: 100009608

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el trabajo de tesis "CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO DETECTADAS POR ESTUDIO HISTOLÓGICO"

Que fue asesorado: Dra. Coralia de León Aldana


Y revisado por: Dr. Eduardo Alberto Luna Ordóñez

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para septiembre 2015.

Guatemala, 19 de agosto de 2015


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Zacapa, 05 de agosto del 2014

Dr. Ennio Lara Castañeda
Coordinador Docente Maestría
En Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Zacapa

Estimado Dr. Lara:

Deseo que sus actividades diarias sean de éxito. El motivo de la presente es para informarle que he revisado el informe final de la Tesis titulada: "**Caracterización de Pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado Detectadas por Estudio Histológico**", presentado por la Dra. Gricelda Asunción Raymundo Colindres, carnet No. 100009608, el cual, apruebo porque ha cumplido con todos los requisitos para su aval, establecidos por la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Zacapa y por la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,



Dra. Coralia de León Aldana
Asesora de Tesis

Dra. Coralia De León A.
Ced. 5,928
Maestría en Colposcopia

Zacapa, 05 de agosto del 2014

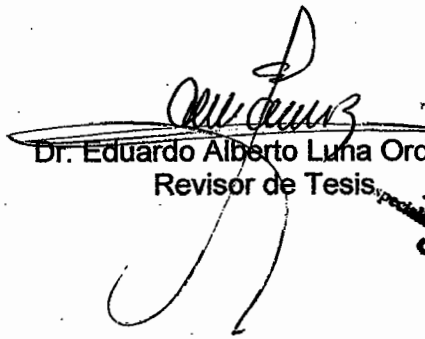
Dr. Ennio Lara Castañeda
Coordinador Docente Maestría
en Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Zacapa

Estimado Dr. Lara:

Deseo que sus actividades diarias sean de éxito. El motivo de la presente es para informarle que he revisado el informe final de la Tesis titulada: **"Caracterización de Pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado Detectadas por Estudio Histológico"**, presentado por la Dra. Gricelda Asunción Raymundo Colindres carnet No. 100009608, el cual, apruebo porque ha cumplido con todos los requisitos para su aval, establecidos por la Maestría en Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Zacapa y por la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me despido de usted.

Atentamente,


Dr. Eduardo Alberto Luna Ordóñez
Revisor de Tesis

Eduardo Alberto Luna Ordóñez M.A.
Especialista en Patología y Diagnóstico Por La Salud
Colegio de Médicos y Cirujanos
No. 8.57

INDICE DE CONTENIDO

CONTENIDO	Pag
RESUMEN	i
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	20
IV. MATERIAL Y METODOS	21
V. RESULTADOS	24
VI. DISCUSION Y ANALISIS	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	39
VIII. ANEXOS	42

INDICE DE GRAFICAS

CONTENIDO	Pag
GRAFICA No. 1	24
GRAFICA No. 2	25
GRAFICA No. 3	26
GRAFICA No. 4	27
GRAFICA No. 5	28
GRAFICA No. 6	28
GRAFICA No. 7	29
GRAFICA No. 8	29
GRAFICA No. 9	30
GRAFICA No. 10	30
GRAFICA No. 11	31

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tuvo como objetivo caracterizar a las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado detectadas por estudio histológico durante enero del 2007 a diciembre del 2011. El estudio de tipo descriptivo y retrospectivo se realizó en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa en 310 pacientes que presentaron el evento a estudio. Del total de pacientes, el 51.61% (160) tenían entre 25 y 44 años de edad, con un porcentaje significativo de 21.62% (67) en menores de 25 años; 76.77% (238) procedían del departamento de Zacapa; 68.39% (212) iniciaron su actividad sexual entre los 15 y 19 años de edad; 3% (9) tenían más de 3 parejas sexuales; 67% (208) eran multíparas con más de 3 partos, 49% (151) no usaban ningún método anticonceptivo; 4% (12) presentaron lesiones sugestivas del virus del papiloma humano (VPH) o coilocitos en el resultado histológico; 20% (62) no tenían citología previa a su evaluación en la clínica, 76% (236) tenían neoplasia intraepitelial cervical grado II por estudio histológico; 25% (77) se trató con conización cervical y el 52% (160) de las pacientes no continuaron con su tratamiento; por lo anterior, se concluyó que factores como la edad temprana de apareamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, las relaciones sexuales precoces, la multiparidad, la no utilización de métodos anticonceptivos y la falta de continuidad en el tratamiento, estuvieron presentes en un elevado porcentaje del grupo estudiado.

I. INTRODUCCION

El carcinoma cervical es una de las causas más comunes de cáncer en la mujer. Cada año en el mundo se diagnostican más de 437 000 nuevos casos, correspondiendo el 80% a países pobres. Más de 300 000 mujeres mueren anualmente por esta enfermedad y de ellas más del 70% en plena edad reproductiva. En Europa es la tercera causa de muerte en mujeres y en Latinoamérica causa más de 30 000 defunciones por año.

En Guatemala, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en el período de enero a septiembre de 2012 habrían muerto 171 mujeres como consecuencia de esta enfermedad; estas cifras se contrastan con las de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la que refiere que en el país mueren anualmente 700 mujeres por esta causa.

La historia natural del carcinoma cervical implica progresión gradual por etapas pre invasoras: neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) I, II y III o carcinoma in situ (CIS), de acuerdo con la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La NIC I regresa en cerca del 70% de los casos, mostrando en cambio la NIC III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32%. La NIC II muestra tasas de progresión a neoplasia más severa de hasta 25%. Debido a estos comportamientos evolutivos, se considera a la NIC II y III como de alto grado.

La neoplasia intraepitelial cervical de alto grado es considerada como un precursor inmediato de cáncer cervical, siendo su causa principal la infección por el virus del papiloma humano (VPH) pero también se han identificado otros factores involucrados como la paridad elevada, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, primer coito a edad temprana, múltiples compañeros sexuales, inmunosupresión (especialmente por VIH), otras enfermedades de transmisión sexual como el herpes 2, bajo nivel socioeconómico y desnutrición. En algunas mujeres ocurre una asociación de estos factores con la predisposición genética o deficiencias inmunológicas que propician la aparición de esta enfermedad.

En el Hospital Regional de Zacapa no se tienen estudios de caracterización de pacientes, por lo que, se realizó el presente estudio descriptivo retrospectivo cuyo objetivo principal fue la caracterización de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado detectadas por estudio histológico que fueron evaluadas en la Clínica de Colposcopia en el período del 2007 al 2011. Se encontraron los siguientes resultados: el mayor número de casos en el rango de edad de 25 a 44 años con 68.71%, las relaciones sexuales precoces entre 15 y 19 años con 68.39%, paridad elevada en el 67% con más de tres partos, 49% no utilizaban ningún método anticonceptivo y 52% de las pacientes no continuaron con su tratamiento por razones culturales, geográficas y/o económicas.

II. ANTECEDENTES

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es una lesión que se considera precursora del cáncer cervical. La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales pre invasoras: NIC I, II y III o carcinoma in situ (CIS), de acuerdo con la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones pre invasoras es de 10% a 15%. Las mujeres con una mayor frecuencia de neoplasia intraepitelial cervical están entre los 25 y 45 años de edad. (1, 3, 19, 21)

La tasa de progresión de la NIC se encuentra entre 6% a 34%, explicándose la amplitud de este rango por las condiciones de cada país, con diversas estrategias de detección precoz, diferentes medios socioculturales y estándares de atención sanitaria.

En una población cribada de mujeres sexualmente activas de países desarrollados, la incidencia acumulada de cáncer de cérvix se halla entre 0.2% y 0.5%; siendo la tasa de prevalencia de NIC de alto grado del 0.5% al 1%. Dicha tasa de prevalencia ha aumentado en los países subdesarrollados, provocando un gran impacto social, ya que las mujeres afectadas se encuentran en edad reproductiva, y muchas no han completado sus familias. (1, 6, 25)

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO

La NIC de alto grado o HSIL, se define histopatológicamente como la pérdida de la diferenciación celular progresiva la cual se extiende más de dos tercios superiores del epitelio sin sobrepasar la basal. Citológicamente se caracteriza por células con citoplasma inmaduro, núcleos de características anormales en células basales y para basales y aumento de la relación núcleo-citoplasma. Las dos diferencias más importantes entre NIC de bajo grado (LSIL) y NIC de alto grado es la inmadurez del citoplasma y la elevada relación núcleo-citoplasma. La categoría de HSIL comprende las viejas categorías de displasia moderada y severa (NIC II, NIC III y Carcinoma in situ). Las células se presentan aisladamente, en grupos o incluso en agregados sincitiales. Los núcleos de las células de HSIL son a menudo más pequeños que los de LSIL. Los núcleos de HSIL son hipercromáticos, con cromatina granular gruesa, las membranas nucleares tienen aspecto arrugado y hay anisonucleosis. Las células presentan un estrecho ribete citoplasmático alrededor del núcleo hipercromático. La displasia queratinizante es una variante de la NIC de alto grado. A diferencia de las células inmaduras de la clásica NIC de alto grado, en esta variante hay células con citoplasma queratinizado hipermaduro y a menudo en forma de renacuajo. (4, 5, 11, 13, 18)

ETIOPATOGENIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO

Entre los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de precursores del cáncer cérvico-uterino se encuentran: la infección con ciertos tipos oncógenos de virus del papiloma humano (VPH), las relaciones sexuales a una edad temprana, múltiples compañeros sexuales, la multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales, el consumo de tabaco, la pobreza, infecciones por *Chlamydia trachomatis* y Herpes 2, la carencia de micronutrientes y un régimen alimentario con pocas frutas y verduras.

La infección por el VPH ha sido establecida como la causa principal de las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado (NIC II/III) e inmediatamente como un precursor de cáncer. El virus del papiloma humano (VPH) está presente en el 99.7% de los casos de carcinoma cervical. Existen más de 200 tipos del virus según la secuencia de su genoma, 45 de ellos infectan el tracto genital. Los virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 que causan 95% de cáncer de cérvix. El tipo 16 es el de mayor prevalencia, causa de 50 a 60 % de los casos y el tipo 18, segundo en orden de prevalencia, es causa de un 10% a 12%. (1, 5, 12, 13, 15, 17)

La prevalencia de las infecciones por VPH varía entre las diferentes regiones del mundo, suele alcanzar un máximo de 20% a 30% en mujeres entre 20 y 24 años de edad, y disminuye luego a 3% - 10% en las mayores de 30 años. Cerca del 80% de las mujeres jóvenes que contraen VPH presentan infecciones transitorias que se resuelven en el espacio de 12 a 18 meses. La infección por VPH podría comenzar en las células basales o para basales del epitelio metaplásico. Si la infección persiste, puede suceder que el genoma vírico se incorpore al de la célula anfitriona.

La diferenciación normal y la evolución de epitelio escamoso metaplásico inmaduro a maduro puede interrumpirse como resultado de la expresión de oncoproteínas E6/E7 y de la pérdida del control del crecimiento normal. Esto puede conducir ulteriormente a la aparición de epitelio displásico anormal. Si el proceso neoplásico no se interrumpe, las lesiones tempranas de bajo grado pueden llegar a afectar todo el espesor del epitelio. Más tarde, la enfermedad puede convertirse en cáncer invasor y metastásico.

La edad y el sexo son factores de riesgo para displasia cervical, las mujeres más jóvenes tienen una zona transicional inmadura y más extensa, ello facilita la exposición a patógenos sexualmente transmitidos, siendo la adolescencia el período de mayor exposición habitualmente con las primeras parejas. La edad de inicio de la actividad sexual en nuestro medio está alrededor de los 14 a 17 años, pero puede darse en edades tan tempranas como los 7 años. (1, 3, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 17, 18).

1. Detección del Virus del Papiloma Humano (VPH)

Las nuevas tecnologías genéticas para la detección del VPH son útiles en el cribado de pacientes con resultados de células atípicas en la citología, así como en la determinación de la regresión de la infección por el VPH después del tratamiento. Las técnicas de detección del VPH disponibles incluyen la Captura de Híbridos 2 (HC2), la hibridación in situ (HIS), la tecnología Invader y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). (1, 3, 5, 9, 12, 14)

2. Carga viral

La carga viral es un marcador de infección persistente. Se ha sugerido que una carga viral elevada indica una mayor posibilidad de integración del ADN viral en el genoma del huésped. En mujeres con infección por el VPH 16 o 18 y citología normal, una carga viral elevada determinada por PCR en tiempo real, se asocia con mayor riesgo de progresión a NIC y cáncer. La carga viral medida mediante HC2 muestra un incremento progresivo paralelo a la gravedad de la lesión. La presencia de cifras superiores a 100 pg/ml se asocia con una lesión cervical en más del 90% de los casos, y esta asociación es prácticamente constante para cifras superiores a 1000 pg/ml. Por el contrario, un elevado porcentaje de casos con determinaciones inferiores a 10 pg/ml no presentan lesión cervical. Sin embargo, la presencia de una baja carga viral no debe ser excluyente de una lesión grave. (1,2, 12)

3. Proteínas oncogénicas

La proteína p16INK4a, producto del gen p16, ha sido propuesta como un marcador biológico que permite identificar de forma inequívoca las células con cambios displásicos o malignos inducidos por VPH de alto riesgo oncogénico, mejorando así la sensibilidad en el diagnóstico y la variabilidad inter e intra observador. Varios estudios han demostrado que es expresado fuertemente en casi todos los carcinomas cervicales.

Klaes y colaboradores estudiaron la expresión de p16INK4a encontrando que las NIC I asociadas a los VPH-AR expresaron p16INK4a mientras los tejidos normales con cambios inflamatorios fueron negativos a la expresión de p16INK4a. En el 2003 Murphy y col. sugirieron el potencial uso de la proteína p16INK4a como marcador diagnóstico en lesiones displásicas de tejido cervical, tanto escamosas como glandulares. La sobreexpresión de p16INK4a se considera que es buen candidato como marcador de proliferación neoplásica. (2, 12, 14, 25)

4. Nuevos marcadores moleculares: tinción dual p16/Ki-67

La proteína Ki-67 es un marcador celular asociado con la proliferación celular. La detección simultánea de p16 y Ki-67 en una misma célula indica desregulación del ciclo celular por infección por VPH. La tinción dual tiene una mayor sensibilidad que la citología, similar a la sensibilidad de los test de VPH, pero con un significativo aumento de la especificidad. Es independiente de la edad de la paciente o del tipo de VPH (9, 13).

5. Vacunas VPH-VLP L1

A nivel comercial existen dos modelos de vacuna, la vacuna bivalente frente a VPH 16 y 18, Cervarix (Laboratorios GlaxoSmithKline) y la tetravalente frente a VPH 6, 11, 16 y 18, Gardasil (Laboratorios Merck & Co.). Estas dos vacunas son diferentes en cuanto a su composición, carga antigénica, el adyuvante y el sistema de expresión y conformación de las VLP (Virus-like particles). Ambas vacunas muestran una elevada inmunogenicidad, más de 40 veces los títulos de anticuerpos alcanzados por la infección natural, con tasas de seroconversión cercanos al 100 %. El título de anticuerpos presenta un acmé tras la tercera dosis, al séptimo mes, con un descenso progresivo hasta los 18 meses. Dichas vacunas frente al VPH inducen concentraciones elevadas de anticuerpos neutralizantes que migran desde el suero hasta la mucosa cérvico-vaginal mediante trasudación o exudación. No se conoce el nivel mínimo de anticuerpos que resulta protector, pero a mayor título y persistencia de anticuerpos, mayor será la protección a largo plazo.

Los ensayos clínicos realizados sugieren que una vacunación universal contra VPH sería más efectiva si se implementara entre los preadolescentes, ya que éstos todavía son probablemente, VPH negativos. En la infección natural por VPH, la inmunidad humoral inducida es de tipo específica. Las vacunas actualmente disponibles han demostrado una elevada eficacia profiláctica, $\geq 95\%$ especialmente en mujeres no expuestas pero no tienen valor terapéutico. (13, 23)

6. Recomendaciones de vacunación frente al VPH

a. Niñas de 9 a 14 años:

- i.* Máxima prioridad por su máximo potencial preventivo
- ii.* Elevada inmunogenicidad en este rango de edad
- iii.* No exposición previa al VPH
- iv.* Alto riesgo de adquisición precoz de VPH desde el inicio de la actividad sexual
- v.* Mayor riesgo de lesiones cancerígenas cuanto más precoz es la exposición al VPH

- vi. Mayor accesibilidad y mejor cumplimiento del esquema de vacunación
- b. Mujeres hasta los 25 o 26 años:
 - i. Alto potencial preventivo
- c. Mujeres de 27 a 45 años y varones
 - i. Indicación individualizada

EL SISTEMA BETHESDA

En 1968 se introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. La NIC se dividió en los grados I, II y III (Richart, 1968). NIC I correspondía a la displasia leve, NIC II a la displasia moderada y NIC III a la displasia grave y al carcinoma in situ.

En los años 80 fueron reconociéndose cada vez más alteraciones anatomopatológicas como la atipia coilocítica o condilomatosa asociada con la infección por virus del papiloma humano (VPH). Los coilocitos son células atípicas con una cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, que indica cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH. Esto condujo al desarrollo de un sistema histológico simplificado en dos grados.

En 1988 en un seminario celebrado en Estados Unidos fueron denominadas Sistema Bethesda (TBS). La característica principal del TBS fue la creación del término “Lesión Intraepitelial Escamosa” (SIL). El sistema Bethesda divide las lesiones cervicales en estas categorías: células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y células glandulares atípicas de significado incierto (AGUS). (9, 10, 11)

En el Sistema Bethesda 2001 se elimina el término AGUS para evitar confusión con ASCUS y se le denomina AGC que se define como la atipia de células endocervicales que sobrepasa los cambios reactivos o reparativos, pero que aún no tiene los criterios de Adenocarcinoma In Situ (AIS) o un Adenocarcinoma Invasor.

La clasificación TBS combina los cambios condilomatosos planos (VPH) y la NIC de bajo grado (NIC I) en LSIL, mientras el HSIL incluye los grados más avanzados, NIC II y NIC III. Esta división en dos grupos se debe a que las LSIL corresponden a infecciones víricas, en general autolimitadas y que raramente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL equivalen a verdaderos cambios pre malignos que se corresponden con los términos utilizados en clasificaciones anteriores: displasia moderada (NIC II), displasia severa (NIC III) y carcinoma in situ. (9, 10, 11, 15, 18)

1. Clasificación citológica de Bethesda 2001: resultados e interpretaciones

- a. Idoneidad de la muestra
 - i. Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas)
 - ii. Insatisfactoria para valoración (especificar el motivo)
 - iii. Muestra rechazada o no procesada (especificar el motivo)
 - iv. Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales (especificar el motivo)
- b. Categorización general (opcional)
 - i. Negativa para lesión intraepitelial o malignidad
 - ii. Células epiteliales anormales
 - iii. Otras normales en mujeres
- c. Interpretación/ resultado
 - i. Negativa para lesión intraepitelial o malignidad
 - ii. Organismos: Tricomonas vaginalis, hongos morfológicamente compatibles con Cándida, flora sugestiva de vaginosis bacteriana, bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces, cambios celulares compatibles con Virus del Herpes Simple.
 - iii. Otros hallazgos no neoplásicos (opcional)
 - Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica radiación, DIU)
 - Células glandulares post-histerectomía
 - Atrofia
 - iv. Células epiteliales anormales

Células escamosas

- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS)
- No puede excluirse lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)
 - o Cambios por virus del papiloma humano
 - o Displasia leve/NIC I
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)
 - o Displasia moderada y grave/NIC II, NIC III y carcinoma in situ
- Carcinoma escamoso

Células glandulares

- Células glandulares atípicas (AGC)
 - o endocervical
 - o endometrial
 - o sin especificar
 - Células glandulares atípicas, posible neoplasia (AGC-N)
 - o endocervical
 - o sin especificar
 - Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)
 - Adenocarcinoma
 - Otros
 - Células endometriales normales en mujer de 40 años
- d. Lectura automatizada y técnicas auxiliares (Incluir si precisa)
- e. Notas didácticas y sugerencias (opcional)

2. Algoritmo del cribado citológico

- a. Inicio
- i.* Primera citología a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales o a partir de los 25 años, si la mujer es sexualmente activa.
- b. Intervalo
- i.* Anual los 2 primeros años
 - ii.* Si son valorables y negativas cada 3 años
 - iii.* En mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas, citología anual.
- c. Finalización del cribado
- i.* Si se ha cumplido adecuadamente el programa, el cribado finalizará a los 65 años de edad.
 - ii.* Mantener el cribado anual durante unos 10 años.
 - iii.* No se debe realizar el cribado después de una histerectomía total por patología benigna.
 - iv.* En los casos de histerectomía por NIC se deben realizar controles citológicos posteriores.

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO POR COLPOSCOPIA

La colposcopia es un procedimiento médico consistente en la observación microscópica del epitelio del cérvix, paredes vaginales e introito vaginal que permite identificar lesiones precancerosas con gran precisión, con un aumento de 6 a 40 veces.

El uso de un filtro verde pone de relieve la trama vascular al absorber la luz roja. De esta forma los vasos sanguíneos aparecen de color negro y más prominentes. La colposcopia es un método de exploración inadecuado para valorar la patología del canal endocervical. (18)

Ante el diagnóstico de NIC de alto grado, se requiere una valoración colposcópica. Si ésta es positiva, hay que hacer una biopsia y adecuar el tratamiento quirúrgico médico según el resultado. En caso de tener una colposcopia negativa o insatisfactoria, se revisará el diagnóstico citológico; si persiste el diagnóstico, se recomienda efectuar conización LEEP y legrado endocervical. Si el estudio es negativo y la revisión diagnóstica no modifica el diagnóstico inicial, se recomienda hacer cuatro citologías con intervalos de seis meses. Se puede considerar la determinación del VPH en los seguimientos de post conización. En el caso de que sea un tratamiento quirúrgico, el seguimiento de la paciente se adecuará a al protocolo de seguimiento según resultado de la patología. (6, 9)

1. Técnica:

Se aplica ácido acético al 3% o al 5% en el cérvix. El ácido acético retira el moco y deshidrata las células. Cuantas más proteínas contenga una célula más blanca se volverá. Las células displásicas contienen núcleos grandes con gran cantidad de cromatina (proteína). El ácido acético coagula estas proteínas intracelulares y las vuelve opacas y blancas. Por ello, las células con una relación núcleo/citoplasma aumentada aparecen opacas en el examen colposcópico. (4, 5, 9, 13)

2. Test de Schiller

Consiste en pincelar el cérvix con una solución yodoyodurada de lugol al 1% - 2%, obteniéndose imágenes yodo negativas (no fijan el lugol), yodo positivas o yodo débiles (fijan el lugol). Únicamente fijan el yodo los tejidos maduros, provistos de glucógeno, razón por la que el epitelio maligno o atípico es yodo negativo. Aunque algunos autores consideran innecesario realizar el test de Schiller por su poca especificidad, la realización del test durante la colposcopia hace que la objeción de alterar determinadas imágenes

colposcópicas carezca de valor, resaltando los límites de la lesión o visualizando zonas que podrían pasar inadvertidas. (5, 13)

3. Clasificación de Hallazgos Colposcópicos – Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) 2002

- a. Hallazgos Colposcópicos Normales
 - i.* Epitelio escamoso original
 - ii.* Epitelio cilíndrico
 - iii.* Zona de transformación:
 - Totalmente visible en ectocérvix
 - Totalmente visible con componente endocervical
 - Con componente endocervical no totalmente visible
- b. Hallazgos Colposcópicos Anormales
 - i.* Epitelio acetoblanco
 - ii.* Punteado
 - iii.* Mosaico
 - iv.* Negatividad para yodo o prueba de Schiller Positiva
 - v.* Vasos atípicos
- c. Características Sugestivas de Lesión de Bajo Grado
 - i.* Superficie lisa con borde irregular
 - ii.* Cambio acetoblanco mínimo
 - iii.* Positividad leve para yodo, parcialmente moteada
 - iv.* Punteado fino y mosaico fino y regular
- d. Características Sugestivas de Lesión de Alto Grado
 - i.* Superficie lisa con borde externo bien definido
 - ii.* Cambio acetoblanco denso que aparece pronto y desaparece lentamente
 - iii.* Color acetoblanco denso en los orificios glandulares
 - iv.* Negatividad para el yodo en epitelio intensamente blanco
 - v.* Punteado grosero y mosaico extenso e irregular
- e. Características Sugestivas de Cáncer Invasor
 - i.* Superficie irregular, erosiva o ulcerada
 - ii.* Cambio acetoblanco denso
 - iii.* Punteada y mosaico extenso e irregular
 - iv.* Vasos atípicos

- f. Colposcopia Insatisfactoria
 - i. Unión escamo-columnar no visible
 - ii. Asociación con traumatismo
 - iii. No se visualiza el cérvix
- g. Hallazgos Diversos
 - i. Condilomas
 - ii. Queratosis
 - iii. Erosión
 - iv. Otros (9, 18)

Las imágenes clasificadas como de cambios menores se correlacionan histológicamente con metaplasia o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (NIC I-VPH).

Las imágenes clasificadas como de cambios mayores se correlacionan con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (NIC II, NIC III, Ca In Situ) y lesiones sospechosas o relacionadas con Cáncer invasor.

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO POR HISTOLOGIA

El diagnóstico final de NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión. Al realizar el diagnóstico se evalúan anomalías nucleares como la dilatación, la mayor relación núcleo/citoplasma, la hiper cromasia, el polimorfismo y la variación del tamaño nuclear (anisocariosis). A menudo existe una fuerte correlación entre la proporción del epitelio que presenta maduración y el grado de anomalía nuclear. A medida que aumenta la gravedad de la NIC, aumenta el número de figuras mitóticas que pueden verse en las capas epiteliales superficiales. Cuanto menos diferenciado es un epitelio, más alto es el nivel en que pueden verse figuras mitóticas. Las configuraciones anormales de las figuras mitóticas también se tienen en cuenta al establecer el diagnóstico final. (1, 4, 5, 9, 13, 18)

La NIC II se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC I. Pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio. En la NIC III, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, con abundantes figuras mitóticas. Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. En el carcinoma in situ se demuestra una alta relación núcleo/citoplasma y un vasto patrón de cromatina. (9, 18)

1. Indicaciones para el estudio histológico

- a. Biopsia dirigida del exocérvix:
 - i. Colposcopia anormal con cambios mayores
 - ii. Colposcopia anormal y valorable con cambios menores
- b. Estudio endocervical:
 - i. Imagen colposcópica anormal que penetra en el canal cervical
 - ii. Citología anormal con colposcopia no satisfactoria
 - iii. Citología con lesiones glandulares
 - iv. Antes de practicar un tratamiento destructivo
- c. Estudio endometrial:
 - i. Biopsia por legrado o aspiración o Histeroscopia
 - ii. Citología con lesiones glandulares, en mujeres >40 años
 - iii. Adenocarcinoma.
- d. Conización:
 - i. Diagnóstico de NIC II/III
 - ii. Estudio endocervical diagnóstico de SIL-NIC, adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
 - iii. Citología >HSIL confirmada tras la revisión, con cérvix y vagina normales a la colposcopia
 - iv. Citología >HSIL confirmada tras la revisión, y biopsia negativa o LSIL
 - v. Biopsia con microinvasión
 - vi. Citología glandular, adenocarcinoma in situ o adenocarcinoma, con estudio endocervical negativo

En estas dos últimas indicaciones es aconsejable la utilización de bisturí frente al ASA, ya que es conveniente realizar una conización amplia y profunda seguida de un legrado endocervical.

La biopsia dirigida y el curetaje endocervical pueden dar cualquiera de los siguientes resultados anatomopatológicos:

- a. Negativa para neoplasia
- b. Infección por VPH
- c. NIC de bajo grado
 - i. NIC I
- d. NIC de alto grado
 - i. NIC II, NIC III

- e. Neoplasia micro infiltrante
 - i. escamocelular o adenocarcinoma
- f. Neoplasia infiltrante
 - i. Escamocelular o adenocarcinoma (9, 18)

TRATAMIENTOS DESTRUCTIVOS DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Son aquellos en los que se produce una destrucción del tejido ya sea mediante el frío (criocoagulación) o la vaporización láser. Por lo tanto, una vez completado el tratamiento no se dispone de tejido alguno, para remitir al patólogo. Con independencia del tipo de tratamiento destructivo que se emplee, el principio básico debe ser la capacidad de destruir el epitelio cervical anómalo, que será reemplazado por epitelio escamoso normal.

Los tratamientos destructivos sólo están indicados en el tratamiento del condiloma cervical o en NIC I. La tasa de curación puede ser de 90% a 96% siempre que se cumplan las siguientes condiciones:

- a. Se puede visualizar la totalidad de la zona de transformación
- b. No hay evidencia de anormalidad en el epitelio glandular
- c. No hay evidencia de enfermedad invasiva
- d. No hay discrepancia entre citología e histología
- e. Paciente disciplinada capaz de seguir los controles habituales. (7, 9, 13, 18, 19)

1. Crioterapia

Se basa en el efecto Joule-Thompson para descender la temperatura de un criodo a -110° a -120° C utilizando óxido nitroso. La cristalización de los líquidos intracelulares hace estallar las células, trombosa los capilares y anestesia las fibras terminales. Todo ello permite una destrucción hística casi indolora y necrosis sin caída de escara, escasamente hemorragípara. La refrigeración puede aplicarse continuamente o en ciclos. Se aconseja la técnica cíclica, con 5 minutos de refrigeración, 5 de descanso y otros 5 de refrigeración o bien 3´-5´-3´. La profundidad de destrucción estará en función del tiempo de aplicación aunque algunos autores afirman haber destruido hasta 10 mm de profundidad.

La crioterapia no trata con seguridad el tejido a una profundidad de 7 mm, debido a que por lo general destruye hasta una profundidad de 5 mm y 5 mm laterales al borde de la criosonda. Los índices de curación pueden disminuir cuando se utiliza en casos de cuello uterino grande (>3 cm – 3.5 cm) lesiones extensas (más de dos cuadrantes) o cuando se prolongan al interior del conducto endocervical.

Las lesiones que se observan en las posiciones 3 y 9 del reloj en el cérvix, reciben un riego sanguíneo mayor proveniente de las ramas cervicales de la arteria uterina; la sangre que fluye a través de la zona, calienta el tejido y lo torna ligeramente más resistente a alcanzar la temperatura letal crítica con la congelación. La crioterapia se realiza ambulatoriamente y con escasa molestia para la paciente. La reepitelización se establece entre las 4 - 8 semanas. El mejor momento para llevarla a cabo es una semana después de iniciada la menstruación. La crioterapia debe utilizarse sólo para lesiones de bajo grado (cambios por VPH y NIC I) mediante la técnica de doble congelación que tiene menor incidencia de enfermedad residual comparada con la de congelación única. (9, 13, 17, 18, 19)

a. Efectos secundarios:

- i.* Exudado profuso después de la crioterapia por 2 a 3 semanas
- ii.* Eliminación de la escara 2 días después del procedimiento
- iii.* Cólicos por la liberación de prostaglandinas
- iv.* No se ha comprobado que la crioterapia afecte negativamente la fertilidad futura ni el desenlace del embarazo
- v.* El índice de recidivas en la lesión de alto grado es de 12% usando crioterapia y en las de bajo grado es del 5%

b. Complicaciones:

- i.* Hemorragia 1%
- ii.* Estenosis cervical 1%
- iii.* Flujo vaginal 20% (19)

2. Láser de dióxido de carbono

Produce una energía térmica que permite la vaporización del tejido. Se utiliza bajo control colposcópico, lo que permite una destrucción más selectiva del tejido y control más exacto de la profundidad al corte muy precisas y permite coagular vasos menores de 2 mm de diámetro. También puede utilizarse para lesiones del tracto genital externo.

Se debe emplear un evacuador de humo, pues se han reportado casos de VPH a nivel pulmonar por la inhalación. Los resultados de la vaporización láser pueden alcanzar hasta 99% de curación, incluyendo los casos que requieren una 2ª aplicación. El láser es el tratamiento destructivo que permite tratar con mayor precisión las lesiones cervicales pero

su elevado coste así como la sencillez e inocuidad de los modernos tratamientos escisionales, han limitado su uso. (13, 17, 18, 19)

TRATAMIENTOS ESCISIONALES DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Son los tratamientos en los que se extirpa la lesión, obteniéndose tejido para el estudio histológico que demuestra que la exéresis de la lesión ha sido completa. De elección en mujeres con diagnóstico de NIC II y NIC III, en las que el riesgo de progresión a lesión invasora es de 30% a 50%. El informe histológico ha de registrar las dimensiones del espécimen y el estado de los márgenes de resección.

El tratamiento escisional permite el estudio histológico exhaustivo y diagnostica un carcinoma oculto inicialmente invasivo en aproximadamente 1% de los casos. En las lesiones ectocervicales, las técnicas de exéresis deberían extirpar el tejido en una profundidad mayor de 8 mm ya que la valoración histológica de la profundidad de afectación de los fondos glandulares por NIC III ha mostrado una profundidad media de 1-2 mm, con un máximo de 5.22 mm y una media \pm 3 desviación estándar de 3.80 mm, que incluye al 99.7% de los casos. (7, 9, 13, 17, 18, 19)

1. Escisión con asa electroquirúrgica o escisión con asa grande de la zona de transformación (LEEP o LLETZ)

Los acrónimos LLETZ y LEEP del inglés Large Loop Excision Transformation Zone y Loop Electrosurgical Excisional Procedures, respectivamente, se emplean también en la literatura no anglosajona. El primero fue introducido para describir un acto diagnóstico y terapéutico, consistente en la extirpación amplia de la zona de transformación para evitar el error que puede producirse en las microbiopsias.

Desde su introducción a la práctica clínica, la conización LEEP o LLETZ, se ha ubicado como procedimiento de elección para el tratamiento de las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado por su simplicidad de ejecución, el carácter de ambulatoria, su bajo costo, las escasas complicaciones y buenos resultados a corto y largo plazo para el control de estas lesiones. Los pioneros de la escisión electroquirúrgica fueron Richard y Cartier, quienes en 1977 introdujeron el uso de asas diatérmicas; luego en 1986 y 1989, Prendiville y sus colaboradores presentaron los primeros trabajos clínicos en los cuales se aplicó esta técnica, inicialmente sugerida con fines diagnósticos ya que provee un espécimen para la evaluación histopatológica. En la actualidad la LLETZ tiene capacidad terapéutica. (4, 5, 8, 12, 13, 17, 18, 19, 21, 22).

a. Indicaciones de conización:

- i.* Cuando la zona de transformación es visible, con o sin espéculo endocervical.
- ii.* Se ve la lesión pero el límite endocervical se extiende hacia el canal endocervical más allá de la visión colposcópica
- iii.* Cualquier lesión con extensión vaginal
- iv.* Cuando no se detecta una lesión que explique la citología anormal
- v.* Cualquier sospecha citológica, colposcópica o histológica de cáncer invasor
- vi.* No correlación cito-histo-colposcópica
- vii.* Sospecha de neoplasia glandular.
- viii.* Malas candidatas para el seguimiento después de procedimientos destructivos.
(7, 8, 12, 17, 18, 19, 20, 21, 22)

b. Técnica:

El procedimiento se puede realizar de forma ambulatoria. La paciente se coloca en posición de litotomía. Se realiza pincelado de genitales externos con yodopovidona y colocación de campos estériles, limpieza de vagina con tórula de gasa, pincelado del cuello uterino con solución de lugol para demarcación de las zonas alteradas y anestesia cervical radiada (2, 4, 8 y 10 horarias) con mepivacaina al 2% examinando el cérvix mediante colposcopia. El generador de corriente se sitúa en corte-mezcla a 25 W a 50 W (paciente derivada a tierra).

Se escinde el labio posterior y anterior con asa de 18 o 20 mm por 15 o 20 mm, con voltaje de 40 watts en modo blend o cut. Resección de canal cervical con asa cuadrada de 10 x 10 mm. Cauterización del lecho estromal con electrodo de bola con voltaje de 60 watts hasta cubrir completamente la zona reseca y aplicación de subsulfato férrico (solución de Monsell) sobre la escara para control del sangrado local. Las pacientes con márgenes positivos tienen una probabilidad de recurrencia del 30%, y deben ser tratadas con citologías repetidas y colposcopia, mejor que con un nuevo tratamiento realizado inmediatamente. La complicación más frecuente puede ser el sangrado en 2% a 5% de las pacientes. Las tasas de éxito alcanzan el 90%.(8, 13, 17, 20, 21, 22)

2. Conización con bisturí frío o láser de dióxido de carbono

La conización cervical con bisturí frío consiste en la extirpación anular de una cuña cónica de tejido del cérvix. Para ser considerada adecuada a los fines diagnósticos, la muestra

quirúrgica debe incluir epitelio endocervical no afectado por encima de la lesión, así como ectocérvix no afectado por debajo y por fuera de cualquier lesión de la portio. Es una técnica quirúrgica clásicamente utilizada en el tratamiento de las neoplasias intraepiteliales de alto grado pero tiene el índice de complicaciones más alto que cualquiera de los otros tratamientos.

Las complicaciones más frecuentemente documentadas son: estenosis cervical, incompetencia cervical, disminución de la fertilidad por resección de la mucosa endocervical que produce el moco durante la ovulación, hemorragias, infecciones genitourinarias, se han observado otras complicaciones poco frecuentes como infección pelviana u oclusión intestinal. (1, 4, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 22)

a. Indicaciones:

- i.* HSIL (NIC II o III) con lesión que se extiende a través del canal endocervical, no siendo posible su visualización completa (colposcopia insatisfactoria)
- ii.* Sospecha citológica o colposcópica de enfermedad microinvasora o invasora
- iii.* Citología que pone de manifiesto la existencia de una HSIL con colposcopia normal o resultados patológicos en el legrado endocervical
- iv.* Sospecha de adenocarcinoma in situ en la citología (19)

3. “See and treat” (ver y tratar)

Es la conización LLETZ pero con finalidad no sólo diagnóstica sino también terapéutica. Es una modalidad de tratamiento inmediato en la que el colposcopista identifica una lesión y la trata con exéresis antes de conocer su histología. Sólo está indicada en mujeres seleccionadas con citología HSIL y colposcopia con cambios mayores. Se puede seguir el protocolo de tratamiento en la primera visita cuando la revisión del propio material identifique NIC en la mayoría de especímenes extirpados. Esto significa que se encuentra NIC en aproximadamente el 90% de las piezas de exéresis. Sólo en casos excepcionales se debería realizar un tratamiento en la primera visita cuando la citología evidencie ASCUS o lesión de bajo grado. (1, 9, 13, 17, 19, 24)

HISTERECTOMÍA

La histerectomía es un procedimiento radical poco usado hoy en día para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales. Sólo en casos de imposibilidad técnica de realizar una conización, ya sea por estenosis vaginal u obesidad mórbida que impidan la visualización del cérvix, podemos realizar una histerectomía como primer tratamiento. (7)

1. Criterios de selección

- a. Paciente con paridad satisfecha
- b. Paciente mayor de 40 años de edad
- c. Colposcopia no satisfactoria con lesión que se introduce al canal endocervical
- d. Útero con patología benigna sintomática que requiere histerectomía
- e. Hiperplasia o cáncer de endometrio o tumor de ovario probablemente maligno
- f. Adenocarcinoma in situ
- g. Cérvix cupulizado
- h. Pacientes de difícil seguimiento mayores de 45 años y en recurrencia. (4, 5, 9, 19)

SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO

Los objetivos del seguimiento post tratamiento son: la detección de persistencia (enfermedad residual) y la detección de recurrencia (enfermedad “de novo”). Se entiende por enfermedad “de novo” cuando habiendo transcurrido un año tras el tratamiento, durante el cual se ha seguido un estricto control sin detectarse enfermedad residual aparece ésta. En todos los casos en donde se efectúan tratamientos destructivos locales o escisionales se dará cita abierta en el primer mes advirtiéndole a la paciente que debe consultar en caso de hemorragia, fiebre, dolor severo y se hará control rutinario a los dos meses del tratamiento, realizando examen físico general y examen ginecológico para detectar cualquier proceso anormal relacionado con la intervención.

Las NIC de alto grado se controlarán cada 6 meses durante los dos primeros años, mediante examen ginecológico, citología y colposcopia. Los controles cito colposcópicos son cada 3 meses durante el primer año y luego cada 4 meses durante el segundo año y posteriormente cada 6 meses a los 3 años y anual a los 4 y 5 años. Los controles posteriores se harán cada año. Hasta completar los 5 años, y si las citologías han sido negativas, se cambiará la frecuencia a cada 3 años.

Revisión de la historia natural indica que 43% de las NIC II no tratadas regresarán en ausencia de tratamiento, mientras 35% persistirán y 22% progresarán a carcinoma in situ o Cáncer invasor. Las NIC III 32% regresarán, 56% persisten, y 14% progresarán a Ca invasor.

(7, 9, 13, 17, 18, 19)

1. Remisión a Ginecología Oncológica

- a. Pacientes con citología de Carcinoma invasor con o sin lesión macroscópica en cérvix
- b. Biopsia que informe lesión microinfiltrante

- c. Biopsia o conización con diagnóstico de lesión infiltrante
- d. Biopsia o conización con diagnóstico de adenocarcinoma in situ o microinfiltrante
- e. NIC II o NIC III persistente o recurrente

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y EMBARAZO

En las pacientes embarazadas con diagnóstico de infección por virus del papiloma humano y/o neoplasia intraepitelial cervical, la conducta será de observación, excepto que existan indicaciones para una conización diagnóstica, la cual se realizará en el segundo trimestre de la gestación. Estas pacientes dejadas en observación se controlarán con citología y colposcopia cada 3 meses, durante todo el embarazo, pudiendo tener un parto vaginal y recurriendo a la cesárea sólo si hay indicación obstétrica. Se realiza nueva valoración de 8 a 12 semanas después del parto, definiendo la conducta de acuerdo a los hallazgos.

(1, 6, 7, 9, 18)

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL Y VIH

La incidencia global de NIC en las mujeres VIH positivas varía entre el 10% y el 25%, por lo que se debe realizar un cribado del cáncer de cuello uterino. Las mujeres VIH con recuento de CD4 >500/ μ l, citología normal y un test de DN-VPV negativo tienen un riesgo semejante a las mujeres de VIH negativas y deben seguir el mismo protocolo de cribado. El protocolo para estas pacientes debe incluir un examen ginecológico completo con citología y colposcopia, que se repetirá a los 6 meses. Si no se detecta ninguna alteración, se hacen controles anuales y/o seguimiento citológico y colposcópico semestral. En presencia de citología anormal se debe realizar una colposcopia. (9, 17, 18)

III. OBJETIVOS

3.1 General:

Caracterizar a las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado detectadas por estudio histológico en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa.

3.2 Específicos:

- 3.2.1 Determinar el rango de edad en que se presenta con más frecuencia la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.
- 3.2.2 Indicar el lugar de procedencia más frecuente de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.
- 3.2.3 Conocer los antecedentes ginecológicos y obstétricos de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.
- 3.2.4 Indicar el grado de neoplasia intraepitelial cervical más frecuente detectado por estudio histológico en el grupo de pacientes estudiadas.
- 3.2.5 Determinar el porcentaje de lesiones sugestivas de papiloma virus asociado al estudio histológico en el grupo de pacientes estudiadas.
- 3.2.6 Describir el tratamiento más frecuente para neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en el grupo de pacientes estudiadas.

IV. MATERIAL Y METODOS

1. Tipo de estudio

El presente es un estudio descriptivo retrospectivo realizado en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa desde enero 2007 a diciembre 2011.

2. Población

Pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado que fueron atendidas en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa desde enero del 2007 a diciembre del 2011.

3. Criterios de inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado por histología.
- b. Pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado con o sin tratamiento.
- c. Pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado asociada a lesiones sugestivas de infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en la histología.

4. Criterios de exclusión

- a. Pacientes con neoplasia intraepitelial cervical grado I.

5. Cuadro de operacionalización de las variables

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad en años de las pacientes con NIC de alto grado	Cuantitativa	Razón
Procedencia	Lugar de origen de una persona	Lugar de origen de las pacientes	Cualitativa	Nominal

Coitarquia	Edad de inicio de las relaciones sexuales	Edad de inicio de las relaciones sexuales de las pacientes	Cuantitativa	Razón
Pareja sexual	Persona con quien se da y recibe placer sexual	Número de parejas sexuales de las pacientes: <ul style="list-style-type: none"> - 1 - 2 - ≥ 3 	Cuantitativa	De orden
Paridad	Número de partos (hijos nacidos vivos o muertos después de 20 semanas de gestación)	Paridad de las pacientes: <ul style="list-style-type: none"> - Nulípara (0) - Primípara (1) - Secundípara (2) - Multípara (≥ 3) 	Cuantitativa	De orden
Método anticonceptivo	Método que favorece el control de la natalidad	Método anticonceptivo utilizado por las pacientes: <ul style="list-style-type: none"> - Inyectable - Esterilización quirúrgica - Orales - Condón - Otro - Ninguno 	Cualitativa	Nominal
Citología Cervical	Test de cribado para detectar carcinoma cervical	Paciente con test de Papanicolaou: <ul style="list-style-type: none"> - Si - No 	Cualitativa	Nominal

Diagnóstico por histología de la NIC de alto grado	Cambios celulares compatibles con NIC de alto grado en la histología	Estudio Histológico en las pacientes: - Patológico: • NIC II • NIC III	Cuantitativa	De orden
Virus del Papiloma Humano (VPH)	Lesiones sugestivas de VPH (coilocitos) en el estudio histológico	Lesión coilocítica en el estudio histológico de las pacientes: - Positivo - Negativo	Cualitativa	Nominal
Tratamiento de la NIC de alto grado	Tratamiento por destrucción o escisión de la NIC de alto grado	Tratamiento aplicado a las pacientes: - Conización - Histerectomía - Ninguno	Cualitativa	Nominal

6. Descripción del instrumento de recolección de datos

La información fue recolectada a través de una boleta que el investigador llenó con los datos de los informes colposcópicos de cada paciente, anotados en el Libro de Registros de la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa.

7. Análisis estadístico

Se creó una base de datos en Epi Info y se presentaron los mismos en tablas y gráficas, utilizando medidas de resumen descriptivas: porcentajes de acuerdo al tipo de variable.

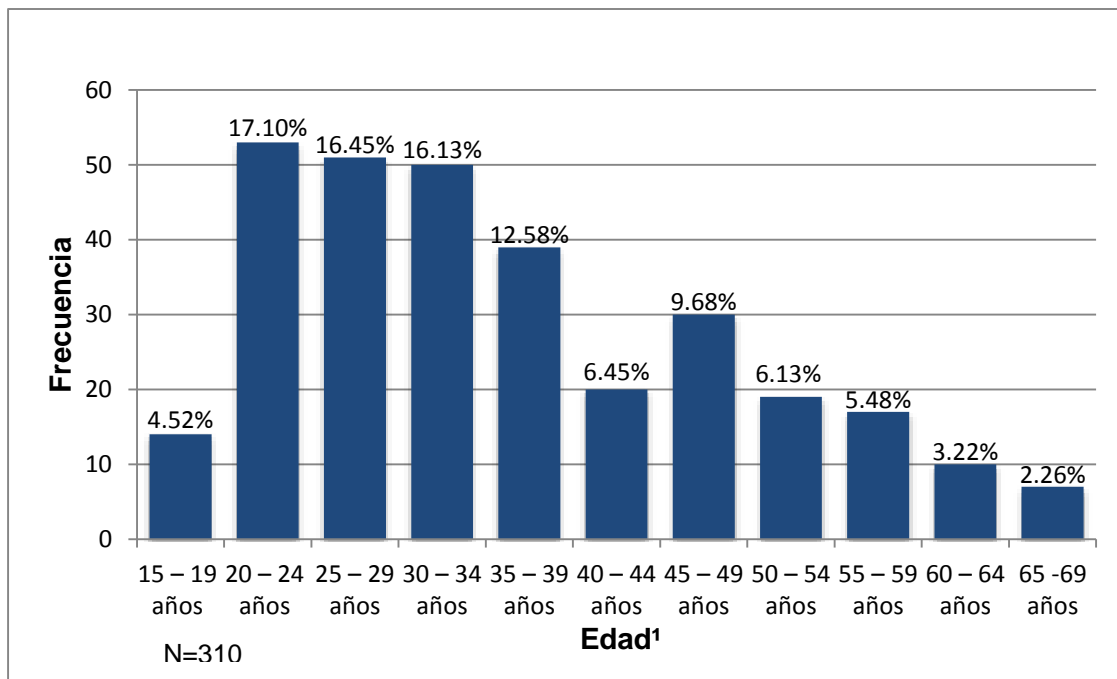
8. Aspectos éticos

En este estudio se respetaron las normas morales del Código Deontológico del Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala para cumplir con los principios éticos de la práctica médica y las Pautas Internacionales Propuestas para la Investigación Biomédica en Seres Humanos.

V. RESULTADOS

Durante el período de enero del 2007 a diciembre del 2011 fueron evaluadas 310 pacientes con diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa.

GRAFICA No. 1
EDAD DE LAS PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO.
HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.
AÑOS 2007 - 2011



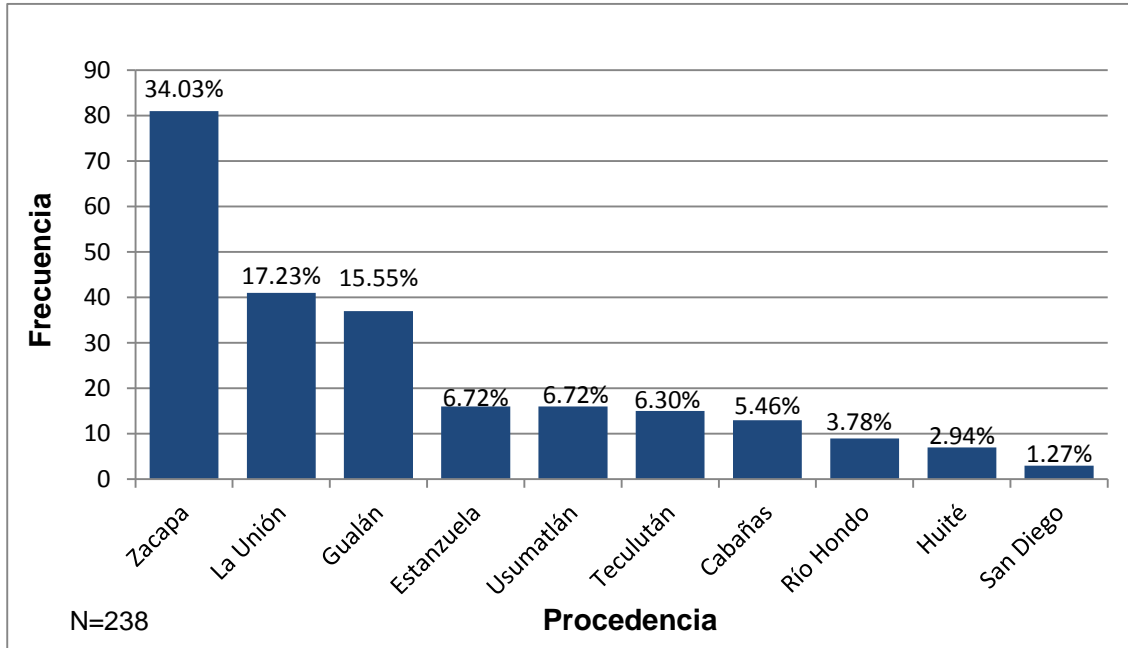
Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

¹Grupo etario según el Ministerio de Salud Pública en el Reporte Mensual de Morbilidad prioritaria

GRAFICA No. 2

PROCEDENCIA POR MUNICIPIOS DEL DEPARTAMENTO DE ZACAPA DE LAS
PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO. HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.

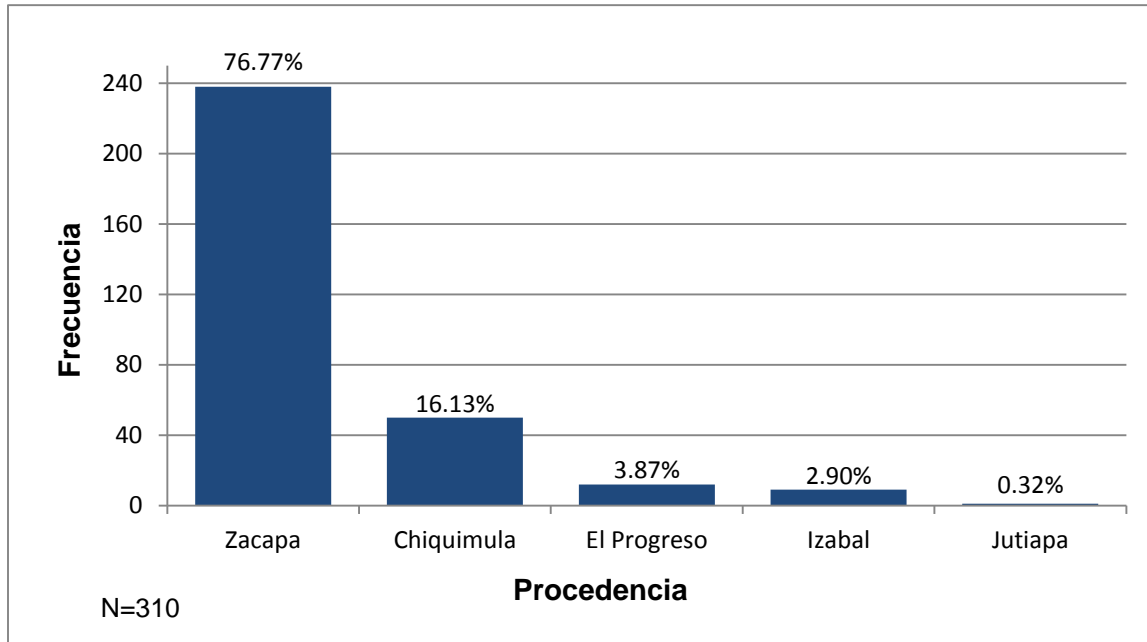
AÑOS 2007 – 2011



Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA NO. 3

PROCEDENCIA POR DEPARTAMENTOS DE LAS PACIENTES CON
NIC DE ALTO GRADO. HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.
AÑOS 2007 - 2011

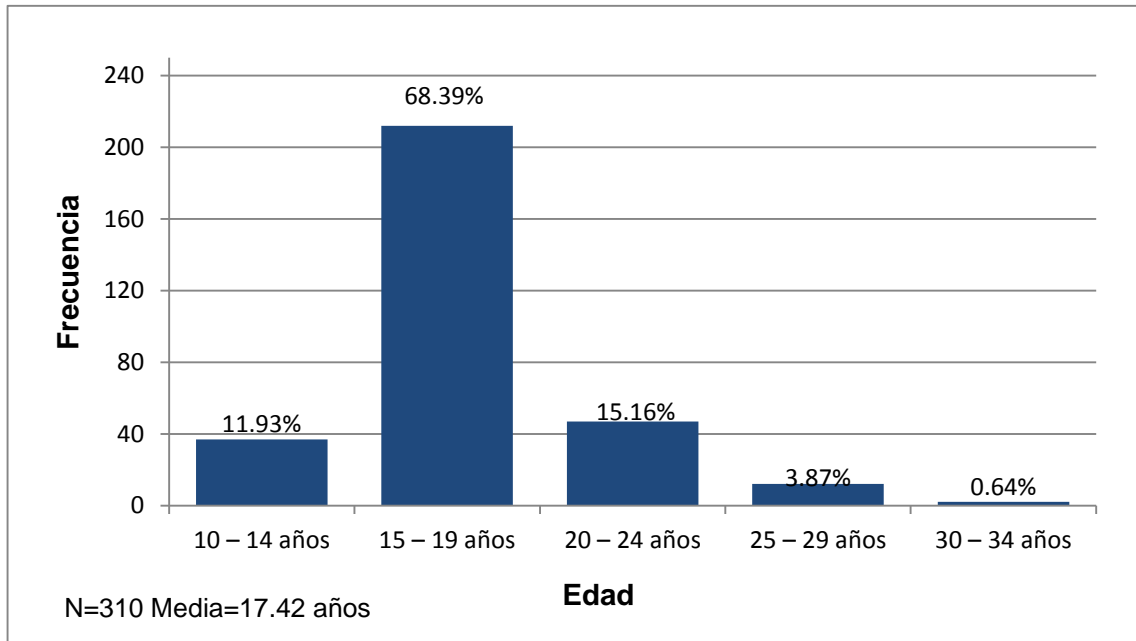


Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA No. 4

EDAD MÁS FRECUENTE DE LA COITARQUIA EN PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO. HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.

AÑOS 2007 - 2011

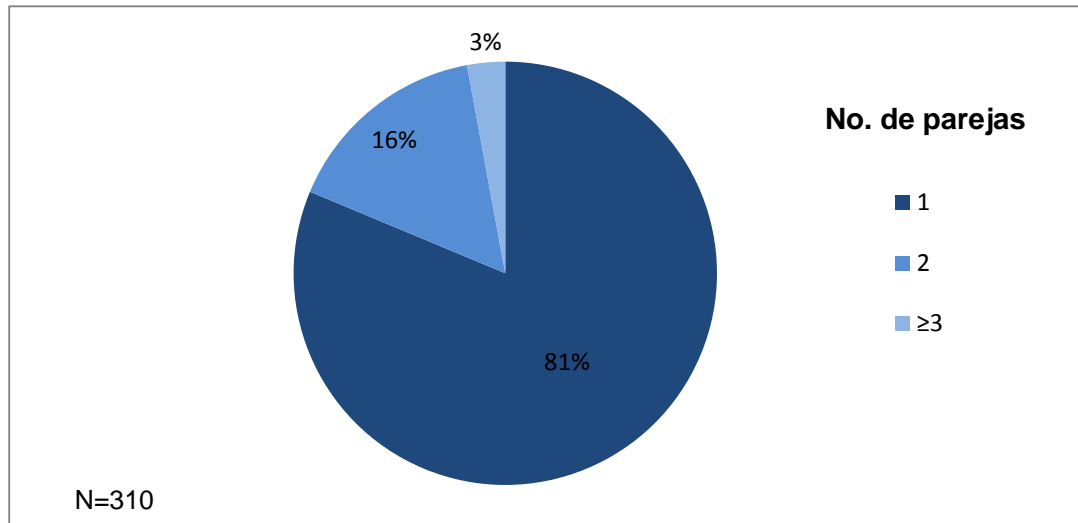


Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA NO. 5

NUMERO DE PAREJAS DE LAS PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO.
HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.

AÑOS 2007 – 2011

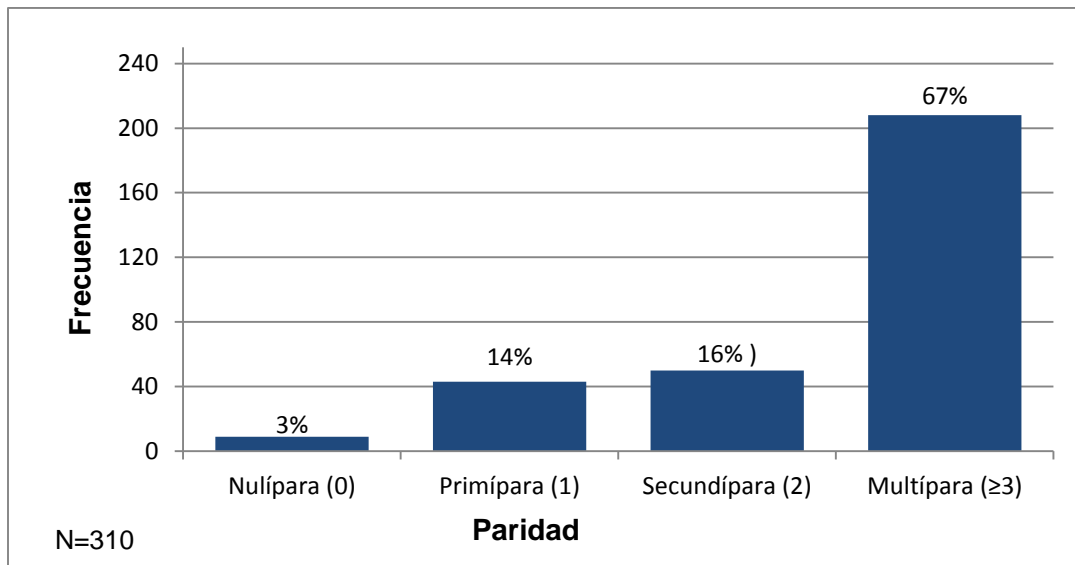


Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA NO. 6

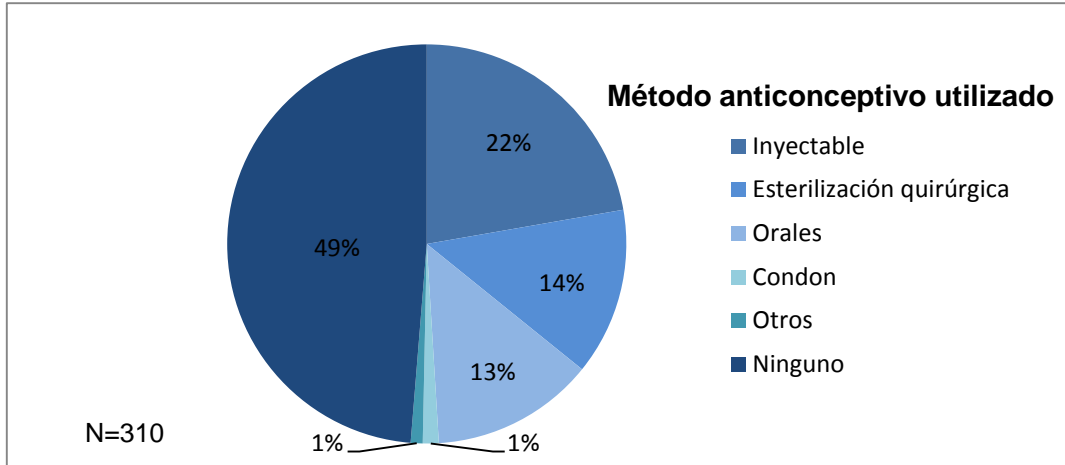
PARIDAD DE LAS PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO.

HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA. AÑOS 2007 – 2011



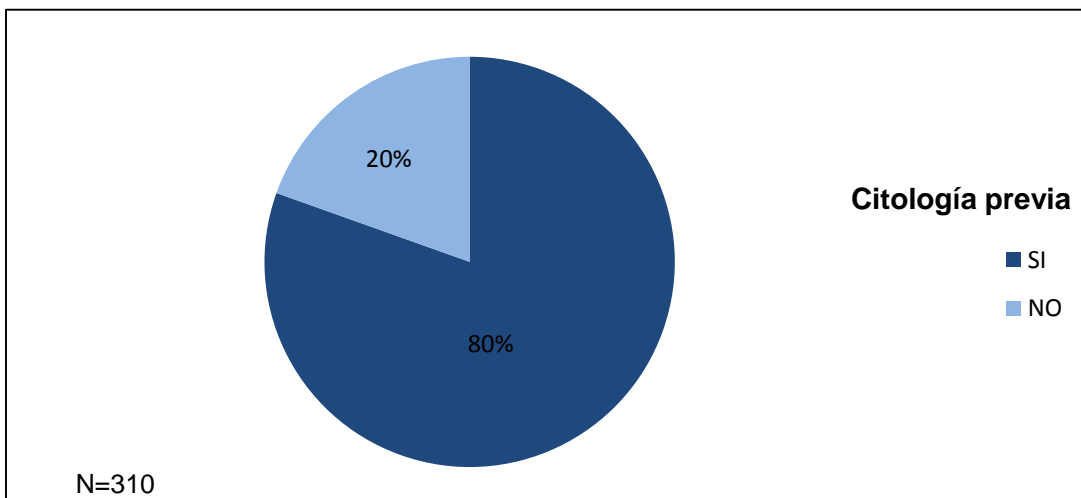
Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA NO. 7
MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS UTILIZADOS POR PACIENTES CON NIC
DE ALTO GRADO. HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.
AÑOS 2007 - 2011



Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA NO. 8
CITOLOGÍA PREVIA EN PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO.
HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.
AÑOS 2007 - 2011

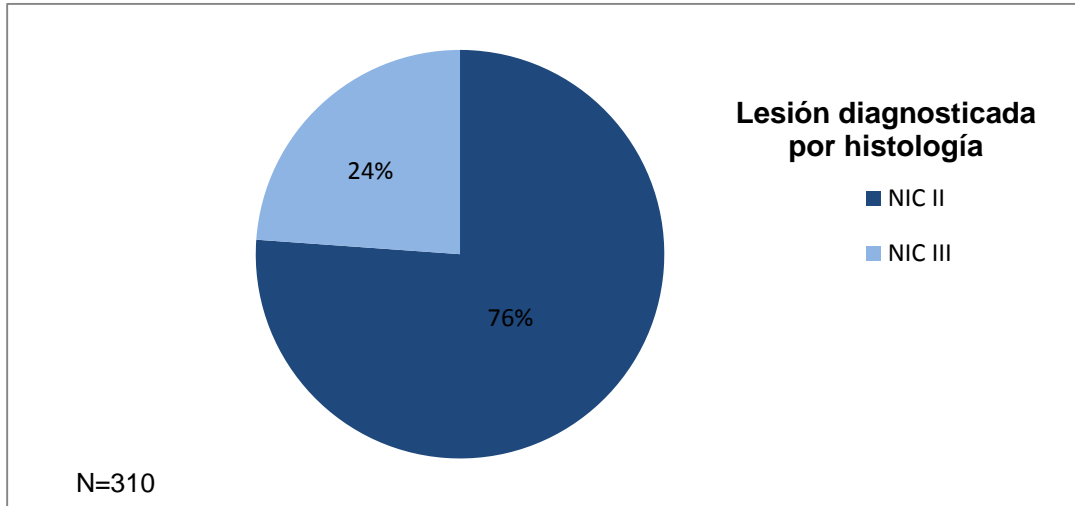


Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA No. 9

LESION DIAGNOSTICADA POR HISTOLOGIA EN PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO. HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.

AÑOS 2007 - 2011

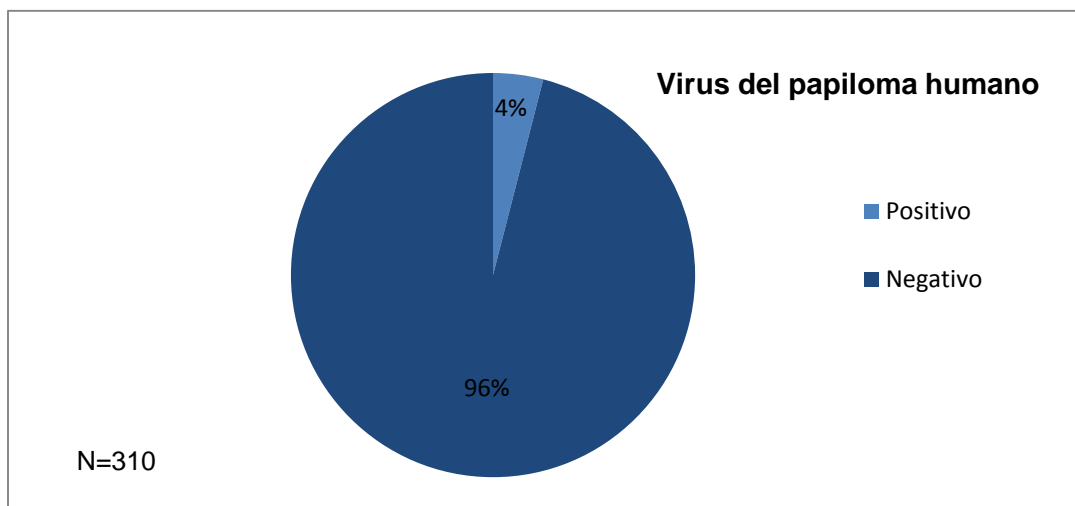


Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA No. 10

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO POR HISTOLOGIA. HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.

AÑOS 2007 2011

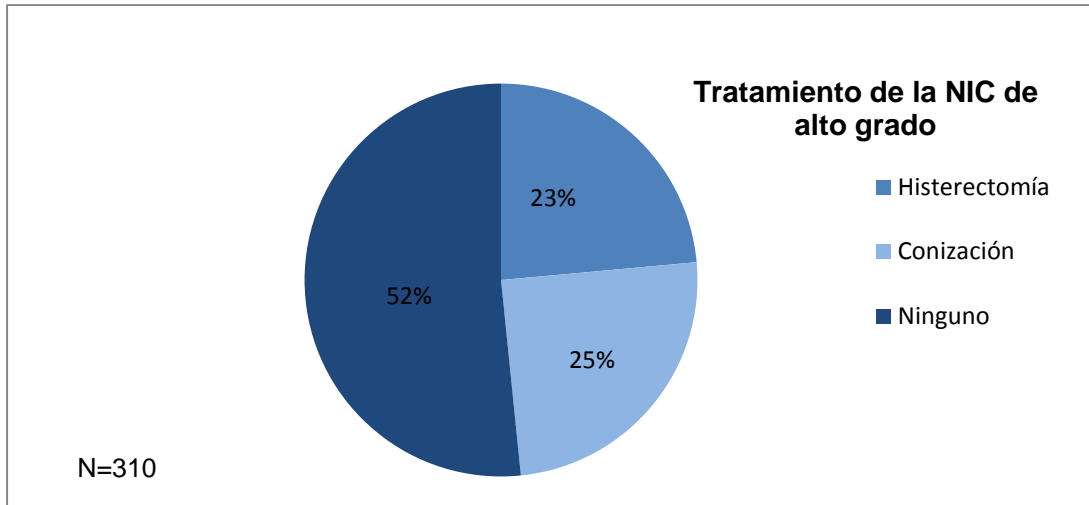


Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

GRAFICA NO. 11

**TRATAMIENTO MÁS FRECUENTE EN PACIENTES CON NIC DE ALTO GRADO.
HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA.**

AÑOS 2007 – 2011



Fuente: Datos obtenidos de la Boleta de Recolección de Datos de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado. Hospital Regional de Zacapa. Años 2007 - 2011

VI. DISCUSION Y ANALISIS

El carcinoma cervical es la principal causa de muerte relacionada con cáncer en las mujeres en países en desarrollo. Esta es una enfermedad prevenible que se desarrolla a partir de una lesión premaligna o intraepitelial presente en la zona de transformación. La evolución es gradual y por etapas definidas (NIC I, NIC II y NIC III), antes de desarrollarse la enfermedad invasiva, aunque no todas las lesiones progresan y muchas de ellas regresan. Esta lenta progresión que se mide en años, o quizá en décadas, provee la oportunidad de que la pesquisa sea altamente efectiva para detectar el proceso en etapa preinvasiva lo que permite la aplicación precoz del tratamiento para la cura definitiva.

Se ha encontrado una fuerte asociación entre la infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer cervical, sin embargo, la mayoría de las mujeres con infección por VPH nunca desarrollarán la enfermedad, lo cual hace que no sea éste el único agente causal. Actualmente se reconocen factores de riesgo bien establecidos como el inicio temprano de relaciones sexuales, la promiscuidad sexual, la multiparidad, el uso de anticonceptivos orales el tabaquismo y el bajo nivel socioeconómico que se relacionan en función del comportamiento sexual de la mujer y la exposición al virus del papiloma humano o por ser cofactores que modifican el riesgo en las mujeres infectadas.

En este estudio, cuyo objetivo principal fue la caracterización de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado detectadas por estudio histológico en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa, se encontró que el rango de edad en que se presentó con mayor frecuencia la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado fue entre los 25 y 44 años. Sin embargo, también se encontró un 21.62% (67) de NIC II-III en pacientes menores de 25 años y 26.77% (83) en pacientes mayores de 45 años.

Estos resultados coinciden con los encontrados por Agüero y colaboradores en su estudio sobre neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años. (1) Pero difieren con el trabajo de Espinosa y col. (1) quienes reportaron apenas una frecuencia de 2.3% en edades muy tempranas (< 25 años) y 4.7% en pacientes de edad avanzada (> 45 años) que son edades de inusual aparición de estas lesiones premalignas del cérvix. Llama la atención que 4.52% (14) de las pacientes tenían entre 15 y 19 años, estas mujeres que aún se encontraban en la adolescencia tienen muy alto riesgo de desarrollar carcinoma cervical más adelante.

La mayoría de las pacientes provenían del municipio de Zacapa con 34.03% (78) y por departamentos, el 76.77% (238) eran del departamento de Zacapa; en menor porcentaje, 0.32% (1) provenían de Jutiapa.

La mayor afluencia de pacientes del departamento de Zacapa se debe a la cercanía de la Clínica de Colposcopia y al trabajo coordinado del personal del Programa de Salud Reproductiva quienes mediante la inspección visual con ácido acético (IVAA) y jornadas de Papanicolaou detectan y refieren a las pacientes para iniciar y continuar su tratamiento.

En la aldea Guareruche del municipio de Jocotán, Chiquimula, 4 pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, influenciadas por sus respectivas parejas, no aceptaron el tratamiento ofrecido en la Clínica de Colposcopia a pesar de proporcionárseles transporte y acompañamiento, según refiere personal de enfermería del Centro de Salud de Jocotán.

La edad más frecuente de inicio de la actividad sexual o coitarquia del grupo estudiado fue en el rango de 15 a 19 años con 68.39% (212) encontrándose también un porcentaje significativo entre los 10 y 14 años de edad con 11.93% (37). La edad media de la coitarquia fue de 17.43 años. En este estudio 8 de cada 10 mujeres tuvieron su primera relación sexual antes de los 20 años y 1 de cada 8 precozmente antes de los 15 años.

Estos resultados son casi similares a los obtenidos en un estudio de neoplasia intraepitelial cervical II/III realizado en la Maternidad “Concepción Palacios” de Venezuela entre 2005 y 2009, donde el inicio de la actividad sexual fue más precoz con una edad media de 15.5 años. Tener las primeras relaciones sexuales en edades tempranas (antes de los 18 años) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cérvix, especialmente las relacionadas a infecciones de transmisión sexual como el virus del papiloma humano, debido a la inmadurez de la zona de transformación durante esta edad. Otros estudios internacionales reportan que en la actualidad las adolescentes inician la actividad sexual a edades aún más tempranas como de 7 a 11 años.

La actividad sexual precoz también conlleva el riesgo de embarazo que es un delito de violación en niñas menores de catorce años. Según el Capítulo I y artículo 28 de la Ley Contra la Violencia Sexual, Explotación y Trata de Personas, se comete el delito de violación cuando la víctima es una persona menor de catorce años de edad aun cuando no medie violencia física o psicológica. Los embarazos precoces y la multiparidad implican no solo coitos más tempranos sino también mayor actividad sexual no protegida, y por ende, mayor exposición al agente causal. Además, el embarazo es un importante factor de riesgo, debido no solo a la inmunosupresión relativa, sino también a los cambios hormonales, nutricionales, y a los microtraumas cervicales que se producen con cada uno.

En el grupo estudiado, el 81% (251) de las pacientes refirieron tener una pareja sexual y solo el 3% (9) más de tres parejas. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el estudio

realizado en el Hospital Gineco-obstétrico “Ramón González Coro” de La Habana, de enero del 2007 a diciembre del 2008, donde el 62.2% de las pacientes habían tenido más de tres parejas sexuales. Se sabe, que a mayor número de compañeros sexuales, mayor probabilidad de adquirir la infección por virus del papiloma humano (HPV) como ocurre en todas las infecciones de transmisión sexual. Sin embargo, no puede obviarse el papel que la conducta del varón juega en esta cadena, ya que una mujer con una sola pareja sexual promiscua, tiene el mismo riesgo de infectarse que una monógama.

La paridad de las pacientes en este grupo de estudio osciló entre 0 hasta una paciente con 17 partos, con una media de 4 partos por paciente y una mediana de 8. El 67% (208) eran multíparas con más de tres partos y solo 3% (9) eran nulípara. En un estudio de caracterización de un grupo de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical realizado en el Hospital Gineco-obstétrico de Guanabacoa de enero de 1998 a diciembre del 2008, el promedio de partos fue solo de 1.6 por paciente. Según la bibliografía consultada, la elevada paridad se ha asociado como factor de riesgo de infecciones por virus del papiloma humano determinado por factores hormonales, nutricionales, traumáticos e inmunológicos que mantienen la zona de transformación hacia el exocérnix por más tiempo, facilitando la exposición directa al virus.

En el grupo de estudio se encontró que sólo 13% (40) utilizaban métodos anticonceptivos orales que también se consideran como factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado; 49% (152) no utilizaban ningún método anticonceptivo y solo 1% (3) utilizaban métodos de barrera (condon), hecho que justifica la elevada paridad y mayor exposición al virus del papiloma humano en el grupo estudiado.

El 20% (62) de las pacientes no tenían citología previa a su evaluación en la Clínica de Colposcopia. La citología cervical o test de Papanicolaou continúa siendo el examen de cribado más importante en la patología cervical, en Guatemala la cobertura todavía no es total y el conocimiento por parte de las pacientes no es el más adecuado. Muchos estudios y años de investigación han demostrado que la detección precoz por citología reduce efectivamente en un 60% la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix en las poblaciones que son sometidas a tamizaje sistemático.

Según estudios de laboratorios europeos y norteamericanos, la sensibilidad de la citología para detectar NIC II/III es muy variable con una media del 53%, con un rango del 18.6% al 76.7%. La sensibilidad depende de la calidad de la muestra obtenida y de la lectura e interpretación subjetiva en el laboratorio. La repetición periódica del estudio citológico puede corregir este déficit.

El grado de neoplasia intraepitelial cervical diagnosticado por histología fue NIC II en 76.13% (236) de las paciente y NIC III en 23.87% (74). Si se comparan estos resultados con el estudio realizado en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas en Perú, del 2008 al 2009, donde el 25% correspondía a NIC III, 40% a NIC II y 35% a carcinoma in situ; también se observa que el mayor porcentaje de diagnóstico corresponde a neoplasia intraepitelial cervical grado II (NIC II). El diagnóstico final de NIC y cáncer cervical se establece por examen histopatológico.

Lesiones sugestivas de virus del papiloma humano (coilocitos) se detectaron sólo en el 4% (12) de la población estudiada. Estos resultados difieren de los obtenidos en el estudio de caracterización de un grupo de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical diagnosticadas por biopsia con asa diatérmica en Guanabacoa, de enero de 1998 a diciembre del 2008, donde el 94% de las pacientes fueron positivas para virus del papiloma humano.

Evidencia reciente usando pruebas con reacción en cadena de la polimerasa, en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino, ha demostrado que el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus del papiloma humano (VPH) está presente en el 99.7 % de los casos de cáncer cervical. La infección por VPH puede ser clínica, sub clínica o latente. La infección asintomática es frecuente y usualmente auto limitada, se estima que el 50 % de las personas sexualmente activas se infectan al menos una vez en la vida. La persistencia de cepas oncogénicas (16 y 18), es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones pre cancerosas o cáncer. La infección por el VPH ha sido establecida como la causa de las neoplasias intraepiteliales cervicales II y III, e inmediatamente como un precursor de cáncer. En el Hospital Regional de Zacapa aún no se cuenta con estas pruebas de alta sensibilidad, la detección del VPH se hace en base a las características citológicas del mismo.

De los 310 casos de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, el 25% (77) de las pacientes fueron tratadas con conización cervical. La conización cervical es considerada el tratamiento de elección para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, especialmente la escisión electroquirúrgica con asa diatermia de la zona de transformación (cono LEEP o LLETZ por sus siglas en inglés) y que actualmente se aplica en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa.

El 52% (160) de las pacientes no tuvieron ningún tratamiento después del resultado por el estudio histológico, debido a que perdieron contacto con la Clínica de Colposcopia.

Dichas pacientes no continuaron su tratamiento por razones económicas, culturales o geográficas a pesar del esfuerzo y trabajo en equipo de las Áreas de Salud responsables de educar y contactar a esta población.

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 La neoplasia intraepitelial cervical de alto grado se presentó con mayor frecuencia en el rango de edad de 25 a 44 años y menos frecuente en edades de 65 a 69 años.
- 6.1.2 La mayoría de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado provenían del municipio de Zacapa y en menor cantidad del municipio de San Diego.
- 6.1.3 Por departamentos, el mayor porcentaje de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado provenían de Zacapa y en menor porcentaje del departamento de Jutiapa.
- 6.1.4 Las relaciones sexuales precoces, entre 15 y 19 años, fue una característica presente en el mayor porcentaje de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.
- 6.1.5 La multiplicidad de compañeros sexuales no fue un factor predominante en las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.
- 6.1.6 La mayoría de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado eran multíparas con más de tres parto.
- 6.1.7 El mayor porcentaje de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado utilizaba métodos anticonceptivos, siendo más frecuentes los inyectables y menos frecuentes los métodos de barrera.
- 6.1.8 La citología cervical o Papanicolaou fue el test de cribado más utilizado en la detección de lesiones cervicales en el grupo de estudio.
- 6.1.9 La Neoplasia Intraepitelial Cervical grado II fue la lesión cervical pre maligna más frecuentemente diagnosticada en el grupo de estudio.
- 6.1.10 Lesiones sugestivas del Virus del Papiloma Humano (VPH) o coilocitos en el estudio histológico no fueron predominantes en las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado.

6.1.11 El tratamiento de elección para la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado aplicado en el grupo de estudio fue la Conización LEEP o LLETZ.

6.2 Recomendaciones

- 6.2.1 Profundizar en la educación sexual de las adolescentes y mujeres jóvenes (menores de 25 años) para disminuir la incidencia de las lesiones pre malignas del cérvix en edades tempranas, debido al aumento de las infecciones de transmisión sexual relacionadas con la etiología del cáncer cervical, especialmente la infección por el virus del papiloma humano.
- 6.2.2 Establecer contacto con las pacientes que acuden a la Consulta Externa del Hospital Regional de Zacapa para promover y aumentar la cobertura de la Clínica de Colposcopia.
- 6.2.3 Propiciar la intervención jurídica para la protección de las adolescentes, especialmente menores de catorce años, en casos de violencia sexual y desarrollar estrategias de apoyo psicológico y social. Así mismo, fortalecer la cobertura de la Clínica de la Adolescente para una adecuada atención psicológica, ginecológica y obstétrica en este grupo de población.
- 6.2.4 Promover el uso de métodos anticonceptivos, especialmente de barrera, en las adolescentes y mujeres jóvenes para disminuir la incidencia de infecciones de transmisión sexual y para el control de la natalidad en este grupo.
- 6.2.5 Implementar el uso de técnicas avanzadas de detección del virus del papiloma humano en la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa o a través de instituciones particulares que brinden precios accesibles a la población afectada.
- 6.2.6 Continuar con la aplicación del test de Papanicolaou como método de detección temprana de lesiones pre malignas y cáncer cervical.
- 6.2.7 En la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa continuar con la conización cervical como método de elección para el tratamiento de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de alto grado que quieren preservar su fertilidad y/o en ausencia de patología cérvico-uterina asociada.

6.2.8 Fortalecer la comunicación directa entre la Clínica de Colposcopia del Hospital Regional de Zacapa y las Direcciones de Área de Salud de los departamentos del área de influencia de dicha Clínica para contactar, orientar y transportar a las pacientes que han abandonado el tratamiento para que continúen con el mismo hasta su curación.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Agüero, Ana et al. Revista de Obstetricia y Ginecología. Venezuela 2012;72(2):89-102
2. Asociación Española de Ginecología y Obstetricia. "Cáncer de Cérvix". Disponible en http://www.aego.es/cancer_cervix.asp
3. Barrios, Lía; et al. "p16INK4a en el diagnóstico diferencial entre atrofia cervicouterina y neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC III): reporte de caso". Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 2012; 58: 51-53
4. Belinson, Suzanne, Smith, Jennifer S. et al. "Descriptive Evidence That Risk Profiles for Cervical Intraepithelial Neoplasia 1, 2, and 3 Are Unique". Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2008;17:2350-2355
5. Bergeron, Christine. "El Sistema Bethesda 2001". Salud pública de México, ISSN 0036-3634, Vol. 45, Nº. 3, 2003. Pp 340-344
6. Borré Arrieta, Orlando; Redondo César. "Protocolo Patología Premaligna y Maligna de Cérvix". E.S.E. Clínica de Maternidad "Rafael Calvo".
7. Castaño Ignacio, Miguel; Hurtado Estrada, Gabino. "Test de VPH (captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia". Archivos de Investigación Materno-Infantil. Vol. IV, No. 1. Enero-abril 2012, pp 13-21
8. Christoph, Grimm, et al. "Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia with Topical Imiquimod: A Randomized controlled trial". Obstetrics & Gynecology. July 2012. Vol. 120, Issue 1, p 152-159
9. Colindres Díaz, Mónica José, et al. "Concordancia entre el diagnóstico colposcópico y el diagnóstico histológico de pacientes con lesiones de cérvix". Tesis. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, agosto 2008. Pp 7-9
10. UNICEF. "La Niña". Serie 1, 2,3 Número 4. Guatemala, Octubre de 2012

11. Coneo-Alvarez, Alvaro et al. "Búsqueda del marcador de progresión p16ink4a en las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales asociadas a papilomavirus humanos, en mujeres de Cartagena de Indias". Artículo. Revista Ciencias Biomédicas. Vol. 1, No. 2 (2010)
12. Cytryn, Andréa; Russomano, Fábio et al. "Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia grades II/III and cervical cancer in patients with cytological diagnosis of atypical squamous cells when high-grade intraepithelial lesions (ASC-H) cannot be ruled out". Sao Paulo Medical Journal vol. 127, No. 5. Sao Paulo Sept. 2009. Pp: 283-287
13. García, Enrique, et al. "Guía Clínica de la Patología Cervical". Instituto Valenciano de Oncología. Enero 2008. Pp: 5-6
14. G. Dijkstra, Maaïke et al. "P16INK4a immunostaining as an alternative to histology review for reliable grading of cervical intraepithelial lesions". Journal of Clinical Pathology 2010;63:972-977 doi:10.1136/jcp.2010.078634
15. Hernández Morón, Pedro. "Guía de manejo de NIC de alto grado con cono LEEP. Conización LEEP: Procedimiento de escisión con asa electroquirúrgica". Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas-IREN norte. Departamento/Servicio de Ginecología Oncológica 2009, p: 1-6
16. Hernández Moron, Pedro. "Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (NIC) tratadas con cono LEEP en la modalidad de ver y tratar en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN Norte, del 2008 al 2009". Departamento/Servicio de Ginecología Oncológica 2009, p 8-21
17. Hirsch-Martin, et al. "Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Review)". The Cochrane Library. 2010, Issue 6.
18. Jordan, J; Martin-Hirsch, P et al. "European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2". Cytopathology 2008;19:342–54

19. Lubrano Rosales, Amina. "Tratamiento de la Patología Premaligna del Tracto Genital Inferior". Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. XX Congreso Anual. Madrid 2008. (Ponencia)
20. Reyes-Ares, Lucila; et al. "Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y metaanálisis". Arch Argent Pediatr 2012;110(6):483-489
21. Roa B., Eutimio et al. "Conización LEEP en NIE de alto grado en una institución privada de salud". Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior, Clínica Dávila. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología 2009; 74(4): 259-262
22. Sánchez Sánchez, Eva María. "Infección del Virus Papiloma Humano y Cáncer de Cuello Uterino: Distribución de genotipos en mujeres conizadas por lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN 2-3) y análisis de los cofactores de cáncer de cérvix en Málaga". Tesis Doctoral. Universidad de Málaga. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología. 2012
23. Sarduy Nápoles, Miguel R. "Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del Cáncer Cervicouterino". Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. Vol. 34 N.2. 1-9 Ciudad de la Habana, mayo-agosto 2008. Versión online ISSN 1561-3062.
24. Saslow, Debbie, et al. "American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer". CA: A Cancer Journal for Clinicians. Vol. 62, Issue 3, 2012: 147-172.
25. Torriente Hernández, Santa B., et al. "Papel de la electrocirugía en el Carcinoma invasor del Cérvix Hospital Materno de Guanabacoa 1998-2008". Revista Centroamericana de Obstetricia y Ginecología. Vol. 15, No. 4, octubre-diciembre 2010, p 123-126
26. Urdaneta-Machado, José Ramón et al. "Conización con asas diatermias en lesiones premalignas de cuello uterino". Progresos de Obstetricia y Ginecología. Elsevier, España 2011.

VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

“CARACTERIZACION DE PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO”

NO. CORRELATIVO: _____ **FECHA:** _____

NOMBRE: _____

EDAD EN AÑOS: _____ **LUGAR DE PROCEDENCIA:** _____

HABITOS:

FUMA: SI _____ NO _____

DATOS GINECO-OBSTÉTRICOS:

COITARQUIA (EDAD EN AÑOS): _____

NO. DE PAREJAS: 1 _____ 2 _____ ≥ 3 _____

PARIDAD (NÚMERO DE PARTOS): 0 _____ 1 _____ 2 _____ ≥ 3 _____

MÉTODO ANTICONCEPTIVO QUE UTILIZA O UTILIZÓ EN EL PASADO:

Inyectable _____ **Esterilización quirúrgica** _____ **Orales** _____ **Condón** _____

Otros _____ **Ninguno** _____

CITOLOGÍA PREVIA (PAPANICOLAOU): SI _____ NO: _____

TIPO DE LESIÓN DIAGNOSTICADA POR HISTOLOGÍA:

NIC II _____ **NIC III** _____

PRESENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL ESTUDIO HISTOLOGICO:

SI _____ **NO** _____

TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL DE ALTO GRADO:

Conización _____ **Histerectomía** _____ **Ninguno** _____

El autor concede permiso para copiar total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Caracterización de Pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado Detectadas por Estudio Histológico" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.