

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



“FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE ALTO Y BAJO GRADO EN PACIENTES ATENDIDAS EN CLÍNICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL GENERAL DR. NICOLÁS SAN JUAN DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2019”

HOSPITAL GENERAL TOLUCA DR. NICOLÁS SAN JUAN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

M. C. PAULINA GIOVANNA CASTRO OCAMPO

DIRECTOR

E. EN GYO TIZOC MELO BARRON

REVISORES

E. EN GYO. LUIS EMILIO REYES MENDOZA

E. EN GYO. ROSA LUCIOA ALVAREZ MERCADO

E. EN GYO. ISIDRO ROBERTO CAMACHO BEIZA

E. EN GYO. ENRIQUE MONTAÑEZ NUCAMENDI

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2021

TITULO

“FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE ALTO Y BAJO GRADO EN PACIENTES ATENDIDAS EN CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL GENERAL DR. NICOLAS SAN JUAN DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2019”

ÍNDICE

Resumen.....	5
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del Problema.....	32
Justificaciones.....	33
Objetivos.....	34
Material y Métodos.....	35
• Diseño del estudio	35
• Operacionalización de variables.....	36
• Universo de Trabajo y Muestra	37
• Instrumento de Investigación.....	37
• Desarrollo el Proyecto.....	37
• Diseño de Análisis.....	38
Implicaciones Éticas.....	38
Resultados.....	39
Discusión.....	42
Conclusión.....	44
Recomendaciones.....	45
Bibliografía.....	46
Anexos.....	49

RESUMEN

Introducción: El cáncer cervicouterino es uno de las principales cánceres en las mujeres tanto a nivel mundial como en México. La neoplasia maligna del cérvix es una de las pocas localizaciones de cáncer prevenibles, si se detecta antes de que progrese hacia la infiltración. De ahí la importancia de la detección temprana y tratamiento de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado.

Objetivos: Identificar la frecuencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto (LIEAG) y bajo grado (LIEBG) en pacientes atendidas en clínica de displasias del Hospital General Dr. Nicolás San Juan

Material y Métodos: Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal. Se trata de una serie de 88 expedientes, recabados en el periodo de 12 meses, solicitados en archivo, mediante las hojas diarias de consulta. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

Conclusión: Se encontró las LIEAG en un 75% de las pacientes estudiadas y las LIEBG en un 25% de las pacientes.

Palabras clave: lesiones intraepiteliales de bajo grado, lesiones intraepiteliales de alto grado, virus del papiloma humano.

SUMMARY

Introduction: Cervical cancer is one of the main cancers in women both worldwide and in Mexico. Malignant neoplasm of the cervix is one of the few preventable cancer sites, if detected before it progresses to infiltration. Hence the importance of early detection and treatment of low and high grade intraepithelial lesions.

Objectives: Identify the frequency of high-grade (LIEAG) and low-grade (LIEBG) squamous intraepithelial lesions in patients treated at the dysplasia clinic of the General Hospital Dr. Nicolás San Juan

Material and Methods: It is a descriptive, observational, retrospective, cross-sectional study. It is a series of 88 files, collected in a 12-month period, requested on file, through the daily consultation sheets. Descriptive statistics were performed with measures of central tendency and dispersion for quantitative variables, frequencies and percentages for qualitative variables.

Conclusion: LIEAG was found in 75% of the patients studied and LIEBG in 25% of the patients.

Key words: low-grade intraepithelial lesions, high-grade intraepithelial lesions, human papillomavirus.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGÍA:

En todo el mundo, el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común entre las mujeres, con aproximadamente 530,000 casos de carcinoma cervical invasivo diagnosticado y 260,000 muertes por cáncer de cuello uterino anualmente.¹

La Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud calcula que el Cáncer Cervicouterino (CaCu) es el tercero más común en incidencia entre las mujeres de América Latina y el Caribe.²

El *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)* estima una incidencia de casos nuevos en el 2018, en pacientes mayores de 20 años a nivel mundial de 569 111 casos nuevos, y de 7869 casos nuevos en México, siendo el tercero más común, como podemos observar en el grafico 1, con una alta mortalidad de 4121 casos por año, con una tasa estandarizada de incidencia de 11x100 mil habitantes y una tasa mortalidad de 5.8x100 mil habitantes(grafico 2).³

La neoplasia maligna del cérvix es una de las pocas localizaciones de cáncer prevenibles, si se detecta antes de que progrese hacia la infiltración. La manera más eficiente de detección precoz es mediante un programa de pesquisa mediante citología y colposcopia, que ha demostrado tener un papel muy importante en el diagnóstico y en el tratamiento temprano de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) y las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG), siendo estas las lesiones pre invasivas del cervix.⁴

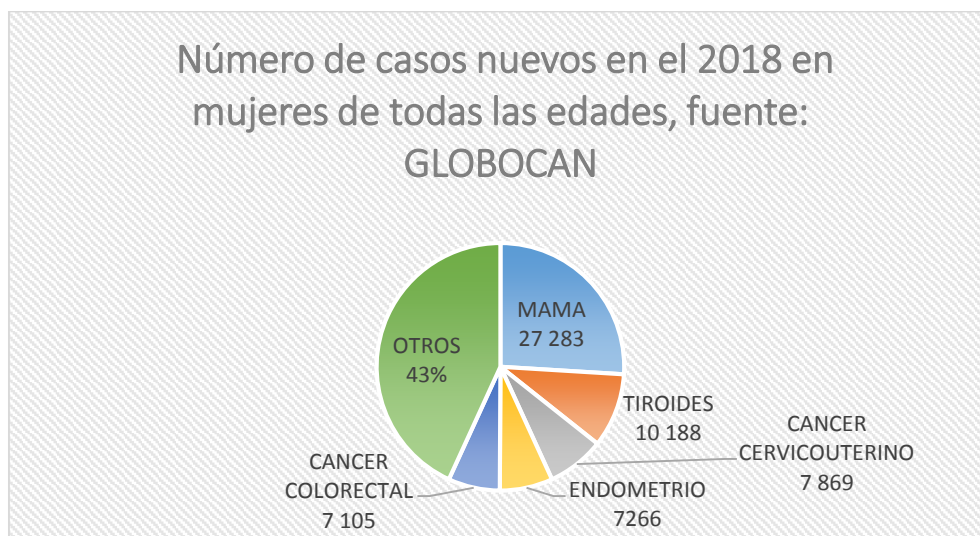


GRAFICO. 1

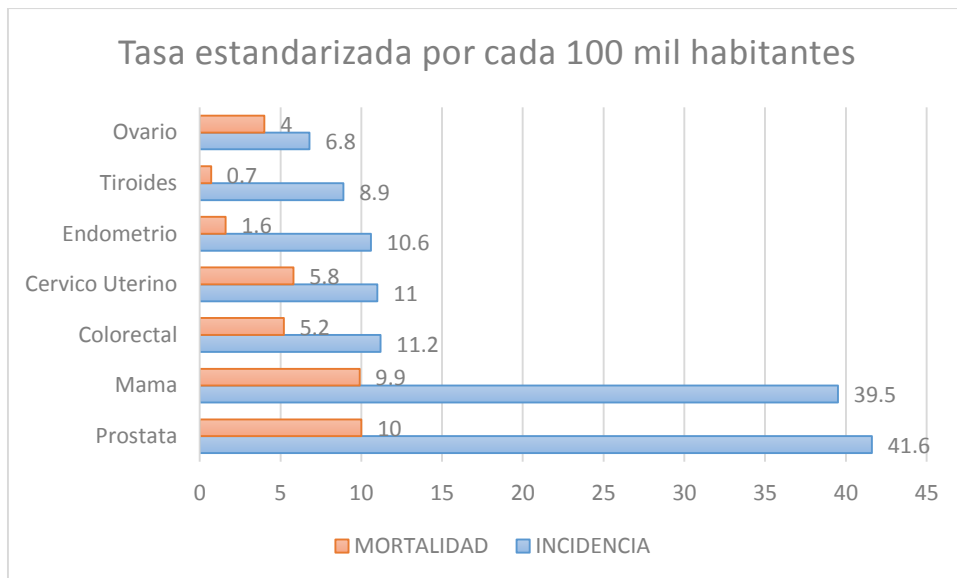


GRAFICO 2

HISTORIA NATURAL:

El virus del papiloma humano (VPH) es un pequeño virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de aproximadamente 7900 pares de bases.⁵

Existe una amplia separación de los tipos de VPH según su riesgo asociado de cáncer de cuello uterino:

- Alto riesgo: esto incluye VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68
- Bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 y 81

Se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH), como la causa principal y necesaria del cáncer cervicouterino en el 99.7%. La infección por VPH se considera una infección frecuente entre las mujeres jóvenes, esta infección es transitoria, remite espontáneamente y en muy pocos casos progresa a casos más graves, hasta el 79% de las mujeres sexualmente activas adquieren la infección genital por VPH en algún momento de su vida, pero esta infección es usualmente transitoria y asintomática.⁶

Se sabe que aproximadamente 15 de los subtipos de VPH son oncogénicos. Los subtipos 16 y 18 se encuentran en más del 70% de todos los cánceres cervicales, con el VPH 16 representando aproximadamente el 50% de los casos y el VPH 18 con el 20%.

La mayoría de las infecciones por VPH, incluidas las que tienen genotipos de VPH cancerígenos, generalmente se resuelven en 12 meses. Durante la infección productiva del VPH cervical, las anomalías citológicas de bajo grado pueden ser clínicamente detectables, pero generalmente son transitorias. Sin embargo, las infecciones cancerígenas por VPH que persisten más de 12 meses aumentan la probabilidad de lesiones precancerosas o cancerosas, aunque no todas las infecciones persistentes progresan. En los Estados Unidos, la edad media de las lesiones cervicales precancerosas detectadas citológicamente se produce aproximadamente 10 años después de la edad media del debut sexual.

El VPH puede entrar en un estado latente. Además, hay evidencia de reactivación viral cervical en algunas poblaciones, incluidas las mujeres con VIH y las mujeres mayores.⁵

Proteínas del VPH

La secuencias del genoma del HPV codifica ADN para seis (E) proteínas que están asociadas principalmente con la regulación génica viral y la transformación celular, dos (L) proteínas que forman la envoltura del virus, y una región de secuencias de ADN reguladoras conocidas como la larga región de control o la región reguladora aguas arriba.

Las dos proteínas de VPH más importantes en la patogénesis de la enfermedad maligna son E6 y E7. Tanto las proteínas E6 como E7 se expresan consistentemente en tumores malignos ano-genitales portadores de VPH, y actúan de manera cooperativa para inmortalizar las células epiteliales. A nivel molecular, la capacidad de las proteínas E6 y E7 para transformar células se relaciona en parte con su interacción con dos proteínas intracelulares, p53 y retinoblastoma (Rb), respectivamente.⁶

Papel de la proteína p53

En la célula normal, la proteína p53 es un regulador negativo del crecimiento celular, controla el tránsito del ciclo celular desde la fase G0 / G1 a la S, y también funciona como una proteína supresora de tumores al detener el crecimiento celular después del daño cromosómico y permitir a las enzimas de reparación del ADN funcionen. Tras la unión de E6 a p53, p53 se degrada en

presencia de proteína asociada a E6. Esto permite un ciclo celular no controlado, y tiene un efecto antiapoptótico, permitiendo la acumulación de mutaciones cromosómicas sin reparación del ADN. Esto conduce a la inestabilidad cromosómica en las células que contienen VPH de alto riesgo. La interacción de E6 con p53 también puede afectar la regulación y / o la degradación de la familia Src de tirosina quinasas no receptoras, que potencialmente juegan un papel en la estimulación de la actividad mitótica en las células infectadas.⁶

Papel de la proteína retinoblastoma

La proteína Rb tiene efecto en la regulación de crecimiento positivo y el crecimiento celular se detiene o induce la apoptosis celular en respuesta al daño del ADN. Una de las funciones de Rb es unir y dejar inactivo el factor de transcripción E2F. E2F controla la síntesis de ADN y la función de la ciclina y promueve la fase S del ciclo celular. E7 interactúa con la proteína Rb a través de un complejo de proteína E2F / Rb. Cuando E7 se une a la proteína Rb, se libera E2F y permite que la ciclina A promueva el ciclo celular. La interacción de E7 con Rb puede permitir que las células con ADN dañado eviten la detención del crecimiento G1 normalmente inducida por la p53 de tipo salvaje. Estos procesos permiten el crecimiento celular sin control en presencia de inestabilidad genómica que puede conducir a un cambio maligno.⁶

Infección por VIH

Además de los efectos de la inmunosupresión, que promueve la persistencia de la infección por VPH, la infección con VIH puede promover directamente la oncogénesis asociada al VPH a nivel molecular. Como ejemplo, los estudios in vitro sugieren que la proteína tat codificada por el VIH puede mejorar la expresión de las proteínas E6 y E7 del VPH. Además, la infección por VIH puede alterar la barrera epitelial de la mucosa, potenciando la capacidad de los viriones de VPH para ingresar al epitelio y establecer la infección a través de la entrada a las células epiteliales basales.⁷

CLASIFICACIONES CITOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA

Se ha descrito una clasificación de lesiones de alto y bajo grado, para designar las lesiones que tienen mayor riesgo de persistencia y progresión a cáncer invasor.

Se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, existen diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio, esto se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical.⁴

El término carcinoma *in situ* (CIS) se introdujo en 1932 para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal.

El término displasia se introdujo a fines de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el CIS. La displasia se categorizó en tres grupos: leve, moderada y severa, según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. Posteriormente, por largos años, las lesiones precancerosas cervicales se notificaron usando las categorías de displasia y CIS. Se observó que algunos casos de displasia retrocedían, algunos persistían y otros progresaban a CIS (cuadro 1). Se observó una correlación directa entre progresión y grado histológico. Estas observaciones condujeron al concepto de un solo proceso mórbido continuo en el que el epitelio normal evoluciona a lesiones epiteliales precursoras y a cáncer invasor. Sobre la base de dichas observaciones, 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 1, 2 y 3 (Richart, 1968). NIC 1 correspondía a la displasia leve, NIC 2 a la displasia moderada y NIC 3 a la displasia grave y al CIS.⁸

CUADRO 1: EVOLUCION NATURAL DE LAS LIE			
Anomalías citológicas de referencia	Regresión a la normalidad a los 24 meses	Progresión a H-LIE a los 24 meses	Progresión a cáncer invasor a los 24 meses
ASCUS	68.2%	7.1%	0.3%
L-LIE	47.4%	20.8%	0.2%
H-LIE	35%	23.4%	1.4%

Fuente: J.W. Sellors & R. Sankaranarayanan-(2003). La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes, centro internacional de investigaciones sobre cáncer.

En los años ochenta 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 1990 se propuso una terminología histopatológica basada en dos grados de la enfermedad: NIC de bajo grado, que comprendía las anomalías compatibles con atipia coilocítica y las lesiones NIC 1, y NIC de alto grado que comprendía NIC 2 y NIC 3. Se consideró que las lesiones de alto grado eran precursoras ciertas del cáncer invasor (Richart, 1990).

NIC 1 es una lesión de bajo grado. Se refiere a cambios celulares levemente atípicos en el tercio inferior del epitelio. El efecto citopático del virus del papiloma humano (VPH) (atipia coilocitótica) a menudo está presente.

NIC 2 se considera una lesión de alto grado. Se refiere a cambios celulares moderadamente atípicos confinados a los dos tercios basales del epitelio (anteriormente llamado displasia moderada) con preservación de la maduración epitelial. Como se indica a continuación, existe una considerable variabilidad en esta categoría.

NIC 3 es una lesión de alto grado. Se refiere a cambios celulares severamente atípicos que abarcan más de dos tercios del grosor epitelial e incluye lesiones de grosor completo (los términos anteriores fueron displasia grave o carcinoma in situ).⁹

En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (*EE.UU.*) convocó un seminario para proponer un nuevo esquema de presentación de los resultados de la citología cervical las recomendaciones hechas entonces y su revisión en un segundo seminario celebrado en 1991 fue denominada Sistema Bethesda (*TBS*).

La característica principal del *TBS* fue la creación del término “lesión intraepitelial escamosa” (*LIE*), con dos grados: lesiones de bajo grado (*L-LIE*) y lesiones de alto grado (*H-LIE*) *cuadro 2*. El *TBS* fue diseñado para la notificación citológica, pero sirve también para comunicar resultados histopatológicos.

El *TBS* se reevaluó y revisó en un seminario celebrado en el 2001 convocado por el Instituto Nacional del Cáncer, de los Estados Unidos.⁸

Si las células son anormales, se clasifican por categorías, o tipifican, según la gravedad del problema.

Las células que muestran cambios menores pero cuya causa se desconoce pueden tipificarse como células escamosas atípicas de importancia indeterminada (*ASC-US*) y células escamosas atípicas que no pueden excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (*ASC-H*).

Las células que muestran cambios menores claros pero que no es probable que se conviertan en cáncer pueden tipificarse como lesiones intraepiteliales de bajo grado (*LSIL*).⁸

Los cambios celulares que son más graves y tienen una mayor probabilidad de convertirse en cáncer pueden tipificarse como lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (*HSIL*) y células glandulares atípicas (*AGC*).

CUADRO 2: CORRELACIÓN ENTRE TERMINOLOGÍA			
Terminología de displasia	Terminología NIC original	Terminología NIC modificada	Sistema Bethesda Terminología LIE (1991)
Normal	Normal	Normal	Dentro de los límites normales cambios benignos infección o reparación
Atipia	Atipia coliocítica, condiloma plano, sin cambios epiteliales	NIC de bajo grado	ASCUS/AGUS L-LIE
Displasia leve	NIC 1	NIC de bajo grado	L-LIE
Displasia moderada	NIC 2	NIC de alto grado	H-LIE
Displasia grave	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma in situ	NIC 3	NIC de alto grado	H-LIE
Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor	Carcinoma invasor

Fuente: J.W. Sellors & R. Sankaranarayanan-(2003) La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes, centro internacional de investigaciones sobre

Estudios han demostrado que la mayoría de las lesiones de bajo grado son transitorias; que en la mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves. En cambio, es mucho más probable que la NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, aunque también algunas de estas persisten como tales o retroceden. El intervalo medio para que los precursores progresen a cáncer invasor va de 10 a 20 años.⁸ (cuadro 3).

CUADRO 3: PROBABILIDAD DE REGRESION, PERSISTENCIA Y PROGRESION DE NIC				
Categoría NIC	Regresión	Persistencia	Progresión a NIC 3	Progresión a carcinoma invasor
NIC 1	57%	32%	11%	1%
NIC 2	43%	35%	22%	1.5%
NIC 3	32%	56%	-	12%

Fuente: J.W. Sellors & R. Sankaranarayanan-(2003) La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes, centro internacional de investigaciones sobre

FACTORES DE RIESGO

La infección por VPH es necesaria para el desarrollo de neoplasia cervical, pero dado que la gran mayoría de las mujeres infectadas con VPH no desarrollan lesiones cervicales de alto grado o cáncer, el VPH por sí solo no es suficiente para causar estos trastornos.

La infección del tracto genital femenino con el virus del papiloma humano (VPH) generalmente se considera necesaria pero no suficiente para el desarrollo del cáncer cervical. Factores adicionales son críticos en la patogénesis de anomalías cervicales ya que solo un pequeño porcentaje de mujeres jóvenes infectadas con VPH desarrollan cáncer cervical.

Dos factores principales asociados con el desarrollo de NIC de alto grado y cáncer cervical son el subtipo de VPH y la persistencia del virus. Los factores ambientales (p. Ej., Fumar cigarrillos) y las influencias inmunológicas también parecen desempeñar un papel.⁹

Entre los factores de riesgo se encuentran: inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas sexuales, pareja sexual de alto riesgo, antecedentes de neoplasia intraepitelial escamosa vulvar o vaginal o cáncer, antecedente de enfermedades de transmisión sexual.⁹⁻¹²

Edad y persistencia

La mayoría de las infecciones cervicales por VPH son transitorias y ocurren en mujeres jóvenes. La infección persistente con subtipos oncogénicos de VPH es un factor clave en el desarrollo de lesiones cervicales de alto grado y cáncer cervical.^{9, 10}

Más del 50 por ciento de las nuevas infecciones por VPH se eliminan en 6 a 18 meses, y del 80 al 90 por ciento se habrá resuelto en dos a cinco años. Las

infecciones transitorias son particularmente comunes en mujeres jóvenes en quienes la duración promedio de una infección por VPH recién diagnosticada es de 8 a 13 meses.

La razón por la cual el VPH persiste en algunas mujeres y no en otras es poco conocida. Una infección persistente por VPH se define de forma variable como una que está presente durante al menos 6 a 12 meses. Cuanto más tiempo persista el VPH dentro del cuello uterino, mayor es el riesgo de desarrollar NIC.

La probabilidad de persistencia está relacionada con varios factores:

- Edad avanzada: el 50% de las infecciones por VPH de alto riesgo persisten en mujeres mayores de 55 años en comparación con una tasa de persistencia del 20% en mujeres menores de 25 años.
- Duración de la infección: cuanto más tiempo se haya reconocido una infección por VPH, más tardará en desaparecer.
- Subtipo de VPH oncogénico alto: los subtipos de VPH de alto riesgo oncogénico tienen más probabilidades de persistir que los tipos de oncogénico bajo.⁹

Vida sexual

La infección por VPH es endémica en individuos con experiencia sexual. El riesgo se correlaciona con el número de parejas sexuales de por vida, y con la edad de inicio de vida sexual. Al menos del 75 al 80 por ciento de las mujeres sexualmente activas habrán adquirido una infección genital por VPH a los 50 años.^{9,13}

Inmunosupresión

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

La relación entre la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la neoplasia cervical se sospechó por primera vez en 1988 cuando se observó que la prevalencia de la infección por VIH era cinco veces mayor entre las mujeres que asistían a una clínica de colposcopia que entre las que asistían a una clínica obstétrica que prestaba servicios a la misma población general. (10% frente a un 2% , respectivamente).¹⁴

El riesgo de infección por VPH y NIC aumenta con los grados crecientes de inmunosupresión (medido por recuentos de CD4 más bajos y mayor carga de ARN del VIH). Esto se ilustró en un estudio longitudinal que encontró que los

pacientes infectados por el VIH tenían más probabilidades de ser repetidamente positivos para el VPH durante un período de seis años que las mujeres sin infección por el VIH (79% contra un 48%, respectivamente) y que una prueba posterior positiva de VPH fue más común en aquellos con recuentos de CD4 menos de 200 / microL que en aquellos con recuentos de CD4 más de 200 / microL (93% frente a un 48%, respectivamente).

Además, el cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) más común en las mujeres.^{9,15}

Varios estudios han demostrado que la infección por VPH es más común entre hombres y mujeres con VIH que en aquellos sin. La infección con múltiples tipos de VPH también es más común entre las personas con VIH. En un estudio de 486 parejas sudafricanas heterosexuales seguidas durante hasta 24 meses, la nueva infección por VPH se detectó con mayor frecuencia en mujeres con VIH (57 frente 27 eventos por 1000 personas-meses) y hombres con VIH (80 frente 52 eventos por 1000 personas -meses) en comparación con las personas sin VIH. Además, la infección por VIH se asoció de forma independiente con una menor probabilidad de eliminación de la infección por VPH con el tiempo.

Otro estudio evaluó la concordancia de la infección por VPH entre 254 parejas heterosexualmente activas y el impacto de la coinfección por VIH en la prevalencia del VPH. Se hicieron las siguientes observaciones:

- La detección del VPH fue significativamente más común entre las mujeres con VIH que entre las mujeres sin VIH (68 versus 31 por ciento, respectivamente).
- De manera similar, la detección del VPH fue significativamente más común entre los hombres con VIH que entre los hombres sin VIH (72 versus 43 por ciento, respectivamente).
- La coinfección por VIH en una pareja tuvo un impacto significativo en la prevalencia de la infección por VPH en la otra pareja. Por ejemplo, las parejas masculinas no infectadas por el VIH de mujeres con VIH tuvieron una mayor prevalencia de VPH que las parejas masculinas no infectadas por el VIH de las mujeres sin VIH (58% frente al 32%, respectivamente).

- La concordancia de los mismos genotipos de VPH se encontró más comúnmente entre las parejas cuando uno o ambos compañeros tenían VIH, en comparación con las parejas sin VIH.¹
- Las mujeres infectadas por el VIH corren el riesgo de sufrir un deterioro del sistema inmunitario. La inmunosupresión es un factor de riesgo importante para el desarrollo de NIC, probablemente porque la respuesta debilitada del sistema inmune permite que persista el VPH. La contribución del estado inmune deteriorado de estas mujeres a la patogénesis de las anomalías cervicales está respaldada por las siguientes observaciones:
 - Las mujeres con bajos recuentos de células CD4 + (p. Ej., Recuento de CD4 <200 / microL versus > 500 / microL) tienen la mayor prevalencia de infección por VPH
 - Las mujeres con bajos recuentos de células CD4 + suelen albergar tipos de VPH de alto riesgo
 - Las mujeres con bajos recuentos de células CD4 + tienen un alto riesgo de persistencia de la infección cervical por VPH. Algunos datos sugieren que es probable que la infección por VPH vuelva a aparecer después de una fase latente en mujeres infectadas por el VIH, lo que rara vez se observa en otras mujeres.^{14,16}

Tabaquismo

El tabaquismo y la infección por VPH tienen efectos sinérgicos en el desarrollo de NIC y cáncer cervical. En Mujeres con VPH positivo, aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino en los fumadores hasta de dos a cuatro veces mayor que el de los no fumadores.

Los productos de degradación del humo del cigarrillo, como la nicotina, la cotinina y la nitrosamina cetona derivada de la nicotina (NNK) (es decir, 4-[metilnitrosamino] -1- [3-piridil] -1-butanona), se concentran en el moco cervical, donde pueden inducir anomalías celulares en el epitelio cervical y disminuir la inmunidad local. La inmunidad del huésped deteriorada puede permitir la persistencia del virus oncogénico.^{11,12}

Virus del Herpes Simple y Clamidia

La infección con clamidia, el virus del herpes simple u otras infecciones de transmisión sexual pueden ser un marcador sustituto de exposición al VPH en lugar de un factor causal en sí mismo.¹⁷

Los anticonceptivos orales - El uso prolongado de anticonceptivos orales ha sido implicado como cofactor que incrementa el riesgo de carcinoma de cuello uterino en las mujeres que son VPH-positivo.¹¹

DETECCIÓN

Las pruebas pueden detectar precursores y enfermedades en etapa temprana para ambos tipos de cáncer cervical: carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma. El tratamiento de precursores y enfermedades en etapa temprana puede prevenir el desarrollo de cáncer cervical invasivo y reducir la mortalidad por cáncer cervical.

La detección se realiza mediante citología cervical (prueba de Papanicolaou) o una prueba del virus del papiloma humano (VPH), o una combinación de las dos pruebas.^{1,18}

La detección del VPH se ve facilitada por los recientes avances en biología molecular. Las pruebas de VPH se utilizan cada vez más en el tratamiento clínico de los pacientes. Las pruebas de VPH se dividen en tres categorías principales:

- **Prueba de ADN del VPH:** la prueba de ADN del VPH fue el primer enfoque desarrollado para las pruebas clínicas de rutina. Muchos estudios mostraron que la adición de pruebas de ADN del VPH a la citología cervical mejoró la sensibilidad para la detección de precursores de cáncer cervical, como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 2 y 3. Sin embargo, la especificidad también disminuyó, lo que resultó en la posible derivación innecesaria de mujeres para colposcopia.
- **Pruebas de ácido ribonucleico (ARN) del VPH:** las pruebas de ARN del VPH, que buscan la expresión de ARN E6 y / o E7, se pueden realizar con la expectativa de que la expresión activa del oncogén del VPH proporcionaría una sensibilidad equivalente y una mejor especificidad que las pruebas de ADN del VPH. Las pruebas basadas en ARN han recibido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados

Unidos (FDA) para la prueba de VPH cervical, ya que mejora significativamente la especificidad de la detección de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y superior (NIC2 +), disminuyendo así el número de VPH "falso positivo" pruebas en comparación con las pruebas de ADN del VPH. ⁵

Durante el examen del espéculo se obtienen muestras de células para citología cervical y pruebas de VPH. Con ciertos tipos de pruebas de Papanicolaou, se puede usar la misma muestra para ambas pruebas; alternativamente, se pueden obtener muestras separadas.

Muestras para citología: existen dos métodos para preparar una muestra para citología cervical: la prueba de Papanicolaou convencional y la preparación de capa fina a base de líquido.¹⁸

Una ventaja de algunos sistemas basados en líquidos es la capacidad de usar una sola muestra para citología y pruebas de VPH. Con los frotis convencionales, se debe obtener una muestra de prueba de VPH por separado. Intervalo entre pruebas de Papanicolaou: una prueba de Papanicolaou puede repetirse después de un breve intervalo si la muestra no es satisfactoria o en el momento de la colposcopia. Un breve intervalo entre las pruebas de Papanicolaou (15 a 30 días) no parece afectar la sensibilidad para la detección de neoplasia cervical.^{18,19}

Las recomendaciones de detección para las mujeres que tienen un riesgo promedio de cáncer cervical se aplican a las mujeres que son asintomáticas, inmunocompetentes y tuvieron una evaluación adecuada a partir de los 21 años con resultados que fueron normales.

Sin embargo, las mujeres con mayor riesgo debido a un historial de resultados de detecciones anormales anteriores o inmunosupresión pueden necesitar pruebas más frecuentes, en función de sus resultados y tratamiento anteriores.

Las mujeres con VIH tienen más probabilidades de tener una infección persistente por VPH y mayores tasas de displasia cervical de alto grado, y tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical. ²⁰

La NIC es común en mujeres infectadas por el VIH porque:

- Tanto el VIH como el VPH se transmite sexualmente.

- Las mujeres infectadas por el VIH tienen más probabilidades de tener una infección persistente por VPH.
- La infección persistente con uno o más subtipos oncogénicos de VPH es un factor importante en la patogénesis de la enfermedad cervical pre-maligna y maligna.

A pesar de los avances en el tratamiento de pacientes con infección por VIH, la detección del cáncer de cuello uterino sigue requiriendo atención. Un estudio informó que, desafortunadamente, hasta un cuarto de las mujeres infectadas por el VIH no se hacen una prueba de Papanicolaou anual a pesar de ver a un médico de atención primaria durante ese período de tiempo, lo que subraya la necesidad de un énfasis continuo en la detección del cáncer de cuello uterino en esta población.²¹

Para las células escamosas atípicas de citología de significación indeterminada (*ASC-US*) - Si la prueba refleja de VPH es positiva, se debe realizar una colposcopia. Si la prueba de VPH no está disponible o no se realiza, repita la citología en 6 a 12 meses. Para cualquier resultado igual o más grave que el *ASC-US* en citología repetida, se debe realizar una colposcopia.

Para la lesión epitelial escamosa de bajo grado (*LSIL*) o más grave (incluidas las células escamosas atípicas: no puede excluir la lesión intraepitelial escamosa de alto grado [*ASC-H*], la lesión intraepitelial escamosa de alto grado [*HSIL*] o las células glandulares atípicas [*AGC*]) - Se debe realizar una colposcopia.²¹

Seguimiento de resultados normales: para las mujeres con dos exámenes citológicos normales consecutivos, recomendamos que el seguimiento anual incluya una inspección visual exhaustiva del ano, la vulva y la vagina, así como el cuello uterino.²¹

PREVENCIÓN

La prevención primaria - El enfoque principal para la prevención de NIC es la vacunación contra la infección por el virus del papiloma humano oncogénicos (VPH).

Prevención secundaria: la prevención secundaria está dirigida al cáncer de cuello uterino en lugar de a la NIC misma. Para las mujeres con NIC, se

utilizan controles y tratamientos adecuados para prevenir la progresión a enfermedad maligna.⁹

TRATAMIENTO

Las mujeres con CIN de bajo grado tienen un bajo potencial de desarrollar malignidad cervical, mientras que aquellas con lesiones de alto grado tienen un mayor riesgo de progresión a malignidad. En el tratamiento de las mujeres con NIC, el objetivo es prevenir la posible progresión a cáncer invasivo y evitar el tratamiento excesivo de las lesiones que probablemente retrocedan.^{22,23}

Los pilares del tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC) son la escisión y la ablación de la zona de transformación del cuello uterino (un área anatómica que contiene la transición del epitelio escamoso del ectocérvix al epitelio glandular del endocérvix). La histerectomía es una opción para las mujeres que reciben un tratamiento incompleto con escisión o ablación o que tienen NIC recurrente.

Escisión cervical versus ablación: la ablación rara vez se realiza en los Estados Unidos porque tiene pocas ventajas en comparación con el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (*LEEP*). Los procedimientos de escisión proporcionan una muestra de diagnóstico, lo cual es una ventaja significativa.²²

Dado que las lesiones escamosas generalmente surgen en la zona de transformación, el procedimiento generalmente permite al patólogo estudiar una lesión intraepitelial o invasiva superficialmente en su totalidad. Sin embargo, la conización no siempre elimina toda la zona de transformación o lesión. Es menos probable que la escisión se complete en ciertas situaciones, como el embarazo, o cuando la zona de transformación es grande o alta en el canal endocervical, o cuando la lesión se extiende hacia los orificios vaginales o muy profundo en el estroma cervical.^{23,24}

EXCISION CERVICAL

El objetivo de la biopsia en cono es eliminar toda la zona de transformación. Una extirpación demasiado pequeña puede provocar una eliminación inadecuada de la lesión, mientras que una extirpación demasiado grande puede provocar complicaciones inmediatas y tardías. El tamaño y la

forma de la biopsia en cono deben adaptarse a la situación individual y basarse en una colposcopia preoperatoria cuidadosa y un buen juicio quirúrgico. La colposcopia en la sala de operaciones justo antes de la biopsia en cono no siempre es práctica, pero puede ser útil en muchas situaciones.

Si la zona de transformación y la lesión están en el canal endocervical y el exocervix parece normal, la biopsia en cono puede hacerse más estrecha para preservar el tejido ectocervical normal, pero debe extenderse bien hacia arriba a lo largo del canal endocervical. En comparación, si la zona de lesión y zona de transformación se limita en gran medida al ectocervix y el canal endocervical parece estar libre de enfermedad, entonces el cono se toma lo suficientemente ancho como para despejar la zona de transformación con una resección mínima del canal endocervical. (FIGURA 1)^{22,24}

Elegir la forma de conización cervical (cuello uterino) según la configuración de la lesión

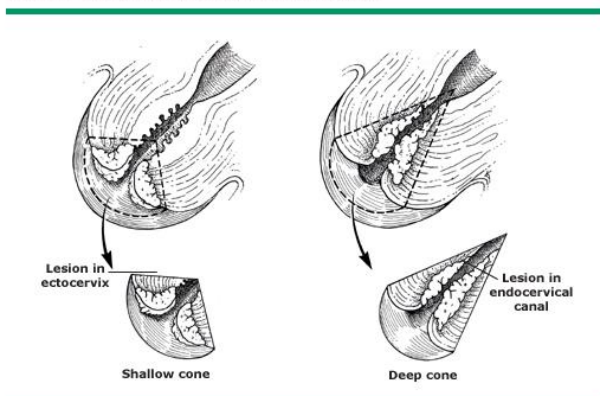


FIGURA 1. Fuente artículo del Dr. Mitchel S. HoffmanWilliam Neoplasia intraepitelial cervical: procedimientos para la conización cervical, Up To Date del 2018

Conización de cuchillo frío: la conización de cuchillo frío se realiza con un bisturí, casi siempre bajo anestesia general o regional.

Se puede realizar un examen colposcópico, y algunos cirujanos usan Lugol o una solución de ácido acético del 3 al 5 por ciento para ayudar a demarcar los límites externos de la zona de transformación. Estos procedimientos ayudan al cirujano a decidir el tamaño y la configuración del cono. Los conos más profundos (2 cm o más) son necesarios en mujeres posmenopáusicas sometidas a conización porque la unión escamo-columnar tiende a moverse al canal endocervical.

El labio anterior del cuello uterino se sujeta con un tenáculo de diente único bien fuera de la zona de transformación, para no interferir con la

escisión. Si el espacio lo permite, un tenáculo colocado en el labio cervical posterior también es útil. En mujeres con un cuello uterino de forma anormal (p. Ej., Cuello uterino de "boca de pez"), es posible que la muestra deba extraerse en pedazos. El tenáculo se mueve de un lugar a otro para facilitar esto.

Se utiliza un bisturí de mango largo con una cuchilla n. ° 11 para hacer una incisión circunferencial lateral al límite exterior de la zona de transformación. (FIGURA 2 Y 3)

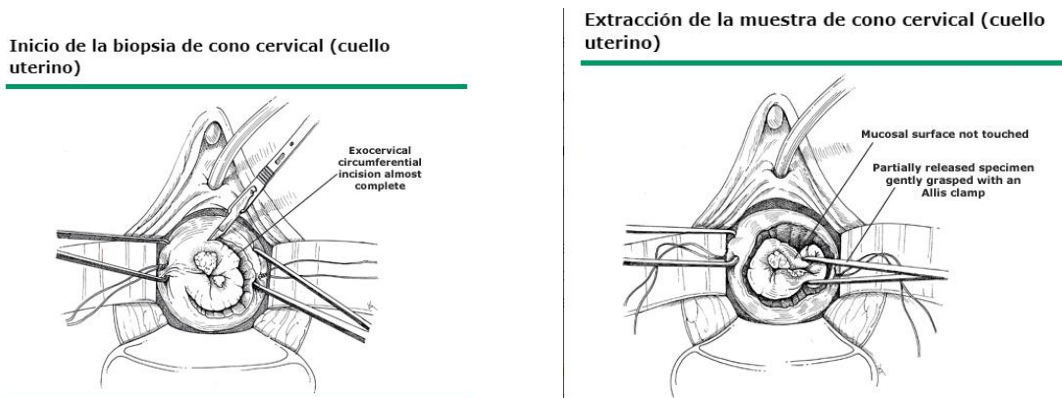


FIGURA 2 Y 3. Fuente artículo del Dr. Mitchel S.

HoffmanWilliam Neoplasia intraepitelial cervical: procedimientos para la conización cervical, Up To Date del 2018

Una medida hemostática es colocar firmemente en el cuello uterino un tampón o una gasa enrollada empapada en una solución de subsulfato férrico ; el paciente puede retirar el paquete tirando de la cuerda en 12 a 24 horas.

Conización Laser - El cono de láser es un procedimiento quirúrgico más exigente que la conización con bisturí frío y requiere una cierta cantidad de experiencia, tanto con biopsia de cono y con cirugía láser del tracto genital inferior. La mayoría de las conizaciones con láser se realizan en el quirófano bajo anestesia general o regional.

Los espéculos y tenáculos deben ser negros para evitar el reflejo del rayo láser; Los espéculos ponderados y Graves están disponibles con una conexión incorporada para succión.

Bajo visión directa con el colposcopio, se marca un margen alrededor del límite exterior de la zona de transformación haciendo una serie de puntos con el láser de dióxido de carbono, establecido en energía intermitente. El diámetro de la porción ectocervical del cono debe mantenerse bastante grande debido a la contracción de la muestra, que no ocurre con un cono de cuchillo frío. La

densidad de potencia recomendada utilizada para la conización por láser generalmente está en el rango de 1000 a 1500 vatios / cm².

El procedimiento de escisión electroquirúrgica - El procedimiento de escisión electroquirúrgica (*LEEP*), también llamado escisión con asa grande de la zona de transformación (*LLETZ*), utiliza un alambre muy fino en la forma de un bucle y generadores electroquirúrgicos que permiten la mezcla precisa y selectiva. El cuello uterino se evalúa con el colposcopio. El tamaño de bucle apropiado se selecciona en función del diámetro de la lesión.

El generador electroquirúrgico se establece en 30 a 40 vatios en la mezcla.

Se debe permitir que el asa se deslice a través del cuello uterino de un lado a otro, permitiendo que la corriente de corte divida el tejido.

Si la evaluación preoperatoria mostró que la lesión se extiende hacia el canal endocervical más allá del alcance del asa (es decir, 5 mm), se puede extirpar tejido adicional de esta área con un asa rectangular de menor diámetro. Se puede realizar una reevaluación colposcópica para determinar la adecuación de la escisión. También es aconsejable aplicar pasta de subsulfato férrico al lecho cónico.²⁴

TECNICAS ABLATIVAS

Para la terapia ablativa no se debe sospechar enfermedad invasiva ni enfermedad endocervical significativa. Para satisfacer estos criterios, el paciente debe haber tenido todo lo siguiente:

- Colposcopia satisfactoria (visualización de la unión escamocolumnar cervical completa).
- Biopsia que confirma la presencia de NIC; La citología anormal por sí sola no es suficiente.
- Curetaje endocervical (ECC) que es negativo o NIC 1. ECC no se puede clasificar ni contener NIC 2,3.
- Citología e histología que se corresponden entre sí (p. Ej., Histología NIC 1 precedida por citologías que probablemente estén asociadas con una lesión de bajo grado: célula escamosa atípica de significado desconocido, la célula escamosa atípica no puede excluir la lesión intraepitelial

escamosa de alto grado o la lesión intraepitelial escamosa de alto grado, o grado de lesión intraepitelial escamosa).²²

Aunque no hay datos con respecto a estas poblaciones, la terapia ablativa debe evitarse en mujeres embarazadas debido al riesgo potencial de complicaciones obstétricas, y en aquellas que tienen antecedentes de un procedimiento cervical ablativo o escisional previo o que no cumplen con el seguimiento, debido a la preocupación por un diagnóstico perdido de cáncer de cuello uterino.²⁵

La crioterapia y la ablación con láser son los métodos más utilizados para la ablación cervical.

La NIC puede extenderse a las criptas glandulares, por lo tanto, la profundidad de la ablación cervical debe ser de al menos 4,8 mm para todas las técnicas. Esto tratará adecuadamente más del 99 por ciento de las lesiones.

Crioterapia: la crioterapia utiliza un gas refrigerante (dióxido de carbono u óxido nitroso) para enfriar el ectocérvix con una crisonda de metal. El ectocérvix debe enfriarse a -20 ° C para provocar la cristalización del agua intracelular y destruir la lesión. Esto se puede lograr formando una bola de hielo en el tejido cervical que esté al menos a 5 mm de la punta de la sonda.

Las criosondas son planas o en forma de cono y varían en diámetro (19 o 25 mm). No está claro si la forma de la crisonda influye en la eficacia del tratamiento.

Cristalización de tejidos inducida por el óxido nitroso parece penetrar más profundamente en el estroma cervical de CO 2.

En un gran metanálisis de ensayos aleatorios, el uso de dos ciclos de congelación / descongelación fue más efectivo que un ciclo (las tasas de enfermedad residual a los 27 meses de seguimiento fueron del 6 frente al 16 por ciento).^{25,26}

Láser de CO2: la cirugía con láser solo debe ser realizada por médicos con capacitación especializada. El láser se dirige a la lesión cervical bajo guía colposcópica. El agua en el tejido absorbe la energía del láser, que destruye el tejido por vaporización. Para ser efectiva, la lesión se ablaiona típicamente a una profundidad de 5 mm en el ectocérvix y de 8 a 9 mm alrededor del endocérvix.

Visualice el cuello uterino con un colposcopio. El uso de un láser de CO 2 con una densidad de potencia de 600 a 1200 vatios / cm 2 es adecuado para la vaporización. Por ejemplo, con un tamaño de punto de 2 mm, configurar el láser a 35 vatios producirá una densidad de potencia de 875 vatios / cm 2. En general, la obtención de la hemostasia requiere un tamaño de punto de 5 mm o más.²⁵

Coagulación en frío: a pesar del término "coagulación en frío", este método utiliza calor para extirpar el estroma cervical. El término coagulación "en frío" se usa porque se usan temperaturas más bajas en comparación con la ablación con diatermia por electrocoagulación. Similar a la crioterapia, se usa una sonda (termosonido) para conducir calor al cuello uterino. Las temperaturas de la sonda varían de 50 a 120 ° C. La profundidad de penetración en el estroma cervical depende de la temperatura de la sonda y la duración de la aplicación de la sonda.

Diatermia: el término diatermia significa "calor inducido eléctricamente". Esta técnica utiliza una aguja que está unida a un generador electroquirúrgico (dispositivo de cauterización) para destruir el tejido cervical.

- Técnica: la aguja de diatermia se introduce y sale del cuello uterino varias veces para extirpar la zona de transformación; Se puede utilizar una espátula para eliminar el tejido desecado. Se ha descrito una configuración de 30 a 35 vatios, pero no parece haber un consenso sobre la corriente óptima. El espéculo no debe tocar la aguja de diatermia.²⁵

SEGUIMIENTO

NIC 1 precedido por anomalías menores: las guías de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical de 2012 usan el término "anomalías menores" para referirse a las células escamosas atípicas de citología indeterminada (*ASC-US*), citología de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (*LSIL*), Infección por VPH 16 o 18 (detectada con genotipo de VPH) o infección persistente por VPH.

Cuando el NIC 1 está precedido por anomalías menores, se recomienda la observación inicialmente. Los estudios han informado que solo del 4 al 13 % de las mujeres con NIC 1 precedidas por citología de bajo grado serán diagnosticadas con NIC 2,3 dentro de los 6 a 24 meses de

seguimiento. Ningún estudio ha reportado cáncer cervical invasivo en esta población de pacientes dentro de este período de seguimiento.

Las mujeres de 25 años o más: con NIC 1 (o sin lesión en la biopsia) precedidas por anomalías menores se manejan de la siguiente manera:

- VPH / citología cotesting debe realizarse en 12 meses.
- Si los resultados de la prueba revelaron tanto la citología normal como el VPH negativo, las pruebas de detección de cáncer cervical apropiadas para la edad deben repetirse en tres años
- Si los resultados de cotesting son citología anormal (*ASC-US* o una anomalía más grave) o VPH positivo, se debe realizar una colposcopia.
- Si no se encuentra una lesión en la colposcopia, el paciente debe tener una prueba a los 12 meses. Si el resultado de la prueba conjunta es negativo para el VPH y la citología negativa, la prueba conjunta debe repetirse después de 3 años adicionales. Si todas las pruebas siguen siendo negativas, se puede reanudar el examen de rutina.

Si se encuentra NIC 1 y persiste durante al menos dos años, el paciente debe ser seguido o tratado con ablación cervical o un procedimiento de escisión de diagnóstico. Se prefiere la escisión en las siguientes circunstancias: colposcopia inadecuada, muestreo endocervical positivo o tratamiento previo para NIC.

La observación con VPH / citología cotesting parece ser superior al seguimiento con citología o pruebas de VPH solo.

Mujeres de 21 a 24 años: las mujeres de 21 a 24 años con NIC 1 (o sin lesión en la biopsia) precedidas por *ASC-US* o *LSIL* se manejan de la siguiente manera:

- La citología debe repetirse en 12 meses.
- Si el resultado es negativo, *ASC-US* o *LSIL*, la citología debe repetirse nuevamente en 12 meses. Si la citología es nuevamente negativa, el paciente puede reanudar la detección de rutina. Si se encuentra una anomalía citológica en el seguimiento de 24 meses, se debe realizar una colposcopia.
- Si los resultados de la citología repetida son células escamosas atípicas, no se puede excluir la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (*ASC-H*) en el seguimiento de 12 meses, se debe realizar una colposcopia.

Las recomendaciones para el tratamiento de la NIC difieren para las mujeres de 21 a 24 años de las de las mujeres de 25 años en adelante porque el riesgo de

cáncer cervical es bajo en las mujeres más jóvenes. Aunque la tasa de infección por VPH es alta en poblaciones de pacientes más jóvenes, la infección y las lesiones intraepiteliales cervicales asociadas a menudo regresan espontáneamente.

NIC 1 precedido por *ASC-H* o *HSIL* - NIC 1 precedido por *ASC-H* o *HSIL* se asocia con un mayor riesgo de enfermedad posterior de alto grado en comparación con NIC 1 precedido por lesiones de bajo grado (por ejemplo, *ASC-US*, *LSIL*). En un estudio, las mujeres con NIC 1 precedidas por *ASC-H* o *HSIL* tenían un riesgo de cinco años de progresar a NIC 3+ de 16 y 24%, respectivamente, en comparación con el 10% para aquellas con citología de grado inferior, *ASC-US* o *LSIL*.

Mujeres de 25 años de edad y mayores: las mujeres de ≥ 25 años con NIC 1 (o sin lesión en la biopsia) precedidas por *ASC-H* o *HSIL* se manejan de una de tres maneras:

- Observación con pruebas de detección de VPH / citología a los 12 y 24 meses: si la prueba de detección es negativa en ambas visitas, las pruebas de detección de cáncer de cuello uterino apropiadas para la edad deben repetirse en tres años. Si los resultados de cotesting son positivos para el VPH o si hay alguna anomalía citológica presente (excepto *HSIL*), se debe realizar una colposcopia. Si la citología muestra *HSIL*, se debe realizar un procedimiento de escisión de diagnóstico.

Cuando la citología cervical con *ASC-H* o *HSIL* es seguida por un diagnóstico histológico de NIC 1, existe la preocupación de que la colposcopia y la biopsia hayan omitido una lesión subyacente de alto grado. Por esa razón, tradicionalmente se ha recomendado un procedimiento de diagnóstico por escisión.

Mujeres de 21 a 24 años: las mujeres de 21 a 24 años con NIC 1 precedido por *ASC-H* o *HSIL* se gestionan de la siguiente manera:

- Observación con citología y colposcopia realizada cada seis meses por hasta dos años, y:

- Las mujeres con dos resultados de citología negativos consecutivos y sin anomalía colposcópica de alto grado (esto se refiere a la apariencia colposcópica con un legrado endocervical sin confirmación con una biopsia) pueden reanudar la detección de rutina.

- Las mujeres con HSIL en citología o lesión colposcópica de alto grado que persiste durante un año deben hacerse una biopsia dirigida colposcópicamente. Si NIC 2,3 está presente, se debe administrar según corresponda. Si no hay NIC 2,3, la observación con citología y colposcopia debe continuar.
- Las mujeres con HSIL en citología que persiste durante 24 meses en ausencia de un hallazgo histológico de NIC 2,3 deben someterse a un procedimiento de escisión de diagnóstico.²⁶

Las mujeres con NIC 2,3, con la excepción de las mujeres embarazadas y las mujeres "jóvenes, se manejan de la siguiente manera:

- Si la colposcopia fue adecuada (la unión escamocolumnar completa es visible circunferencialmente alrededor del orificio cervical externo), entonces se puede realizar la escisión o ablación de la zona de transformación cervical.
- Si la colposcopia fue inadecuada, el NIC 2,3 es recurrente o el muestreo endocervical muestra NIC 2,3 o CIN sin clasificar, entonces se debe realizar un procedimiento de escisión.

La importancia de un procedimiento escisional para mujeres con una colposcopia inadecuada se ilustró en estudios que encontraron que hasta el 7 por ciento de las mujeres con NIC 2,3 y un examen colposcópico inadecuado tenían cáncer cervical invasivo oculto.

La NIC de alto grado tiene una probabilidad ligeramente mayor de retroceder en mujeres jóvenes que en mujeres mayores y es menos probable que progrese a cáncer.

El enfoque para el manejo de mujeres "jóvenes" con NIC 2,3 es el siguiente

- Si la colposcopia es inadecuada, se prefiere el tratamiento.
- Si la colposcopia es adecuada, la observación o el tratamiento son aceptables. Si la histología es NIC 3, se prefiere el tratamiento. Si la histología es NIC 2, se prefiere la observación ya que este diagnóstico está asociado con la variabilidad interobservador y puede representar una anomalía menos severa.

La observación incluye citología y colposcopia cada 6 meses durante 12 meses.

- Si la citología y la colposcopia son negativas para dos visitas, el VPH y la prueba de citología deben realizarse un año después. Si la ejecución de

la cotización es negativa, se debe realizar en tres años. La colposcopia se debe realizar si la cuna de dos o cinco años es anormal.

- Si la apariencia colposcópica de la lesión empeora o si la citología de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado o una lesión colposcópica de alto grado persiste durante un año, se recomienda repetir la biopsia.

VACUNAS DISPONIBLES

Se han desarrollado clínicamente tres vacunas diferentes, que varían en la cantidad de tipos de VPH que contienen y se dirigen, aunque no todas están disponibles en todos los lugares:

- La vacuna cuadrivalente contra el VPH (Gardasil) se dirige a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.
- La vacuna 9-valent (Gardasil 9) se dirige a los mismos tipos de VPH que la vacuna cuadrivalente (6, 11, 16 y 18), así como a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58.
- La vacuna bivalente (Cervarix) se dirige a los tipos de VPH 16 y 18.^{27,28}

ADMINISTRACIÓN

Indicaciones y rango de edad: de acuerdo con el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*ACIP*) la vacunación de rutina contra el VPH para todas las mujeres y los hombres en los siguientes rangos de edad:

- Se recomienda la vacunación de rutina contra el VPH a los 11 a 12 años. Se puede administrar a partir de los 9 años de edad.
- Para adolescentes y adultos de 13 a 26 años que no hayan sido vacunados previamente o que no hayan completado la serie de vacunas, se recomienda la vacunación de recuperación.
- Para los adultos mayores de 27 años, no se recomienda la vacunación de recuperación de manera rutinaria; el ACIP señala que la decisión de vacunar a las personas en este grupo de edad debe hacerse de manera individual. Los estudios han sugerido que la vacuna contra el VPH es inmunogénica, eficaz y segura en mujeres mayores de 25 años.²⁵

Programa de vacunación

- Individuos que inician la serie de vacunas antes de los 15 años de edad: se deben administrar dos dosis de la vacuna contra el VPH a los 0 y a los 6 a 12 meses.

- Si la segunda dosis se administró menos de cinco meses después de la primera, la dosis debe repetirse un mínimo de 12 semanas después de la segunda dosis y un mínimo de cinco meses después de la primera.
- Individuos que inician la serie de vacunas a los 15 años de edad o más: se deben administrar tres dosis de la vacuna contra el VPH a los 0, 1 a 2 (generalmente 2) y 6 meses.
- Los intervalos mínimos entre las dos primeras dosis son cuatro semanas, entre la segunda y la tercera dosis son 12 semanas, y entre la primera y la tercera dosis son cinco meses. Si se administró una dosis en un intervalo más cortó, debe repetirse una vez que el intervalo mínimo recomendado desde que la dosis más reciente haya pasado.
- Pacientes inmunocomprometidos: se deben administrar tres dosis de la vacuna contra el VPH a los 0, 1 a 2 y 6 meses, independientemente de la edad.²⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial y a nivel Latinoamérica.

En México sigue siendo un grave problema de salud pública y constituye un reto enorme para el sistema de salud. De acuerdo con cifras del GLOBOCAN en el 2018 fue el tercer lugar en incidencia de cánceres en mujeres, México es el país con la mortalidad más alta por cáncer de cuello uterino dentro de los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE), por lo cual surge la necesidad de una detección temprana.

De acuerdo con estadísticas del 2018 del Instituto de Salud del Estado de México (ISEM) el cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte en el país, mientras que, en la entidad mexiquense, se posiciona en el segundo lugar en mujeres de entre 25 y 64 años de edad.

Es bien conocido que el CaCu es precedido por lesiones pre malignas como, lesiones Intraepiteliales de Alto Grado (LIEAG), las cuales pueden ser detectadas y tratadas a tiempo para evitar su progresión y desarrollo del mismo. De acuerdo a la bibliografía revisada existen factores de riesgo los cuales pueden predisponer al desarrollo de estas lesiones.

Lo anterior subraya la necesidad de investigar en nuestra población la presencia de estas lesiones para su control y tratamiento, evitando así la progresión y con esto disminuir la incidencia y mortalidad de CaCu invasor. Con todo lo anterior nos surge la inquietud de saber la frecuencia de estas lesiones en nuestra clínica de displasias.

De este modo surgió la siguiente pregunta de investigación:

“¿CUAL ES LA FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE ALTO Y BAJO GRADO EN PACIENTES ATENDIDAS EN CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL GENERAL DR. NICOLAS SAN JUAN DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2019? ”

JUSTIFICACIONES

CIENTÍFICA

Poder Identificar la población de mayor riesgo, para desarrollar dichas lesiones y su evolución a cáncer invasor y así poder realizar una detección y tratamiento oportuno.

ACADÉMICA

Realizar la titulación en la especialidad de Ginecología Y Obstetricia.

ECONÓMICA

Una vez que el proyecto de investigación este, se podrá hacer énfasis en una detección temprana de lesiones pre invasoras en los grupos con mayor riesgo, disminuyendo así los gastos hospitalarios causados por pacientes con CaCu.

EPIDEMIOLÓGICA

Promover la detección oportuna de este tipo de lesiones, para evitar su progresión a CaCu invasor, considerando el alto rendimiento diagnóstico de citología vaginal y colposcopia para la detección de LIEAG y LIEBG disminuyendo así la incidencia de CaCu.

OBJETIVOS:

General:

Identificar la frecuencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto (LIEAG) y bajo grado (LIEBG) en pacientes atendidas en clínica de displasias del Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

Específicos:

Identificar el grupo de edad con mayor frecuencia de LIEAG Y LIEBG

Identificar el resultado histopatológico definitivo.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

1.- Tipo de Estudio:

Observacional, retrospectivo y transversal.

2.- Diseño de Estudio:

Descriptivo

Metodología de Estudio.

Se revisaron expedientes de pacientes que acudieron a consulta de Clínica de displasias en el periodo de tiempo de enero a diciembre del 2019, posteriormente se seleccionaron los expedientes de pacientes que se encuentren en el rango de edad entre 15 años y 60 años con diagnóstico de LIEBG Y LIEAG.

3. Operacionalización de variables:

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ANALISIS ESTADISTICO
Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado	Se refiere a cambios que se encuentran células levemente anormales en la superficie del cuello uterino así como cambios colposcópicos, puntilleo fino, mosaico fino, acetoblanco tenue.	Se verificará el diagnostico en el reporte histopatológico de biopsia en el expediente clínico.	Dicotómica nominal 0.- ausente 1.- presente	Frecuencia y porcentajes
Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado	Se refiere a cambios moderados a severos en las células del cuello uterino o citología vaginal así como cambios coloposcópicos, puntilleo grueso, epitelio acetoblanco denso, mosaico grueso y vasos atípicos.	Se verificará el diagnostico en el reporte histopatológico de biopsia en el expediente clínico.	Dicotómica nominal 0.- ausente 1.- presente	Frecuencia y Porcentajes
Diagnostico histopatológico	Estudio macroscópico y microscópico de las alteraciones en los tejidos y órganos extirpados.	Se verificará el diagnostico histopatológico por cono, dirigido a cada una de las pacientes rescatado en el expediente.	Categoría 0.-Sin lesión 1.-NIC 1 2.-NIC 2 3.-NIC 3 4.-CaCu in situ	Frecuencias y porcentajes
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Se verificará la edad en el expediente.	Cuantitativa 0.-15 a 29 1.- 30 a 44 2.- 45 a 60	Frecuencias y porcentajes

4. Universo de trabajo y muestra

Se incluyeron todos los expedientes que cumplan con los criterios de selección durante el periodo de tiempo del estudio.

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

a. Criterios de inclusión

Todos los expedientes de pacientes entre 15 y 60 años de edad, atendidas en la clínica de displasias de enero a diciembre del 2019.

b. Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes con diagnóstico y tratamiento previo de LIEBG y LIEAG.

Expedientes de pacientes con diagnóstico previo de CaCu.

c. Criterio de eliminación

Expedientes con información incompleta.

7. Instrumento de Investigación.

El instrumento de investigación fueron los expedientes de las pacientes atendidas en clínica de displasias con detección de LIEBG y LIEAG.

Haciendo una hoja de trabajo con rubros ya establecidos.

8. Desarrollo Del Proyecto.

Previa autorización del protocolo de investigación por el Comité de Enseñanza, Investigación y Ética del Hospital General “Dr. Nicolás San Juan”, así como cumplimiento de los criterios de selección, se procedió a revisión de expedientes de pacientes que acudieron a clínica de displasias en el periodo de tiempo establecido, se procedió a contar los expedientes con LIEBG, LIEAG, sin lesiones, para la recolección de datos y análisis estadístico. La recolección de datos fue realizada por el tesista. Los resultados se presentan en cuadros y gráficas.

9. Límite de Tiempo y Espacio.

El desarrollo del presente estudio se llevó a cabo en el mes de marzo a junio del 2020, se tomaron expedientes clínicos de pacientes atendidas en clínica de displasias del Hospital General Toluca “Dr. Nicolás San Juan.”

10. Diseño de Análisis estadístico.

Se analizó la frecuencia y porcentaje de lesiones en cada uno de los grupos y se representaran los datos en cuadros y gráficas.

IMPLICACIONES ÉTICAS.

El presente trabajo de investigación será sin riesgo conforme a la Sección III, Artículo 17, Capítulo I, Título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia para Investigación de la Salud, actualmente vigente en nuestro país.

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Al tratarse de una investigación tipo observacional se resguardarán los datos sobre expedientes clínicos toda la información se realizará con carácter confidencial y anónimo.

RESULTADOS

Los resultados a continuación están presentados en frecuencias, porcentajes media y desviación estándar.

Tabla 1. Características de edad de pacientes estudiadas.

	Edad
Media	38
Desviación estándar	9.5

Fuente expedientes clínicos

Las pacientes incluidas en el estudio tuvieron un mínimo de edad de 22 años y un máximo de 60 años.

En promedio nuestra población pertenecía a la cuarta década de la vida.

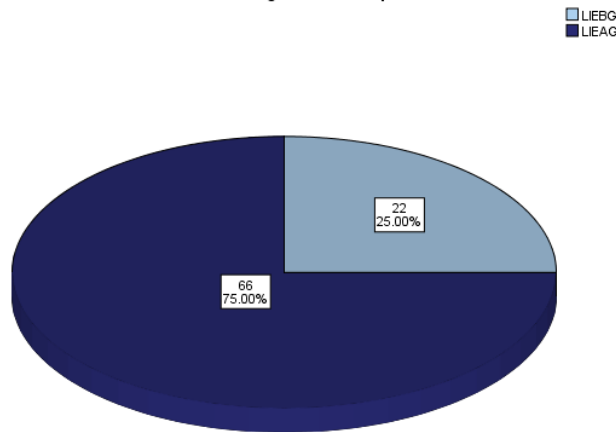
Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de presentación de las lesiones

		Frecuencia	Porcentaje%
	LIEBG	22	25
	LIEAG	66	75
	Total	88	100

Fuente expedientes clínicos

De las 88 pacientes incluidas en el estudio, 22 pacientes presentaron lesión intraepitelial de bajo grado y 66 pacientes lesión intraepitelial de alto grado, representando un 25% y 75%, respectivamente la cual se plasma en la siguiente grafica circular.

GRAFICA 2. Frecuencia y porcentaje de presentación de las lesiones



Fuente tabla 2

Se realizó el estudio del diagnóstico histopatológico definitivo, y al mismo tiempo tratamiento de las lesiones, encontrando los siguientes datos.

Tabla 3 Diagnóstico histopatológico definitivo		
	Frecuencia	Porcentaje %
Sin lesión	5	5.7
NIC 1	14	15.9
NIC 2	53	60.2
NIC 3	11	12.5
CaCu in situ	5	5.7
Total	88	100

Fuente expedientes clínicos

Se reportó con mayor porcentaje NIC 2 con un 60.32%, seguido de NIC 1 con el 15.91%, y cáncer cervicouterino in situ en un 5.7%.

También encontramos a 5 pacientes que a pesar de observar mediante colposcopia alguna lesión, el diagnóstico histopatológico se reportó sin lesión.

Se estudió en que grupo de edad fue más frecuente cada una de las lesiones, los resultados se muestran a continuación.

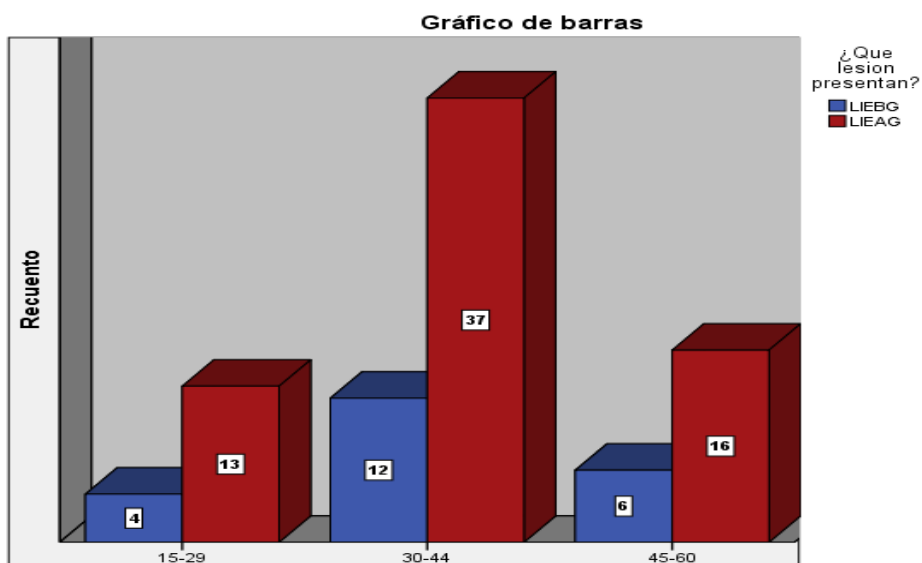
Tabla 4. Frecuencia de lesiones de acuerdo a grupo de edad

			Lesión que presentan		Total
			LIEBG	LIEAG	
15-29	Frecuencia	4	13	17	
	%	18.2%	19.7%	19.3%	
30-44	Frecuencia	12	37	49	
	%	54.5%	56.1%	55.7%	
45-60	Frecuencia	6	16	22	
	%	27.3%	24.2%	25%	
Total	Frecuencia	22	66	88	
	%	100%	100%	100%	

Fuente expedientes clínicos

Encontrando que el grupo de edad con mayor frecuencia para ambas lesiones fue de 30 a 44 años, de los 22 casos de LIEBG este grupo presentó 12 casos lo cual corresponde a un 54.5%, y de los 66 casos de LIEAG este grupo presentó 37 casos lo cual corresponde a un 56.1%. También se observó que en los 3 grupos de edad se presentó con mayor frecuencia las LIEAG.

GRAFICO 4 Frecuencia de lesiones de acuerdo con grupo de edad



Fuente tabla 4

DISCUSION

Las pacientes atendidas en consulta externa de clínica de displasias del Hospital Dr. Nicolás San Juan en el periodo de tiempo de Enero a Diciembre del 2019, fueron entre 22 y 60 años con una media de 38 años.

Nuestras pacientes presentaban un diagnostico citológico de envió en su mayoría de LIEBG en número de 53, lo cual coincide con el estudio de “Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y su correlación citocolpohistológica” Alfredo Alaniz y colaboradores, que se realizó en la clínica de displasias del Hospital de General "Dr. Gonzalo Castañeda Escobar" y del Centro de Apoyo al diagnóstico de la Clínica San Rafael del ISSSTE, siendo en su mayoría las lesiones de bajo grado encontradas en el diagnostico citológico de envío, también coincide con el estudio de “Hallazgos en colposcopia. Experiencia en una unidad de referencia” Gustavo Ciendua, y colaboradores publicado en mayo del 2019 en la revista de Ginecología y Obstetricia de México en el cual el diagnostico citológico de envió fue en su mayoría atipia de células escamosas de significado indeterminado.

Sin embargo de acuerdo al diagnóstico colposcópico, las frecuencias y porcentajes encontrados en nuestros datos analizados son, las lesiones intraepiteliales de bajo grado se presentaron con una frecuencia de 22 pacientes correspondiente al 25% y las lesiones intraepiteliales de alto grado con una frecuencia de 66 pacientes correspondientes al 75%, los cuales son resultados contrarios a los estudios ya mencionados en donde las LIEBG tienen mayor frecuencia de presentación. Esto es importante ya que demuestra que en nuestra unidad hace falta una detección temprana de estas lesiones, detectándolas ya como lesiones de alto grado en su mayoría, con alto riesgo de evolucionar a CACU in situ.

El diagnostico histopatológico encontrado con mayor porcentaje fue NIC 2 el cual es una lesión de alto grado comparando las diferentes clasificaciones, con un 60.2%. Estos resultados demuestran que la citología está influenciada por múltiples factores para error y para retrasar un diagnóstico y tratamiento oportuno en estas pacientes lo cual es importante ya que NIC 2 tiene una progresión a NIC 3 hasta en un 22%, y a su vez NIC 3 tiene progresión a Ca Cu

in situ hasta en un 12%, mientras que NIC 1 tiene una regresión hasta del 57% a la normalidad.

El grupo de edad más afectado fue de 30 a 44 años representando el 56.1% de las LIEAG, y el 54.5 % de las LIEBG, encontrando también la mayor frecuencia de Ca Cu in situ, siendo importante esto ya que este grupo de edad es el de mayor actividad económica para nuestra sociedad, a diferencia, por ejemplo, del estudio de la Sociedad Americana de Colposcopia, que encontró una alta carga de enfermedad de alto grado en mujeres menores de 25 años.

Dentro de los factores de riesgo revisados en nuestra bibliografía, se observó mediante la historia clínica que nuestras pacientes tienen un inicio de vida sexual temprano, pero en su mayoría solo tenían 1 o 2 parejas sexuales.

La indicación precisa y oportuna de la colposcopia conduce a una detección temprana de lesiones de alto grado, y detecta lesiones de bajo grado clínicamente insignificantes.

CONCLUSION

El CaCu es uno de los principales cánceres en la mujer, con una alta mortalidad tanto a nivel mundial como en México, de ahí la importancia de la detección de las lesiones que lo preceden y su tratamiento oportuno.

En nuestro estudio encontramos el 75% de LIEAG Y 25% de LIEBG, por lo cual se concluye que lo estamos detectando en una etapa avanzada, con un poco apego de nuestras pacientes a las pruebas de detección y con ello un tratamiento en etapas iniciales.

Observamos que a diferencia de los estudios revisados nuestras paciente presentaron mayormente LIEAG, lo cual llama la atención y es importante investigar, porque son más susceptibles a esta evolución.

También observamos que nuestro grupo de edad con mayor afectación fue en los extremos de la vida fértil, lo cual es importante ya que a mayor edad el riesgo de que estas lesiones evolucionen a cáncer es mayor

Concluimos que la utilización de una detección oportuna es útil ya que el costo de las complicaciones y tratamiento si no se diagnostica tempranamente puede llegar a ser muy alto.

RECOMENDACIONES

- Promover la realización de estudios sobre los principales factores de riesgo en nuestras pacientes vistas en el hospital Dr. Nicolás San Juan.
- Realizar un estudio de correlación entre el diagnóstico colposcópico y el diagnóstico histopatológico.
- Implementar principalmente en el grupo de edad más afectado, de pacientes, visitas en la consulta externa de ginecología y obstetricia toma de Papanicolau, seguimiento y detección oportuna de alguna lesión para su pase a clínica de displasias con un tratamiento oportuno.
- Estrecha vigilancia en pacientes detectadas con NIC 2 Y NIC 3 (*LIEAG*).

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-Joel M. Palesfsky, M. S. (2019). infecciones por el virus del papiloma humano. UpToDate.
- 2.-Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM.(2015) Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.;53 Supl 2:S154-61.
- 3.- The Global Cancer Observatory(2019) - All Rights Reserved –
- 4.- Leysi Rodríguez Martínez,I Miguel R. Sarduy Nápoles,II Idania Baladrón Castrillo,III Ana Margarita Solares Asteasuainzarra,I Ysis Margarita Martínez ChangII(2017). Evolución de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado del cérvix .Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia GINECOLOGIA Y RIESGO REPRODUCTIVO
- 5.- Joel M. Palefsky, MD Ross D Cranston Don S Dizon, MD, FACP David M. Abouafia, Allyson Bloom(2019). Virología de las Infecciones por el Virus del papiloma humano y vínculo con el cáncer. UpToDate.
- 6.- Efraín A. Medina-Villaseñor, Pedro Antonio Oliver-Parrab, Elvia Neyra-Ortizb, Jorge Armando Pérez-Castroc, José Raúl Sánchez-Orozco, Noé Contreras-González: Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas Cervical intraepithelial neoplasia, analysis of the clinical pathological characteristics. ELSIEVIER.
- 7.- Tugizov SM, Herrera R, Chin-Hong P, et al.(2013) HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. Virology; 446:378.
- 8.- J.W. Sellors & R. Sankaranarayanan-(2003) La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes, centro internacional de investigaciones sobre cáncer.
- 9.- Jason D Wright, MD Editor de sección: Barbara Goff, MD Subdirector: Alana Chakrabarti, MD.(enero 2019) Neoplasia intraepitelial cervical: terminología, incidencia, patogénesis y prevención. Up To Date.
- 10.- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM y col.(2008) Infección persistente por el virus del papiloma humano y neoplasia cervical: una revisión sistemática y un metanálisis. Am J Epidemiol; 168: 123.
- 11.- Michael Frumovitz, MD, MPH Section Editors: Barbara Goff, MD Don S Dizon, MD, FACP Deputy Editor: Vanessa A Barss, (julio 2019) Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis, FACOG- UP To Date.
- 12.-Lía Barrios García, MD. Patóloga1, Paola Andrea Lecompte Osorio2, Rodolfo Alberto Leones Castillo, Francisco Rafael López Custode(2016)

Factores de riesgo presentes en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas del cérvix en la Clínica Maternidad Rafael Calvo en la ciudad de Cartagena (Colombia): estudio descriptivo -

13.- Koh W, Abu-Rustum NR, Bean S, et al.(2019) Cervical Cancer. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines).

14.- William R. Robinson, MDEditores de sección:Barbara Goff, MDDavid M. Aboulafia, MDDiputados Editores:Alana Chakrabarti, MDSadhna R Vora, MD Neoplasia cervical preinvasiva e invasiva en mujeres infectadas por VIH.

15.- Rut Yolanda May-González, Argeo Romero-Vázquez.(2010) Factores de riesgo asociados a lesiones intraepiteliales cervicales, Balancán, Tabasco.

16.- Theiler RN, Farr SL, Karon JM, et al. (2010)Reactivación del virus del papiloma humano de alto riesgo en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana: factores de riesgo para la diseminación viral cervical. Obstet Gynecol; 115: 1150.

17.-Tirado-Gómez, Laura Leticia; Mohar-Betancourt, Alejandro; López-Cervantes, Malaquías; García-Carrancá, Alejandro;Franco-Marina, Francisco; Borges, Guilherme Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres Mexicanas. Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma Metropolitana, México, DF México.Abreviatura de revista Salud Publica Mex.

18.-Sarah Feldman, MD, MPHChristopher P Crum, MDEditor de sección: Bárbara Goff, MDSubdirector:Alana Chakrabarti, MD Pruebas de detección de cáncer de cuello uterino: técnicas para citología cervical y pruebas de virus del papiloma humano

19.-Sherman ME, Carreon JD, Schiffman M.(2006) Realización de citología y pruebas de virus del papiloma humano en relación con el ciclo menstrual. Br J Cancer; 94: 1690.

20.- Sarah Feldman, MD, MPHAnnekathryn Goodman, MD, MPH, MSJeffrey F Peipert, MD, PhDEditores de sección:Barbara Goff, MDJoann G. Elmore, MD, MPHSubdirector:Lisa Kunins, MD Detección de cáncer cervical

21.- Autor:William R. Robinson, MDEditor de sección:Barbara Goff, MDSubdirector:Alana Chakrabarti, MD Detección de cáncer cervical en mujeres y adolescentes infectadas por el VIH.

22.-Jason D Wright, MDEditor de sección:Barbara Goff, MDSubdirector:Alana Chakrabarti (2020)Neoplasia intraepitelial cervical: tratamiento con escisión o ablación y seguimiento, MD Up To Date.

23.- Kudela E, Laucekova Z, Nachajova M, Visnovsky J, Bielik T, Krivus S, Biringer K, Balharek T, Zubor P.(2019) Los índices de puntuación colposcópicas en la evaluación de lesiones cervicales con el resultado citológico de células escamosas atípicas, no pueden excluir lesiones de alto grado. J Obstet Gynaecol Res.

24.-Dr. Mitchel S. HoffmanWilliam J. Mann, Jr, MDEditor de sección:Barbara Goff, MDSubdirector:Alana Chakrabarti(2018) Neoplasia intraepitelial cervical: procedimientos para la conización cervical, Up To Date

25.-Dr. Nicholas P. TaylorEditor de sección:Barbara Goff, MDSubdirector:Alana Chakrabarti(2019) Neoplasia intraepitelial cervical: terapias ablativas Up To Date

26.- D Wright, MDEditor de sección:Barbara Goff, MDSubdirector:Alana Chakrabarti, MD(2019) Neoplasia intraepitelial cervical: abordaje inicial Autor:Jason up to date

27.- Serrano B, Alemany L, Tous S, et al.(2012) Impacto potencial de una vacuna de nueve valente en la enfermedad cervical relacionada con el virus del papiloma humano. Infect Agent Cancer ; 7:38.

28.- J Thomas Cox, MDJoel M. Palefsky, MDEditor de sección:Martin S Hirsch, MDSubdirector:Allyson Bloom, MD Vacuna contra el virus del papiloma humano

ANEXO 1

HOJA DE EXCELL RECOLECTORA DE DATOS.

FOLIO DE HOJA:

No de expediente	Edad	LIEBG	LIEAG	SIN LESIONES	DX HISTOPATOLOGICO

Observaciones _____

ANEXO 2

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN PARA LA SALUD.

Título Segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Capítulo 1: Disposiciones comunes.

Artículo 13: En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14: La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- II. Se fundará en la experimentación previa realizada en animales en el laboratorio o en otros hechos científicos.
- III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- IV. Deberán prevalecer siempre la probabilidad de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
- V. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señala.
- VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una Institución de atención a la salud, que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
- VII. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso de la secretaria de conformidad con los artículos: 31-62-69-71-73 y 88 de este reglamento.

Artículo 15: Cuando el diseño experimental de una investigación que se realice en seres humanos incluya varios grupos, se usarán métodos aleatorios de selección para obtener una asignación imparcial de los participantes en cada grupo y deberán tomarse las medidas pertinentes para evitar cualquier riesgo o daño de los sujetos de investigación.

Artículo 17: Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efecto de este reglamento las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.
- II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamiento rutinario: como pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva, electrocardiograma, termografía, etc.
- III. Investigación con riesgo mayor que el mínimo: Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.