

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



**IMPACTO DE LA VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN EL
DESARROLLO DE LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE ALTO
GRADO CERVICALES**

HOSPITAL MATERNO PERINATAL “MÓNICA PRETELINI SÁENZ”

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA
M.C LAURA FLORES GARCÍA**

**DIRECTOR DE TESIS
E. en GYO. ANA LAURA ROLDAN HERNÁNDEZ**

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del director de tesis, Ana Laura Roldan Hernández.

**CO-DIRECTOR DE TESIS
E. en GYO CARLOS ROBERTO GUZMÁN CABRERA**

REVISORES:

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO, 2021.

**IMPACTO DE LA VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN EL
DESARROLLO DE LESIONES ESCAMOSAS INTRAEPITELIALES DE ALTO
GRADO CERVICALES**

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN	5
SUMMARY	6
1. MARCO TEÓRICO	
1.1 Introducción	7
1.2 Definición.	7
1.3 Antecedentes históricos.	8
1.4 Anatomía.	9
1.5 Histología.	10
1.6 Epidemiología.	12
1.7 Fisiopatología.	14
1.7.1 VPH	14
1.7.2 Patogénesis cervical.	15
1.8 Clasificación.	17
1.9 Diagnóstico	19
1.9.1 Citología	20
1.9.2 Análisis de ADN de VPH	24
1.9.3 Colposcopia.	26
1.10 Prevención.	28
1.11 Embarazo y vía de resolución.	30
1.11.1 Estrógenos y CaCu.	34
1.12 Tratamiento.	35
1.12.1 Crioterapia	36
1.12.2 Escisión electroquirúrgica con asa (LEEP).	37
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	40
3. JUSTIFICACIÓN.	41
4. HIPÓTESIS.	42
5. OBJETIVOS.	
5.1 Objetivo General	43
5.2 Objetivos específicos	43
6. METODOLOGÍA	
6.1 Tipo de estudio	44
6.2 Desarrollo del proyecto.	44
6.3 Universo de trabajo y muestra.	44
6.4 Criterios de inclusión	45
6.5 Criterios de exclusión	45
6.6 Criterios de eliminación.	45
7. RECOPIACIÓN DE DATOS.	46
8. OPERACIÓN DE VARIABLES.	47

9. IMPLICACIONES ÉTICAS.	51
10. RESULTADOS.	52
11. DISCUSIÓN.	61
12. CONCLUSIONES.	64
13. BIBLIOGRAFÍA.	65
14. ANEXOS	70

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias siendo eliminadas por el organismo en un periodo de 1 a 2 años y solo un pequeño número de las mismas persisten y causan la aparición de lesiones pre malignas y malignas del cérvix. El efecto del embarazo en la historia natural de la lesión intraepitelial cervical es controversial ya que las manipulaciones obstétricas tienen gran influencia en los cambios histológicos que pueden producirse en el epitelio escamoso columnar.

OBJETIVO: Determinar el impacto que tiene la vía de resolución del embarazo en el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” en el periodo 2017-2019

METODOLOGÍA: Estudio de casos y controles. Los casos fueron pacientes con diagnóstico histopatológico de lesión intraepitelial escamosa de alto grado de la clínica de colposcopia del HMPMPS. Los controles se seleccionaron aleatoriamente de entre la población de pacientes de la clínica de colposcopia sin dicho diagnóstico durante el periodo de tiempo del 2017 al 2019. Para cada caso se tomó 1 control.

RESULTADOS: Las medidas de impacto fueron las siguientes: el riesgo atribuible (24 de cada 100 mujeres desarrollaran LIEAG por estar expuestas a partos vía vaginal). La fracción atribuible en expuestos (62.9 % de las mujeres expuestas a parto podrían haber evitado el desarrollo de LIEAG si se hubiera resuelto su embarazo vía abdominal). La fracción atribuible en la población (el 38% de las mujeres de la clínica de colposcopia podrían evitar el desarrollo de LIEAG si se resolviera su embarazo vía abdominal).

DISCUSIÓN: El 90.5% de las mujeres tuvieron 3 embarazos o más, con un promedio de 3.9 partos vaginales por paciente, la OR obtenida fue de 2.7 con un IC 95% de 1.5151 a 4.8367 y valor de p de 0.0008; lo que significa que el riesgo de desarrollar LIE AG fue 2.7 veces mayor en mujeres que tuvieron una resolución vía vaginal de sus embarazos.

Palabras clave: Lesión intraepitelial de alto grado, Parto, Cesárea.

SUMMARY

INTRODUCTION: Most HPV infections are transient, being eliminated by the body in a period of 1 to 2 years and only a small number of them persist and cause the appearance of pre-malignant and malignant lesions of the cervix. The effect of pregnancy on the natural history of cervical intraepithelial lesion is controversial since obstetric manipulations have a great influence on the histological changes that can occur in the squamous columnar epithelium.

OBJECTIVE: Determine the impact of the pregnancy resolution pathway on the development of high-grade cervical squamous intraepithelial lesions at the “Mónica Pretelini Sáenz” Maternal-Perinatal Hospital in the period 2017-2019

METHODOLOGY: Case-control study. The cases were patients with histopathological diagnosis of a high-grade squamous intraepithelial lesion from the HMPMPS colposcopy clinic. Controls were randomly selected from the population of patients in the colposcopy clinic without said diagnosis during the period of time from 2017 to 2019. For each case, 1 control was taken.

RESULTS: The impact measures were the following: the attributable risk (24 out of 100 women will develop LIEAG due to being exposed to vaginal deliveries). The attributable fraction in exposed (62.9% of women exposed to childbirth could have prevented the development of LIEAG if their pregnancy had been resolved via the abdominal route). The attributable fraction in the population (38% of women in the colposcopy clinic could avoid the development of LIE AG if their pregnancy were resolved via the abdominal route).

DISCUSSION: 90.5% of the women had 3 or more pregnancies, with an average of 3.9 vaginal deliveries per patient, the OR obtained was 2.7 with a 95% CI of 1.5151 to 4.8367 and a p value of 0.0008; which means that the risk of developing LIE AG was 2.7 times higher in women who had a vaginal resolution of their pregnancies.

Key words: High grade intraepithelial lesion, vaginal delivery, abdominal delivery.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública, es una de las fuentes principales de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo, siendo el séptimo en general ^{1,2} Representa la segunda causa más común de muertes por cáncer en mujeres, solo encontrándose por debajo del cáncer de mama en los países en desarrollo. En México es la segunda causa de cáncer más común. ^{1,3,4.}

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es un evento de transmisión sexual y constituye un factor necesario, aunque no suficiente para el desarrollo de CaCu. ^{5,6} Por lo general esta infección es adquirida en edades tempranas con el comienzo de las relaciones sexuales. La prevalencia de dicha infección presenta un pico en mujeres menores de 25 años, coincidente con el inicio de su vida sexual y posteriormente muestra una disminución significativa en edades medianas y mayores. ^{5.} La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias siendo eliminadas por el organismo en un periodo de 1 a 2 años y solo un pequeño número de las mismas persisten y causan la aparición de lesiones pre malignas y malignas del cérvix, siendo el VPH de alto riesgo el principal agente etiológico del CaCu. ^{5,7,8}

1.2 Definición

Cáncer es el término aplicado a un grupo de enfermedades que afectan cualquier parte del cuerpo, con evolución crónica, y se produce por el incremento cuantitativo, mayor que lo normal de células diferenciadas, atípicas en su biología y morfología, en un tejido con capacidad potencial de reproducción. ⁹

El carcinoma de cuello uterino es una neoplasia maligna que se caracteriza por la pérdida de la estratificación del epitelio, así como una marcada atipia celular, con alteraciones de la relación núcleo-citoplasma e invasión del tejido subyacente o no y la producción de metástasis a distancia. Se inicia con cambios neoplásicos intraepiteliales que aunados a otros factores pueden transformarse en un proceso invasor entre 10 y 20 años aproximadamente. ^{8,9} Por lo tanto el CaCu es causado por la infección persistente de VPH de alto riesgo en un 99.7% de los casos. ^{6,8}

1.3 Antecedentes históricos

El VPH pudo observarse por primera vez en 1950, por medio de imágenes obtenidas con un microscopio electrónico en muestras de papilomas de piel. La transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu, fue descrita desde 1842 por Domenico Rigoni-Stern y el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907 por Giuseppe Ciuffo; sin embargo fue hasta 1983 que se relacionó la infección por VPH como una causa de CaCu, momento en el cual el ADN del VPH 16 fue aislado en cerca de 60% de las muestras de tejido que Harald zur Hausen, Dürst, Gissman y otros de sus colaboradores habían examinado, un año después logran examinar el ADN del VPH 18. Harald zur Hausen fue el investigador merecedor del premio Nobel gracias a ser el pionero en la investigación de los VPH relacionados con cáncer. Más adelante se demostró que 60% a 70% de las mujeres con CaCu presentaba estos 2 tipos virales.¹⁰

El concepto de precursores de CaCu se remonta al final del siglo XIX, descrito por William en 1888 cuando se reconocen zonas de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras de tejidos adyacentes a cánceres invasores. El término carcinoma in situ se introdujo en 1932 por Broders 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 en 1953 por Reagan et al., para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el carcinoma in situ. La displasia se categorizó en tres grupos: leve, moderada y pronunciada, según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. En 1968 Richart 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 3.¹¹

En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de América (EUA) convocó a 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 fueron denominadas Sistema Bethesda (TBS). La característica principal del TBS fue la creación del término “lesión intraepitelial escamosa” (LIE), con dos grados: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG). Se empleó el

término lesión para recalcar que los cambios morfológicos en los cuales se basa un diagnóstico no necesariamente significan proceso neoplásico. El TBS fue diseñado para la notificación citológica, pero sirve también para comunicar resultados histopatológicos.¹¹ Posteriormente se realizaron 3 revisiones más en 1991, 2001 y 2014 para proporcionar un sistema de terminología uniforme que condujera a guías de tratamiento.⁸

1.4 Anatomía

El cuello uterino o cérvix es la parte fibromuscular inferior del útero. Tiene forma cilíndrica o cónica, mide de 3 a 4 cm de largo y 2,5 cm de diámetro. Es sostenido por el ligamento redondo y los ligamentos uterosacros, que van de las partes laterales y posterior del cuello uterino a las paredes de la pelvis ósea; la mitad inferior del cuello uterino, también llamada hocico de tenca o porción vaginal, penetra en la vagina por su pared anterior, mientras la mitad superior queda por encima de la vagina. El conducto cervical desemboca en la vagina por medio del orificio cervical externo. En mujeres que han tenido algún hijo el cérvix es voluminoso, y el orificio cervical externo se observa como una ancha hendidura transversal. Mientras que en nulíparas el orificio cervical externo presenta el aspecto de una pequeña abertura circular en el centro del cuello uterino. La porción supra vaginal se une al cuerpo muscular del útero por medio del orificio cervical interno. La porción del cuello uterino exterior al orificio externo se llama exocérvix. La porción del cuello uterino interior al orificio externo se denomina endocérvix. El conducto cervical conecta la cavidad uterina con la vagina y se extiende del orificio interno al externo. Su longitud y anchura varían según la edad y el momento del ciclo hormonal. Es más ancho en la edad fecunda (6 a 8 mm). El espacio de la cavidad vaginal que rodea al cuello uterino se denomina fondo de saco vaginal, y se subdivide anatómicamente en fondos de saco laterales, fondo de saco anterior y fondo de saco posterior.

El estroma del cérvix es un tejido denso, fibromuscular, atravesado por una compleja trama de un plexo vascular, linfático y nervioso. La vascularización arterial cervical procede de las arterias ilíacas internas, a través de las divisiones cervical y vaginal de las arterias uterinas. Las ramas cervicales de las arterias uterinas descienden por las paredes

laterales del cuello uterino en posición de las 3 y las 9 del reloj. Las venas discurren paralelamente a las arterias y desembocan en la vena hipogástrica. Los vasos linfáticos desembocan en los ganglios ilíacos comunes, externo e interno, obturador y parametriales. La inervación procede del plexo hipogástrico. El endocérvix tiene muchas terminaciones nerviosas, que son escasas en el exocérvix. En consecuencia, la mayoría de las mujeres toleran bien procedimientos como la biopsia, la electrocoagulación y la crioterapia sin anestesia local.¹¹

1.5 Histología

El exocérvix está recubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizado que contiene glucógeno, es opaco, tiene muchas capas celulares (de 15 a 20) y es de color rosado pálido. Este epitelio puede corresponder al de origen, formado durante la vida embrionaria, o ser una neoformación metaplásica de los primeros años adultos. En las mujeres pre menopáusicas el epitelio escamoso original es rosado, mientras que el de nueva formación presenta un aspecto rosado blanquecino. La arquitectura histológica del epitelio escamoso presenta, en el fondo, una única capa de células basales redondas, con núcleos grandes de coloración oscura y poco citoplasma, pegadas a la membrana basal que separa el epitelio del estroma subyacente. La unión epitelioestromal suele ser rectilínea, pero en ocasiones es ligeramente ondulada, con cortas proyecciones de estroma a intervalos regulares denominadas papilas. Las partes del epitelio introducidas entre las papilas se denominan invaginaciones. Las células basales se dividen y maduran para formar las siguientes capas celulares, también llamadas parabasales, que también tienen núcleos relativamente grandes y oscuros, y citoplasma basófilo de color azul verdoso. Estas células siguen diferenciándose y madurando hasta constituir capas intermedias de células poligonales con citoplasma abundante y núcleos redondos pequeños que forman un entramado como una cesta. Al proseguir la maduración, se forman las células grandes y planas, de núcleo pequeño, denso y picnótico con citoplasma transparente, las cuales corresponderán a las capas superficiales. En resumen, de la capa basal a la superficial, las células aumentan de tamaño mientras que se reduce el de su núcleo. Las células que se encuentran en las capas intermedia y superficial contienen glucógeno abundante en su citoplasma, el cual se tiñe intensamente de color

pardo-caoba o negro tras aplicar la solución yodoyodurada de Lugol con ácido peryódico de Schiff en los cortes histológicos. La presencia de glucógeno en las capas intermedia y superficial es signo de maduración normal y de desarrollo del epitelio escamoso. La maduración del epitelio escamoso es dependiente de estrógenos, por lo tanto, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se acumulan en capas múltiples de células planas, el epitelio se vuelve delgado y atrófico, durante la inspección visual se observa pálido, con manchas petequiales subepiteliales, por ser muy propenso a los traumatismos.

El conducto cervical está recubierto de epitelio cilíndrico, el cual está compuesto de una única capa de células altas, con núcleos oscuros, cerca de la membrana basal. A la inspección visual su color es rojizo debido a la coloración de la vascularización subyacente del estroma, cubre un grado variable del exocérnix según la edad, el número de partos y el ciclo hormonal. El epitelio cilíndrico forma pliegues longitudinales múltiples que sobresalen en la luz del conducto, dando lugar a proyecciones papilares. También forma invaginaciones en el estroma cervical, dando lugar a la formación de criptas endocervicales las cuales llegan a tener entre 5 y 8 mm desde la superficie del cuello uterino.

La unión escamoso-cilíndrica (UEC) se presenta como una línea bien trazada con un escalón, debido a la diferencia de alturas del epitelio escamoso estratificado no queratinizado y del epitelio cilíndrico. La ubicación de la UEC con relación al orificio cervical externo también varía y depende de factores como la edad, el momento del ciclo hormonal, los traumatismos del parto, el uso de anticonceptivos orales o el embarazo. La UEC que se observa en la niñez, perimenarquia, pospubertad y primeros tiempos del período reproductivo se denomina UEC original, durante la niñez y la perimenarquia, la UEC original se encuentra en el orificio cervical externo, o muy cerca de él, tras la pubertad y durante el período reproductivo, los genitales femeninos crecen por influencia estrogénica; el cérvix se hincha y agranda y el conducto cervical se alarga. Este proceso ocasiona la eversión del epitelio cilíndrico hacia el exocérnix, también llamado ectropión o ectopia, visualizable como un exocérnix francamente rojizo.

El tapón mucoso que cubre las células cilíndricas se perturba cuando el epitelio cilíndrico del ectropión se ve expuesto al entorno vaginal ácido ya que esto ocasiona la

destrucción y el reemplazo del epitelio cilíndrico por epitelio escamoso metaplásico neoformado. Por metaplasia entendemos el cambio o reemplazo de un tipo de epitelio por otro, el proceso metaplásico suele comenzar en la UEC original y desplazarse centrípetamente hacia el orificio externo durante el período reproductivo hasta la perimenopausia, de este modo se forma una nueva UEC entre el epitelio escamoso metaplásico neoformado y el epitelio cilíndrico persistente en el exocérvix. Conforme la mujer se acerca a la menopausia, la nueva UEC avanza en el exocérvix hacia el orificio cervical externo, a partir del período perimenopáusico, el cérvix va reduciendo su tamaño debido a la falta de estrógeno, lo cual ocasiona que se acelere el desplazamiento de la nueva UEC por el conducto cervical hacia el orificio externo.

El reemplazo fisiológico del epitelio cilíndrico evertido por un epitelio escamoso neoformado se denomina metaplasia escamosa. La irritación, por el medio vaginal ácido, del epitelio cilíndrico expuesto produce la aparición de las células de reserva subyacentes, que proliferan, se hiperplasian y acaban formando el epitelio escamoso metaplásico. El epitelio metaplásico puede evolucionar de dos modos; en la gran mayoría de las mujeres, se convierte en epitelio metaplásico escamoso maduro, similar al epitelio escamoso original normal que contiene glucógeno y en una minoría de las mujeres, puede evolucionar a epitelio atípico displásico. Y el contacto con VPH de alto riesgo puede infectar persistentemente las células metaplásicas escamosas basales inmaduras y transformarlas en células atípicas con anomalías nucleares y citoplasmáticas. La proliferación y la expansión no controladas de estas células atípicas pueden conducir a la formación de un epitelio displásico anormal que puede volver a su estado normal, persistir como displasia o evolucionar a cáncer invasor al cabo de varios años.¹¹

1.6 Epidemiología

Se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales cerca de 18 se clasifican en alto riesgo dado su asociación con cáncer, y de bajo riesgo por su asociación con displasias de alto y bajo grado. Se sabe que más del 70% de los casos son causados principalmente por los tipos 16 y 18.^{3,4,6,12,13,14} Otros tipos de VPH clasificados como carcinógenos o de alto riesgo son el 31, 33, 35,39, 45, 51, 52,56, 58, 59 y 66.⁶

La mayoría de los casos de CaCu han surgido de países en desarrollo, representando hasta el 86% de los casos y el 88% de las muertes de dichos países, debido principalmente al uso limitado del examen citológico.¹ El número de fallecimientos al año alcanza 266,000, los cuales suceden en su mayoría en países de ingresos bajos y medios.¹³ Representa una mortalidad de hasta el 7.5 % de todas las muertes en mujeres.² En México, el cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar entre las neoplasias en la mujer y constituye uno de los principales problemas de salud pública, con una incidencia del 15.5% y una mortalidad del 12.8%.¹³

Según cifras oficiales publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2016 ocurrieron 4050 fallecimientos atribuibles a CaCu, lo que represento 1.32 % de todas las muertes femeninas en ese año, con una tasa de 11.4 decesos por cada 100 000 mujeres de 25 años o más. La Secretaria de Salud a través del Sistema de Información de Cáncer de la Mujer (SICAM) reporto en ese mismo año 4710 mujeres con citología positiva para lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, observando que el grupo mayoritariamente afectado fue de 35 a 39 años.¹⁵ Aunque la incidencia de CaCu disminuye con los programas de detección, la tasa NIC aumenta.¹

Más del 80% de las mujeres sexualmente activas han sido infectadas por uno o más tipos de VPH en algún momento de su vida, pero la infección es habitualmente transitoria y asintomática.^{8,16} Los factores de riesgo asociados a la aparición de la enfermedad son: el inicio precoz de las relaciones sexuales (RR de 2.24 en mujeres con inicio antes de los 18 años); coinfección con otras infecciones de transmisión sexual como herpes simple, clamidia y gonorrea; múltiples compañeros sexuales (RR 2.98 en mujeres con 6 o más parejas sexuales); compañero sexual promiscuo; no uso de anticonceptivos de barrera; uso prolongado de contraceptivos hormonales (por más de cinco años); multiparidad; embarazo a edades tempranas (RR de 1.7 en mujeres cuyo embarazo ocurrió a los 17 años o menos); factores inmunológicos; tabaquismo (riesgo directamente proporcional a la cantidad de cigarros consumidos por día y tiempo de exposición); alimentación (la reducción de los antioxidantes en la dieta ; alimentos con alto contenido en vitamina A, especialmente en retinol, se asocia con reducción de desgarros del epitelio que pueden producirse durante el parto. Los folatos, la vitamina B6, la vitamina B12 y la metionina pueden ejercer algún efecto en la prevención del cáncer de cuello uterino) y antecedentes

familiares de CaCu, lo cual parece asociarse a predisposición genética, y sobre todo la presencia de VPH guardan una relación estrecha con la aparición de CaCu.^{3,13,15,17,18}

En México, la juventud inicia su vida sexual entre los 15 y 19 años de edad.¹⁹ y la edad media al diagnóstico de CaCu es de 30 a 35 años.²⁰ Sin embargo se ha publicado que del 16.4 al 20% de las adolescentes mexicanas presentan NIC, con un aumento del riesgo de hasta el 50-60% cuando se refieren múltiples parejas sexuales.¹⁹ La tasa de incidencia acumulada de NIC en mujeres con VPH positivo aumenta con la edad avanzada, así como la infección con VPH 16.⁷

La mayoría de las anomalías cervicales en el embarazo reportadas en la literatura se detectan a partir del examen de rutina al inicio de la atención prenatal. En los Estados Unidos, alrededor de 2-3 millones de pruebas de Papanicolaou anormal son diagnosticadas cada año y 5% -13% de éstos se detectan en mujeres embarazadas.²¹ Cada año, entre 1 y 2% de las mujeres resultan con una NIC y en México es la enfermedad pre maligna más común del aparato genital inferior diagnosticada durante el embarazo, con una incidencia de 2,000 a 8,000 casos por cada 100,000 embarazos.²⁰

1.7 Fisiopatología

1.7.1 VPH

El VPH pertenece a la familia Papovaviridae, presenta una cápside compuesta de 72 capsómeros, en la cual se encuentra el genoma viral. El genoma del VPH presenta un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pb. El ADN viral tiene 8 genes, de los cuales 6 codifican para proteínas tempranas (E) y 2 para proteínas tardías (L). Además, el ADN está dividido funcionalmente en tres regiones:

La primera es la Región Larga de Control (LCR) no codificante, la cual presenta sitios de regulación de la replicación y transcripción viral. La segunda es una LCR que codifica para proteínas de expresión temprana (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), las proteínas E1 y E2 participan en la replicación del ADN viral, además la proteína E2 reprime la transcripción de los genes de expresión temprana, a través de la unión con sitios consenso para la proteína E2 en la LCR. Esta regulación se ve afectada cuando el ADN viral se integra en el genoma celular, ya que la secuencia codificante para las proteínas E1 y E2 se rompe como consecuencia de la integración, lo cual permite un aumento en

la transcripción de genes E6 y E7, lo que da inicio al proceso de transformación. La proteína E4 participa en la maduración viral, que al interactuar con citoqueratina induce el colapso del citoesqueleto y favorece la liberación del virus. La proteína E5 es un débil inductor de transformación, pero incrementa los efectos de transformación de E6 y E7 cuando se expresan las tres proteínas virales. La tercera LCR codifica para las proteínas estructurales de la cápside viral (L1 y L2). Estas proteínas son requeridas en el ciclo viral para el ensamblaje de los viriones. Por lo tanto, las proteínas E5, E6 y E7 participan en la transformación neoplásica, mientras que la E1 y E2 en la replicación del genoma viral; E2 también regula la expresión de los genes tempranos y reprime la expresión de los oncogenes E6 y E7. Los genes L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside.^{4,10}

Debido a que el VPH 16 es el genotipo que más se asocia a los casos de CaCu, sugiere que este tipo viral tiene una ventaja biológica para la transmisión, persistencia y transformación. Este mismo fenómeno se observa, aunque a un nivel inferior para VPH 18 y 45.⁴

1.7.2 Patogénesis cervical

La historia natural de la enfermedad dependerá principalmente del tipo de VPH, sin embargo, también influirán otros factores como el estado inmunitario de la paciente y su edad. En mujeres jóvenes menores de 35 años se ha observado que son más susceptibles de adquirir infecciones genitales con virus oncogénicos, mismas que desaparecen en la mayoría de los casos; es decir tienen tasas de regresión más altas.^{2,3 4,16} Al contrario, en las mujeres mayores de 35 años comúnmente la lesión persiste, con cambios clínicos y morfológicos, además de que presenta mayor riesgo de progresión. El sistema inmune juega un papel relevante debido a que la mayoría de las infecciones por el VPH de alto riesgo (90%) así como la mayoría de lesiones intraepiteliales de bajo grado (75%) se eliminan.^{3,4,16}

El VPH infecta las células basales del epitelio debido a que ingresa a través de micro lesiones que exponen a dichas células. En ese momento se activa un mecanismo de endocitosis que requiere de clatrina y heparán sulfato, mediado por la proteína L2. El genoma vírico permanece como un elemento extra cromosomal en forma de episoma. El

virus replica su ADN para mantener un número de 50 a 100 copias de su genoma dentro de las células basales y parabasales. Las proteínas E1 y E2 son expresadas para mantener el ADN viral como episoma y de este modo facilitar la correcta segregación de los genomas durante la división celular. Al dividirse la célula infectada, una de las células hijas permanecerá en la parte basal del epitelio mientras que la otra iniciará el proceso de diferenciación en la parte superior del epitelio. La amplificación del genoma viral inicia en un subgrupo de células de las capas superiores del epitelio. Las proteínas de la cápside (L1 y L2) se acumulan una vez que se ha amplificado el genoma viral para así encapsularlos. El egreso de las partículas virales se lleva a cabo gracias a la actividad de E4, que como se mencionó anteriormente contribuye a la desestabilización de las redes de citoqueratina. La progresión de lesiones hacia cáncer micro invasor o invasor se asocia con la integración del genoma del VPH en los cromosomas del hospedero. En dicho proceso suele perderse la integridad de E1 y E2 (represor del principal promotor viral) con la subsecuente expresión de los oncogenes E6 y E7.¹²

Los queratinocitos primarios provenientes de cérvix poseen un número limitado de divisiones y pueden ser immortalizados por la co-expresión de E6 y E7. Además de que la proteína E6 estimulan la expresión de la subunidad catalítica de la telomerasa, (una ADN polimerasa dependiente de RNA) que mantiene los extremos cromosomales en las células somáticas proliferantes. La capacidad de las proteínas E6 y E7 de interferir con las funciones de p53 y pRb respectivamente, y de influir con la actividad de la telomerasa representan las bases de la immortalización celular. La proteína E5 es considerada otro oncogén codificado por los VPH-AR, que se expresa en algunos de los casos de CaCu.¹² Por lo que el fuerte potencial tumorigénico de los VPH-AR se deriva de la capacidad de las oncoproteínas E6 y E7 para inactivar potentes proteínas supresoras de tumores, p53 y Rb, respectivamente.^{6,12}

La mayoría de los casos de cáncer cervical se desarrolla en la zona de transformación, donde como se mencionó anteriormente el epitelio columnar del endocérvix se une al epitelio estratificado del exocérvix. La infección de este tejido con VPH-AR induce verrugas planas cervicales, que normalmente son asintomáticas y regresan espontáneamente de manera frecuente. No obstante, una fracción de estas infecciones genera incremento en la población de células displásicas (NIC), que pueden culminar en

carcinoma in situ. El carcinoma cervical in situ puede ser fácilmente tratado de manera local, pero las lesiones que no son tratadas pueden progresar a cáncer invasor. La predisposición genética representa 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor y los periodos de inmunosupresión en el organismo contribuyen a la aparición de la enfermedad, así como la herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la misma. Además existen otros factores que contribuyen al desarrollo carcinogénico entre los que destacan la sobreexpresión, amplificación o pérdida de función de genes (c-myc, genes de la familia Ras, bcl-2), la sobreexpresión de receptores de factores de crecimiento como factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y Her2/ neu así como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).¹²

1.8 Clasificación

Las lesiones cervicales pre invasivas son lesiones precursoras del carcinoma cervical. Estas lesiones comienzan con la infección del epitelio metaplásico de la zona de transformación del cuello uterino con uno o más de los tipos de VPH de alto riesgo.^{17,21} Como se mencionó anteriormente Richard y Barron realizaron una clasificación de neoplasia intraepitelial cervical (NICI a NICIII y carcinoma in situ). Mientras que en la clasificación de Bethesda las células atípicas se dividen en ASC-US (células escamosas con atípicas de significado indeterminado) que son sugerentes de una lesión de bajo grado, y es muy común que esté relacionada a una infección por VPH y ASC-H (células escamosas atípicas, no puede excluirse una lesión intraepitelial escamosa de alto grado) que son sugerentes de una lesión de alto grado y son de mayor relevancia clínica. La clasificación recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los informes citológicos, queda de la siguiente forma:^{14, 22,23,24}

- Células escamosas atípicas: ASC-US y ASC-H
- LIE-BG: corresponden a VPH y NIC 1 (displasia leve)
- LIE-AG: corresponden NIC II (displasia moderada) o III (displasia severa) y Carcinoma in situ

También existe el sistema para la notificación de resultados de Papanicolaou que consiste en una clasificación numérica (5 clases o grados), los cuales se mencionan a continuación:

- Clase I: Dentro de límites normales con respecto al cáncer cervicouterino.
- Clase II: Compatible con un proceso inflamatorio sin orientar a una causa determinada.
- Clase III: Sospecha de cáncer.
- Clase IV: Carcinoma in situ.
- Clase V: Carcinoma invasor

Se valora si una muestra tisular cervical presenta NIC y en qué grado, en función de las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos. Para clasificar la NIC se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas. Los grados más avanzados de NIC suelen tener una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial de células maduras, diferenciadas.¹¹

En la NIC 1 existe buena maduración, con mínimas anomalías nucleares y pocas figuras mitóticas. Las células indiferenciadas se encuentran en las capas epiteliales más profundas (tercio inferior). Se observan cambios citopáticos debidos a la infección por el VPH en todo el espesor del epitelio. Las lesiones de NIC 1 son la manifestación de infección reciente por VPH y revierten tan frecuentemente como las infecciones sin manifestaciones celulares. La mayoría de las infecciones por VPH desaparece al cabo de tres años posteriores a su adquisición; sin embargo, las producidas por HPV 16 y 18 tienden más a la persistencia y progresión. De estos dos, las infecciones por HPV 16 son más frecuentes; no obstante, las causadas a HPV 18 producen una mayor proporción relativa de adenocarcinomas.

La NIC 2 se caracteriza por presentar cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o los dos tercios inferiores del epitelio, se observan anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1. Además, pueden verse figuras mitóticas en toda la mitad inferior del epitelio.

En la NIC 3, la diferenciación y la estratificación pueden faltar por completo o existir solo en el cuarto superficial del epitelio, presenta abundantes figuras mitóticas y muchas

de ellas tienen formas anormales. Las anomalías nucleares se observan en todo el espesor del epitelio. Las NIC 3 son verdaderas lesiones pre-cancerosas y tienen alto riesgo de progresión a cáncer invasor.^{11,25}

La clasificación de la OMS divide los carcinomas cervicouterinos en tres grupos principales en función del sitio de origen o de la estirpe celular de la cual se origina: carcinomas epidermoides o escamosos (80-90%), adenocarcinomas y otros tumores (10-20%). A su vez, cada uno de estos tres grupos se compone de diversos subtipos histológicos.²⁶ Su comportamiento histológico varía, en general, el adenocarcinoma y los carcinomas adenoescamosos son más agresivos que los epidermoides.^{17,21} Sin embargo el cáncer cervical de células escamosas es el cuarto cáncer más común en mujeres en todo el mundo y la neoplasia maligna ginecológica más común.²²

1.9 Diagnóstico.

El reto diagnóstico en CaCu reside en el poder identificar tempranamente a las mujeres que están en alto riesgo de progresión a cáncer ya que menos del 15% de los casos de CaCu son identificados tempranamente. La OMS ha priorizado el cribado cervical para mujeres de 30 a 49 años a intervalos de 5 años.² Las pautas de detección del cáncer cervicouterino del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2016 recomiendan que las mujeres de ≥ 21 años se realicen un examen cada 3 años por medio de citología cervical y en las mujeres de ≥ 30 años, recomiendan realizar citología cervical y pruebas de VPH de alto riesgo cada 5 años. Se ha observado que las mujeres con citología negativa que dan positivo para HPV16 / 18 tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer y lesiones pre invasivas que aquellas que dan positivo para cualquiera de los otros 12 tipos de HPV de alto riesgo.¹⁴

La mayoría de las pacientes con NIC presentan lesiones asintomáticas, dentro de los estudios diagnósticos para las lesiones pre invasivas del cuello uterino se encuentran la citología cervicovaginal: citología convencional y citología basada en líquido (LBC), la colposcopia y la prueba de ADN del VPH. El estudio histopatológico mediante biopsia es la prueba definitiva para la confirmación diagnóstica.⁸

1.9.1 Citología

La citología es el método de tamizaje de lesiones pre neoplásicas; permite el diagnóstico temprano y el tratamiento de las lesiones pre malignas cervicales, consiste en la obtención de células del endocérvix, exocérvix y principalmente de la zona de transformación con una espátula de Ayre o un cepillo muy pequeño llamado “cytobrush” (existe una variedad de instrumentos sin embargo estos son los más usados), para posterior realizar un extendido en un portaobjetos, fijarlo con alcohol y aplicar la técnica de tinción de Papanicolaou (citología convencional) y poder realizar la observación al microscopio de la muestra e interpretar los cambios o alteraciones en la morfología de las células. Esta prueba fue desarrollada por el anatomista George N. Papanicolaou, quien fue el primero en emplear la valoración del material celular del cuello uterino y la vagina para el diagnóstico de carcinoma cervical. Por otra parte, el ginecólogo J. Ernest Ayre introdujo el uso de una espátula de madera para raspar el cuello uterino, y así reunir células directamente de la zona de transformación, el trabajo de estos dos hombres es el pilar del método diagnóstico, que hasta la fecha seguimos empleando.

El cepillo endocervical es recto y cilíndrico, deben introducirse al menos tres cuartas partes en el canal endocervical y girarse, no más de 150 grados ya que tiene cerdas en los 360 grados y con este pequeño giro se logra obtener material adecuado de toda la circunferencia, el girarlo más puede provocar sangrado que altere la muestra. El uso de este artefacto es eficiente cuando la zona de transformación está alrededor de un orificio redondo pequeño como el de una nulípara, o bien en donde no se ve la zona de transformación que está situada hacia el canal endocervical, como sería el caso de un cérvix con atrofia. No es adecuado cuando existe ectropión (eversión) extenso ya que la ZT se ha desplazado hacia fuera del orificio y no podrá ser tocada por el instrumento.

La espátula de Ayre tiene forma parecida al extremo superior del fémur; la prominencia y el ángulo que tiene embonan en el orificio endocervical y el exocérvix para así obtener material de la ZT. El instrumento debe girarse sin ser más de dos giros completos, para evitar el sangrado. Es útil cuando la ZT está situada en la zona externa del orificio cervical ya que las curvaturas del instrumento y la del cérvix coinciden.

Otro instrumento para la toma de muestra es la brocha de Pappette, el cual consta de cerdas flexibles de hule y tiene la forma de un techo de dos aguas con las cerdas más

largas en el centro que son las que entran al orificio cervical, y las más cortas en la periferia, que se quedan en el exterior. El instrumento se manipula introduciendo por el orificio las cerdas más largas y girándolo 360 grados entre tres y cuatro veces, el giro se suspende si hay sangrado. Al girar van “barriendo” todo el sitio de contacto que generalmente es amplio; el material se deposita en la laminilla en forma longitudinal, se tiene en la parte central el material endocervical, en la intermedia hacia ambos extremos el material de la ZT y en la periferia el exocérvix.²⁷

La muestra debe fijarse rápido para evitar la desecación y la degeneración de las células; además debe extenderse de manera uniforme en toda la superficie del portaobjeto. Otro problema es la presencia de sangre y células inflamatorias que compiten por el área de superficie del portaobjeto, llegando a ocultar células epiteliales entre otras imprecisiones, esto resulta en una falta de sensibilidad, especificidad, confiabilidad y repetitividad debido a errores de muestreo y / o errores de detección. En México, la sensibilidad y especificidad de la prueba citológica ha sido variables debido principalmente a dos tipos de errores: los que se cometen durante la obtención, extendido y fijación de las células, y los acontecidos durante la tinción, observación, interpretación y diagnóstico citológico. La Secretaría de Salud, en 2006 emitió el Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical, cuya finalidad es establecer criterios homogéneos de los procedimientos para la toma de la muestra, su extendido y fijación del material celular, que permitan la adecuada interpretación y diagnóstico citológico de las alteraciones precancerosas y cancerígenas. Entre estos criterios se establece que el extendido exocervical en el portaobjetos se realice con movimientos lineales (longitudinales).²⁸

En general tiene una tasa de falsos positivos de hasta el 50% en casos de cáncer de cuello uterino. Si bien la prevalencia de citología anormal aumenta con los programas de detección, la incidencia y la tasa de mortalidad del cáncer de cuello uterino también se reduce drásticamente en los países con dicho análisis. La especificidad de la prueba es tan alta como 81.8% y su sensibilidad es tan baja como 57%. El uso de un solo frotis es capaz de diagnosticar una NIC de cualquier grado en el 51% de los casos y la eficacia del diagnóstico aumenta con las lesiones de alto grado.^{1,17}

La adecuada toma de un frotis cervical ha sido un tema de discusión importante; la alta tasa de falsos negativos de la prueba de Papanicolaou es atribuible a los frotis inadecuados caracterizados por estar contaminados con sangre o células inflamatorias (por lo cual es importante no realizar durante la menstruación o antes de 3 días de finalizado el último periodo menstrual, 48 horas previas al examen la paciente no debe haberse realizado duchas vaginales, tenido relaciones sexuales o usado tampones, jabones, cremas vaginales, o medicamentos vía vaginal), estar extendidos en una capa muy gruesa o errores en la interpretación de la muestra, estar mal fijados y algunos tener insuficiente e incluso ausencia de células endocervicales. Esto trae como consecuencia una disminución de la sensibilidad de la prueba hasta 51 % y un 98 % de especificidad para detectar una neoplasia intraepitelial o un cáncer cervicouterino invasor.

Hoy en día, la mayoría de los laboratorios del mundo desarrollado han implementado la técnica LBC por su menor índice de pocas muestras insatisfactorias. La LBC permite el examen de todas las células eliminadas por muestreo, y preservarlas durante un período más largo. Todo esto contribuye a una mayor tasa de detección de anomalías de las células en la superficie del cuello uterino.² Existen dos pruebas de citología basadas en líquidos aprobadas por la FDA; ambas permiten depositar el material en un preservativo líquido (Liquid-PREP) con el que se enjuaga el dispositivo de recolección y se fijan las células y el cual es un líquido de preservación donde se disolverá la muestra que se obtiene por medio de un cepillo cervical (cervex Brush) el cual remueve células exocervicales y endocervicales en un solo paso por lo que reduce el potencial del secamiento con el aire, permite también la rápida transferencia del material a una lámina en monocapa. Por lo cual se ha observado un incremento de la sensibilidad en comparación con la citología convencional debido probablemente a 3 factores: 1) Incremento en la recogida del número de células representativas por mejora del muestreo, 2) Reducción de sangre y artefactos y 3) Mejor conservación de las células, lo que permite una mejor categorización de las lesiones. Los sistemas de estudio por frotis basados en líquidos son Thin Prep Pap Test® aprobado en 1996 y el AutoCyte Prep® aprobado en 1999.²⁹

La citología en base líquida es una prueba frecuentemente preferida por patólogos dado que la interpretación se ve facilitada por el extendido uniforme de las células epiteliales

en una capa delgada y con una reducción del tiempo promedio de interpretación microscópica de 30 %. Además, se pueden realizar investigaciones en el líquido remanente, tales como determinación de VPH de alto riesgo en pacientes con resultados alterados como en el caso de ASCUS (anomalías cervicales más comúnmente observadas en los resultados citológicos, seguidas de una LIEBG). La Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical, ofrece tres formas posibles para el manejo de ASCUS: (1) Seguimiento con citología, (2) pruebas de VPH o (3) colposcopia. Si el resultado citológico es LIEAG, se recomienda la derivación a la colposcopia.^{1,2,29}

La mayoría de los países utilizan el examen de citología para mujeres de entre 20 y 30 años. Varios países difieren en la organización de su programa de detección de cáncer cervical; en términos de tipo de prueba de detección, metodología de invitación, detección basada en la población o detección oportunista, población objetivo, intervalos de detección, pero también en la edad de inicio de la detección del cáncer cervical. En los Países Bajos y Finlandia, el gobierno ofrece exámenes de detección a partir de los 30 años con un calendario de 5 años. Bélgica, Francia, Australia, el Reino Unido e Italia comienzan antes e invitan a mujeres cada 3 a 5 años a partir de sus 25 años. Suecia comienza a los 23 años, y Alemania, Canadá y EUA comienzan incluso antes a los 20 o 21 años y utilizan un calendario anual de 1 a 5.¹⁶ En México la detección deberá iniciar a partir de los 25 años y terminar a los 69 años, la citología cervical convencional o en base líquida está indicado en el grupo de 25 a 34 años, la detección biomolecular de VPH sola o combinada con citología deben de usarse en el grupo de edad de los 35 a los 69 años.

La mujer con resultado de citología negativa deberá realizarse un nuevo estudio en un año, si el resultado es negativo por dos años consecutivos la periodicidad será cada 3 años. La mujer con muestra citológica inadecuada deberá repetirse la prueba en un plazo no mayor a 21 días, después de dos citologías inadecuadas deberá realizarse colposcopia. La mujer con citología positiva ASCUS deberá ser referida a colposcopia o sometida a vigilancia anual. En cualquiera de los casos anteriores si se dispone del recurso deberá solicitarse prueba de VPH-AR. En mujeres de 35 años o más con prueba de VPH-AR negativa el próximo estudio se podrá realizar en 5 años, si la prueba de

VPH- AR es positiva se solicita citología complementaria y si es positiva se envía a colposcopia, si la citología complementaria es negativa se solicita una nueva prueba de VPH-AR en un año.¹⁵

1.9.2 Análisis de ADN de VPH

Estas técnicas consisten en un análisis cualitativo del ADN. Se basan en la detección específica de secuencias de ADN del VPH en tejido o bien en tomas de material procedente del cérvix y permiten, por tanto, identificar el tipo de virus presente en la lesión. Pueden dividirse en 2 formas:

- Detección de proteínas del VPH (método inmunohistoquímico).
- Detección de secuencias genómicas del VPH (técnicas de biología molecular).

Básicamente, consisten en enfrentar el ADN de una determinada muestra con un fragmento conocido de un ácido nucleico cuya secuencia es complementaria a la secuencia de ADN que intentamos detectar. Dicho fragmento se denomina sonda y el proceso hibridación. Existen numerosas técnicas de análisis cualitativo del ADN y una gran diversidad de variaciones y modificaciones de estas técnicas. Estas técnicas presentan diferencias en cuanto a su sensibilidad, complejidad y reproductibilidad. Las técnicas más empleadas en el estudio de VPH son:

- a) Hibridación in situ: Consiste en aplicar sondas complementarias marcadas con sustancias radiactivas o con colorantes que permitan su posterior visualización sobre un corte del tejido problema o sobre una extensión citológica.
- b) Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Su fundamento consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de ADN si está presente en la muestra. Este proceso, que se conoce como amplificación, se produce mediante la reacción en cadena de la polimerasa; es una técnica muy sensible capaz de detectar la presencia de muy pocas copias de ADN del virus, aunque estén presentes en una sola célula de entre varios miles.
- c) Captura de híbridos. En esta técnica se utilizan sondas de ARN capaces de detectar varios tipos de VPH. Cuando la muestra presenta infección vírica se produce un híbrido ARN-ADN que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA que utiliza un compuesto quimioluminiscente para

revelar la reacción y que proporciona incluso información sobre la cantidad de ADN viral presente en la muestra, que parece tener relación con la presencia de LIE-AG. La técnica dispone de dos sondas: una para virus de bajo riesgo y otra para virus de alto riesgo, aunque una práctica habitual consiste en aplicar únicamente la sonda para detección de virus de alto riesgo. El test Hybrid Capture II permite detectar cinco virus de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44) y 13 tipos de riesgo alto o intermedio (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), involucrados en el 90% de casos de carcinoma de cérvix.

Las técnicas de alta sensibilidad para la detección del VPH como la PCR o la captura de híbridos son capaces de detectar la presencia de cantidades mínimas de ADN viral y aumentan la sensibilidad de los métodos de cribado clásicos, al poner de manifiesto algunas lesiones de alto grado no detectadas con la citología. Sin embargo, el gran inconveniente de estos métodos es su elevado precio. Por lo que la detección y tipificación de VPH por métodos como la PCR o la captura de híbridos podrían ser utilizados en forma selectiva en los siguientes casos:

- Clarificación de los casos con citología ASCUS.
- Seguimiento de pacientes tratados por lesiones cervicales.
- Detección de mujeres mayores o mujeres con factores de riesgo que, tras repetidas citologías negativas, no necesitan continuar con el programa de cribado.

La NOM-014-SSA-1994, modificada en octubre de 2007, menciona que en las pacientes con diagnóstico histopatológico de LEIBG y en quienes se realizó tratamiento conservador se puede llevar seguimiento por pruebas de biología molecular a los 6, 12 y 24 meses.³⁰

El VPH 16 es el tipo de VPH de mayor riesgo; por lo tanto, incluso si la citología es negativa, cuando un paciente da positivo por infección por VPH 16, debe ser derivado a una colposcopia. Además, independientemente de la edad, se recomienda la derivación a la colposcopia en el contexto de la detección temprana de infecciones por VPH de alto riesgo para detectar posibles lesiones cervicales.¹⁴

1.9.3 Colposcopia

La colposcopia es una prueba para evaluar el cuello uterino de una mujer con citología cervical anormal o VPH de alto riesgo. Puede realizarse de forma ambulatoria en un corto período de tiempo y es bien tolerada por los pacientes. Se considera el estándar de oro para la evaluación de pacientes con lesiones cervicales y resultados anormales de frotis.¹

Aunque la impresión colposcópica juega un papel importante en el manejo posterior, la precisión del proceso variaba según la experiencia de los colposcopistas. La sensibilidad para detectar lesiones de alto grado y cáncer de cuello uterino oscila entre 64% -99% y la especificidad de solo 30% -93%.¹⁹

Durante la colposcopia, se realizará una prueba donde aplicará solución de ácido acético al 3% -5%, el cual causa hinchazón del tejido epitelial, en particular del epitelio cilíndrico y de cualquier zona de epitelio escamoso anormal. Causa una precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas. Por tal razón, el efecto del ácido acético depende de la cantidad de proteínas nucleares y citoqueratinas presentes en el epitelio. Las zonas de NIC experimentan una coagulación máxima debido a su mayor contenido de proteínas nucleares e impiden el paso de la luz a través del epitelio. Como resultado, el patrón vascular subepitelial queda oculto y se vuelve difícil de ver, al tiempo que el epitelio toma un color blanco. Esta reacción se denomina acetoblanqueo y produce un efecto perceptible que contrasta con el color rosado del epitelio escamoso normal circundante. Otra prueba que puede realizarse es la de Schiller con solución de yodo de Lugol. El fundamento de esta prueba es que el epitelio escamoso metaplásico original y el epitelio escamoso metaplásico maduro recién formado contienen glucógeno, en tanto que la NIC y el cáncer invasor contienen escaso o ningún glucógeno. El epitelio cilíndrico no contiene glucógeno. El epitelio escamoso metaplásico inmaduro por lo general no contiene glucógeno o, en ocasiones, puede contenerlo en bajas cantidades. Por su parte, el yodo es glucofilico y, en consecuencia, la aplicación de una solución yodada da lugar a la captación de yodo por los epitelios que contienen glucógeno. Así pues, el epitelio escamoso normal, que sí contiene glucógeno, se tiñe de color castaño caoba o negro tras la lugolización. El epitelio cilíndrico no capta

el yodo y no se tiñe. Las zonas de NIC y de cáncer invasor no captan el yodo (ya que carecen de glucógeno) y se ven como zonas gruesas de color amarillo mostaza o azafrán. El colposcopista realiza una "impresión colposcópica" en función del área más grave identificada. Cuando aparece un área sospechosa, se realiza una biopsia dirigida mediante un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), legrado endocervical o una conización con cuchillo frío. A partir de estos especímenes se realiza un diagnóstico histopatológico final que generalmente se estratifica en seis categorías: sin lesión, NIC 1, NIC 2, NIC 3, adenocarcinoma in situ o carcinoma de células escamosas.^{2,11,19}

Existen varios criterios colposcopicos entre estos, el Reid Colposcopic Index (RCI) es el más utilizado; la lesión se puntúa con 4 características: color, margen (bordes y superficies de la lesión), angioarquitectura y captación de yodo como se describe a continuación:^{11,19}

- Color: epitelio acetoblanco tenue, indiferenciado, área acetoblanca más allá del borde de la zona de transformación (0 puntos). Coloración intermedia blanquecina y superficie brillante (1 punto). Densidad blanco ostra, gris, opaco (2 puntos).
- Margen: microcondilomatoso o microcapilar (0 puntos). Regulares, simétricas, contornos netos y rectilíneos (1 punto). Dehiscentes, enrollados, dispar (2 puntos).
- Angioarquitectura: Capilares finos, de calibre y disposición uniforme, patrón de punteado o mosaicos finos, vasos más allá de la zona de transformación (0 puntos). Ausencia de vasos (1 punto). Punteado o mosaico grueso bien definido, nítidamente delineado (2 puntos).
- Captación de yodo: Color castaño caoba, tinción amarilla de una lesión con tres o menos puntos de los tres primeros criterios (0 puntos). Captación parcial de yodo con aspecto moteado (1 punto). No captación de yodo, tinción amarilla de una lesión con cuatro o más puntos en los tres primeros criterios (2 puntos).

La puntuación se interpretara de la siguiente manera:

- 0-2 puntos: probablemente NIC 1.
- 3-4 puntos: lesión superpuesta, probablemente NIC 1 o NIC 2

- 5-8 puntos: probablemente NIC 2 o NIC 3.

El RCI tiene mejor eficacia que la impresión colposcópica, con una sensibilidad entre 74% a 97% y una especificidad entre 91% a 95%. En 2005, Strander et al. Introdujo un nuevo sistema de puntuación colposcópico "Índice Colposcópico Sueco (LME)", que agregó el tamaño de la lesión a las otras 4 características que se utilizan en el RCI. La sensibilidad para predecir NIC 2 cuando la puntuación es ≥ 5 fue del 100% y la especificidad fue del 90% si la puntuación fue ≥ 8 .¹⁹

La nueva terminología colposcopia fue preparada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) en 2011, en donde el examen colposcópico deben ser evaluados por tres variables: 1) adecuados o inadecuados, con la razón dada, y 2) la visibilidad de la unión escamosa, y 3) tipo de zona de transformación. Otras adiciones fueron la localización de la lesión ya sea dentro o fuera de la zona de transformación y factores determinantes del tamaño, así como la localización de las lesiones cervicales según las agujas del reloj, tamaño de la lesión, número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.³¹

1.10 Prevención

Las vacunas contra VPH ayudan a prevenir el CaCu y son más efectivas si se administran antes de la exposición al virus, son seguras, bien toleradas y con alta eficacia para prevenir la infección, disminuir su persistencia y evitar el desarrollo de lesiones precursoras. En la actualidad se encuentran disponibles tres vacunas que brindan protección contra el VPH-16 y el VPH-18 (bivalente), la que protege además contra el VPH-6 y el VPH-11 los cuales son causa del 90% de las verrugas genitales (tetraivalente), y la nonavalente contra VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (disponible a partir de junio 2016) .

En años anteriores hubo controversia entre el número de dosis de la vacuna a aplicarse y su eficiencia. Sin embargo, se observa que 2 dosis de vacuna en niñas de 9 a 15 años de edad, no son inferiores a 3 dosis en términos de inmunogenicidad. La duración exacta de la inmunidad inducida por la vacunación, aún continúa en seguimiento. Existen estudios

que refieren que después de 7.3 años de su aplicación, no se habían presentado casos de infección o lesiones cito-histológicas asociadas a VPH-16/18.

El rango de edad indicado para la aplicación de cada vacuna difiere según el país y la agencia reguladora que lo autoriza, Por ejemplo en Europa la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no establece un límite superior en la edad de vacunación, mientras que en EUA la FDA limita la vacuna a mujeres por debajo de 26 años. En España las tres vacunas están autorizadas a partir de los 9 años para hombres y mujeres y en EUA la vacuna tetravalente está autorizada para mujeres y hombres de 9 a 26 años y la bivalente de 9 a 25 años.

La OMS recomienda la vacunación contra el VPH por considerarla segura y eficaz para proteger contra el CaCu y emite las siguientes recomendaciones.^{13,15}

- Administrar vacuna bivalente o tetravalente en niñas de 9-13 años que no hayan iniciado vida sexual, en dos dosis con un intervalo de 0 y 6 meses.
- El intervalo entre las dos dosis debe ser de seis meses. No existe un intervalo máximo entre ambas dosis; sin embargo, se sugiere un intervalo no mayor de 12 a 15 meses. Si el intervalo entre las dosis es inferior a cinco meses, se debe administrar una tercera dosis al menos seis meses después de la primera dosis.
- Los individuos inmunocomprometidos, incluidos aquellos que cursan con infección por VIH, así como las mujeres de 15 años y mayores también deben recibir la vacuna y necesitan tres dosis (a los 0, 1-2, y 6 meses) para estar completamente protegidos.
- La vacuna contra el VPH funciona mejor si se administra antes del inicio de la actividad sexual.
- Todas las niñas en el grupo de edad o en la clase de la escuela/grado/año identificadas como población objetivo por el programa nacional deben recibir la vacuna contra el VPH.
- Las niñas que ya son sexualmente activas también pueden recibir la vacuna contra el VPH, aunque tal vez su eficacia sea menor.
- No se recomienda la aplicación de la vacuna en mujeres embarazadas. En caso de embarazo durante el lapso de aplicación de la vacuna, deberá suspenderse su aplicación hasta el término del embarazo.

- En el caso de que la vacuna se aplique en una mujer embarazada de manera inadvertida, no se requiere intervención alguna, debido a que no contiene virus vivos y no se han observado problemas de salud en las mujeres ni en los niños en los casos en que se ha aplicado de manera incidental.

En México el esquema de inmunización es de dos dosis con un intervalo de 0 y 6 meses, está dirigido a niñas de quinto año de primaria y de 11 años de edad no escolarizadas, idealmente antes del inicio de vida sexual. Mujeres VIH positivas asintomáticas o no con edades entre 11 a 49 años el esquema consta de 3 dosis a intervalos de 0, 1 y 6 meses o de 0, 2 y 6 meses para la vacuna bivalente y tetravalente respectivamente.

Otras medidas de prevención primaria son el retraso del inicio de la actividad sexual hasta después de la adolescencia, limitar el número de parejas sexuales (monogamia de preferencia), evitar las relaciones sexuales con personas que han tenido muchas parejas sexuales, evitar las relaciones sexuales con personas que evidentemente presentan verrugas genitales, dejar de fumar, uso de anticonceptivos de barrera.¹⁵

1.11 Embarazo y vía de resolución

Durante la pubertad y el embarazo, la zona del exocérvix se amplía, lo cual facilita la exposición al VPH y, por tanto, la infección. Esta situación explica por qué el inicio de la vida sexual activa y el primer embarazo a edades tempranas, así como la multiparidad, son de los factores de riesgo más fuertemente asociados al desarrollo de cáncer cervicouterino, además del hecho de tener múltiples parejas que a su vez tienen parejas con múltiples parejas.^{6,13,32}

En el embarazo se observan cambios en el cérvix como el aumento de la vascularidad, edema, hiperplasia de las glándulas, metaplasia inmadura, decidualización del estroma cervical (en 30% de las embarazadas en segundo y tercer trimestre) y reacción Arias-Stella.

Además, los cambios en la concentración de estrógeno y progesterona durante el embarazo son responsables de que la eversión del epitelio columnar (ectopia) sea más pronunciada en el segundo y tercer trimestre. Por lo tanto, el mantener las áreas de ectopia y metaplasia durante mucho tiempo provocado por la alta paridad puede aumentar el riesgo de contraer CaCu porque facilita la exposición directa al VPH que

tiene un tropismo preferencial para las áreas de metaplasia ubicado en unión escamosa columnar. Además, la inmunosupresión fisiológica en el embarazo comienza con el proceso inmunoinflamatorio del implante de trofoblasto y se asocia con altos niveles de progesterona necesarios para su mantenimiento. Este proceso continúa durante el período posparto y actúa como un inmunosupresor biológico. También se propone que el estado hiperestrogénico y la disminución en la respuesta inmunológica humoral concurrentes con el embarazo incrementan la actividad del VPH.^{20,32,33,34}

Las reacciones deciduales pueden producir cambios notables en el contorno de la superficie y parecer sospechoso de lesión, por lo que el embarazo condiciona que en la colposcopia se aprecie hipertrofia cervical, edema estromal, hiperplasia glandular, metaplasia escamosa, migración de la zona de transformación e hiperemia en la mucosa vaginal y como se mencionó anteriormente la unión escamocolumnar suele evertirse hasta que, a partir de las 20 semanas de gestación, es totalmente visible en la mayoría de las pacientes; por lo tanto, este estudio puede resultar insatisfactorio. Además el incremento en la perfusión cervical puede condicionar que los cambios ante la aplicación del ácido acético sean menos evidentes y pudieran enmascarar una lesión de alto grado.²⁰

Sin embargo, el efecto del embarazo en la historia natural de la lesión intraepitelial cervical es controversial. Schuster, et al., describió que el embarazo no modifica la progresión de las lesiones moderadas a severas y otros autores describen una alta incidencia de regresión en el post parto.³⁵ Bakari et al., refiere que en pacientes diagnosticadas con NIC en el embarazo mediante la técnica de citología exfoliativa y colposcopia confirman que éste permanece, generalmente, en el mismo estadio antes y después al evento obstétrico, y que sólo en un pequeño porcentaje existe una regresión. Esto se puede atribuir probablemente a la madurez cervical y a la resolución del embarazo a través de un parto vaginal. La hipótesis de que la tasa de regresión es más alta durante el embarazo es que, en mujeres con infección por VPH, el patrón hormonal típico durante el embarazo induce una activación viral que posteriormente conduce a un aumento de las tasas de regresión espontánea después del parto.²¹ Otros autores también creen que la descamación cervical traumática o cambios isquémicos transitorios del epitelio cervical, con activación de mecanismos inflamatorios y de reparación, así como

la estimulación de los factores inmunes locales asociados con el parto vaginal juegan un papel importante en la regresión espontánea de la displasia cervical en el período posparto.^{20,21} Por lo que la descamación epitelial del cuello uterino o la respuesta inmunológica localizada mejorada son teorías propuestas que podrían explicar este fenómeno de regresión.³⁶

Russo et al., en un estudio de casos y controles con mujeres con VPH positivo como casos y mujeres negativas al VPH como controles encontraron que la alta paridad, el número de embarazos a término y el número de partos abdominales fueron factores de riesgo estadísticamente significativos para el cáncer cervical.³⁴ Sin embargo, Dunan y Rodríguez et al, señalan que el cáncer cervicouterino es más frecuente en las mujeres multíparas con resolución vía vaginal debido a la asociación que existe con heridas e infecciones del cuello uterino, que alteran los límites normales entre los 2 epitelios. Las manipulaciones obstétricas, ya sean por partos o abortos, tienen gran influencia en los cambios histológicos que pueden producirse en el epitelio escamoso columnar, pues esto produce desgarros o erosiones, que pueden crear daños en la multiplicación celular de dicha membrana. Una vez que se ocasionan estas lesiones traumáticas, el tejido necesita una regeneración, y si esta ocurre, cubrirá todo la zona del desgarro con epitelio cilíndrico, que luego será cubierto con el pavimentoso y si logra mantener su posición anterior la estructura anatómica del cuello, no habrá alteraciones, sin embargo las mujeres con CaCu tienen en su mayoría un período intergenésico corto, lo que ocasiona que los órganos reproductores femeninos no se restablecen completamente entre un parto y otro.^{9,18} Además debido a que durante la maduración y dilatación cervical en el parto existe una regeneración de la matriz extracelular con la participación de la glicoproteína E-cadherina, la cual está presente en el citoplasma de las células basales, parabasales y, más raramente, en el epitelio intermedio y escamoso superficial o metáplásico; y la alta paridad tiene un efecto en la baja expresión de E-cadherina, esto podría ser otro cofactor en el contexto de la carcinogénesis cervical.³⁴ En otro estudio realizado por Fukuda et al, observó que las mujeres con displasia persistente tenían muestras de biopsia con un número significativamente menor de células de Langerhans y células T auxiliares que son intrínsecas al proceso de curación de heridas inflamatorias.³⁶

Por lo tanto algunos autores proponen como factores de riesgo asociados a NIC 3 y CaCu más de 6 embarazos y 3 o más partos.¹³ En su tratado Bristol planteo que las mujeres con 3 partos o más tienen 2,83 veces más posibilidades de desarrollar CaCu en relación con las mujeres que han tenido un menor número de embarazos.¹⁸ Argüero et al, refieren que Sethi describió que las mujeres con 3 o 4 embarazos a término, tienen un riesgo 2.6 veces más alto de aparición de CaCu en comparación con las nulíparas y las mujeres con 7 partos o más, presentan un riesgo 3,8 veces mayor.³⁷ En un estudio clínico en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Centro de Salud Comunitario de Rozaje, Montenegro; en el que se incluyó a 860 pacientes en el período de enero de 2017 a enero de 2018; las mujeres fueron examinados en busca de factores y cofactores que fueran las principales causas de CaCu (paridad, el tipo de resolución del embarazo, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, infecciones bacterianas-virales, el momento de la primera relación sexual y el uso de un dispositivo intrauterino). En los resultados se observó que la incidencia significativamente mayor en mujeres con parto vaginal ($p = 0.007$).³⁸ Pese a toda esta información, hasta la fecha no existe evidencia de que los efectos del embarazo modifican la prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH.³⁵

Como ya fue mencionado durante el embarazo, tanto las glándulas cervicales como el estroma experimentan cambios fisiológicos a lo largo de las fases anteparto, intraparto y posparto, gracias a las cuales cuando la citología cervical resulta anormal durante el embarazo, se calcula que de 10 a 70% de los casos tendrán regresión, 25 a 89% persistirán y 3 a 30% evolucionarán a lesiones invasoras.^{20,33} La tasa de regresión espontánea de NIC 1 comprobada por biopsia es del 60-85%, la regresión generalmente ocurre dentro de un período de seguimiento de 2 años como se ve con la citología y la colposcopia, lo que ha llevado a la recomendación de que los pacientes con displasia leve puedan ser tratados por observación. Vlahos y col. explicaron su alta tasa de regresión de NIC debido a las alteraciones traumáticas del epitelio cervical que se producen en el momento del parto y a la rápida curación posparto que ocasionaron una arquitectura epitelial alterada secundaria a la reparación de la superficie de tejidos ulcerados, lacerados o magullados. Además, en el estudio de Kaneshiro et al., se observó

que el trauma cervical y las respuestas inmunológicas después del parto vaginal suponen una regresión de las lesiones displásicas en pacientes posparto.³⁶

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) recomienda que en NIC 2-3 durante el embarazo se realicen una citología y una colposcopia a intervalos no menores de 12 semanas. La biopsia está indicada ante el agravamiento de la lesión o sospecha de cáncer invasor.²⁰ Si se diagnostica NIC 2 o 3 durante el embarazo debe retrasarse el tratamiento definitivo a las 8 a 12 semanas posteriores a la terminación del embarazo. La conización cervical durante el embarazo se vincula con mayor riesgo de hemorragia (10%), infección (5%), parto pretérmino (10-15%), aborto espontáneo (18%) y muerte fetal (5%). Además, las pacientes con conización previa al embarazo con una escisión anterior mayor de 15 mm tienen mayor riesgo de parto pretérmino. Se recomienda la revaloración con citología y colposcopia por lo menos a partir de seis semanas después de la terminación del embarazo y no antes de este lapso.²⁰

1.11.1 Estrógenos y CaCu

El cuello uterino es un tejido sensible al estrógeno. En particular, la zona de transformación del exocérnix uterino, que es altamente sensible a la estimulación con hormonas esteroides. Como ya se mencionó anteriormente existe una asociación entre el grado de uso de anticonceptivos con hormonas esteroides, embarazos repetidos a término y la infección por VPH como factores de riesgo para desarrollar CaCu. Por lo que para inducir la carcinogénesis dependiente del VPH, pueden ser necesarios factores sinérgicos adicionales, como los estrógenos. Las hormonas esteroides incrementan la transcripción de importantes oncogenes del VPH, dando como resultado la degradación de p53, interrumpiendo el ciclo celular normal y eventualmente conduciendo a la generación de CaCu.⁶

El uso de anticonceptivos orales en personas con displasia existente durante más de seis años muestra un mayor riesgo de progresión de displasia cervical a carcinoma in situ. Por lo que los anticonceptivos orales como cofactor pueden aumentar el riesgo de carcinoma cervical hasta cuatro veces en mujeres con VPH positivo. Se cree que el estrógeno transactiva los oncogenes virales, lo que lleva a un aumento de la persistencia viral y la expresión génica. Se desconoce el mecanismo específico por el cual el

estrógeno podría contribuir a la neoplasia cervical sin embargo se ha demostrado que dentro del genoma del VPH se encuentran elementos sensibles a estrógenos (palindrómicos), lo que posiblemente podría mejorar la transcripción del genoma viral tras la estimulación con el complejo de estrógeno-ER (receptor de estrógeno) activado. Los estrógenos se metabolizan a 16- α -hidroxi estronas que a su vez se unen covalentemente y activan ER α . El ER activado se une a elementos de respuesta dentro de la LCR e induce a E6 y E7 a realizar transcripción para mantener la actividad del gen del VPH. Por lo tanto, se presume que tanto el VPH como el estradiol aumentan los efectos entre sí, indirectamente fomentan la proliferación celular descontrolada y, por lo tanto, promueven la proliferación maligna.⁶

Otro posible mecanismo es que las hormonas esteroides sexuales mejoran la expresión de los oncogenes E6 y E7 del VPH 16 estimulando la degradación de los genes supresores de tumores p53 y mejorando la capacidad del ADN viral para transformar células e inducir carcinogénesis.³²

1.12 Tratamiento

La LIE BG se considera la expresión transitoria de la infección por VPH, presentando una alta tasa de regresión espontánea, especialmente en mujeres jóvenes. Además, la progresión a LIE AG o cáncer cervical es poco frecuente. Por lo tanto, la mayoría de las mujeres con una histología LIE BG nunca desarrollarán LIE AG o cáncer y, por estas razones, tanto las guías ASCCP de 2012 como las guías europeas recomiendan un tratamiento conservador.²²

El 25% de las mujeres con infecciones por el VPH presentan cambios citológicos propios de las LIE BG detectables en la citología (NIC1). Se ha observado que la lesión NIC 1 remite a los 12 meses en 61% de los casos y a los 36 meses en el 91% de los casos, en especial en adolescentes y mujeres jóvenes. La probabilidad de remisión es menor a edades más avanzadas. En mujeres con una edad promedio de 32 años la remisión de la LIE BG a los 2 años de seguimiento es de 54.9% y la tasa de progresión del 19.8%. Las lesiones NIC 1 persisten en el 30% de los casos, progresan a NIC 3 en el 10% y a invasión en el 1%, por lo que en un estudio observacional J. Concepción et al. Concluyo que el tratamiento ablativo no representa ventaja alguna sobre el expectante.³⁹

De acuerdo con la ASCCP de 2012, para las mujeres con LIE BG confirmada por biopsia precedida por citología ASCUS o LIE BG, se recomienda la prueba conjunta (citología + prueba AR-VPH) a 1 año. Si tanto la prueba de VPH como la citología son negativas, estas mujeres deberían someterse a una nueva prueba 3 años después. Para las mujeres de 21 a 24 años, se recomienda repetir la citología a intervalos de 12 meses. Además, si la LIE BG cervical persiste durante al menos 2 años, se acepta el seguimiento continuo o el tratamiento.²²

Para las mujeres con LIE BG precedido por ASC-H o LIE AG en la prueba de Papanicolaou, se puede proponer un procedimiento de escisión de diagnóstico u observación con co-pruebas a los 12 y 24 meses, siempre que en este último caso el examen colposcópico sea adecuado y el muestreo endocervical es negativo. Para las mujeres de 21 a 24 años con LIE BG después de la citología ASC-H o LIE AG, es necesaria una observación de hasta 24 meses con colposcopia y citología a intervalos de 6 meses.²² En mujeres con LIE BG cervical persistente en el seguimiento de 24 meses, la opción de realizar un procedimiento de escisión en lugar de continuar la observación.²²

La crioterapia, la electrocoagulación, la ablación por láser, la escisión electroquirúrgica por asa (LEEP), y la escisión electroquirúrgica cilíndrica con electrodos de aguja larga son las formas principales de tratamiento ambulatorio de las pacientes con NIC.

1.12.1 Crioterapia

En la crioterapia se emplea una crisonda con un extremo de metal muy conductor (generalmente plata y cobre), cuya superficie entra en contacto directo con la lesión exocervical. Se logra una gran disminución de la temperatura mediante la expansión, a través del pequeño orificio de la crisonda del gas refrigerante comprimido el cual puede ser óxido nitroso (N₂O) o el dióxido de carbono (CO₂). Las células sometidas a una temperatura de -20°C o inferior durante al menos 1 minuto, llegan a la crionecrosis. Varias son las características de este proceso: cristalización intracelular y extracelular, deshidratación, choque térmico, estasis vascular y desnaturalización de las proteínas. La congelación rápida seguida de descongelación lenta es de gran nocividad para las células, especialmente las neoplásicas. Una secuencia de dos ciclos de congelación y

descongelación producen más destrucción tisular que un ciclo único. Si se logra un contacto excelente entre la punta de la criosonda y el exocérnix la crioterapia con N₂O alcanzará -89°C y con CO₂ -68°C en el núcleo de la bola de hielo y alrededor de -20°C en la periferia. La temperatura mínima en la punta de la sonda debe ser de -60°C para una congelación eficaz. La crioterapia debe constar de dos ciclos secuenciales de congelación-descongelación, cada uno de ellos con 3 minutos de congelación seguidos de 5 minutos de descongelación. La curación se produce en las seis semanas que siguen a la crioterapia, durante las 2 ó 3 primeras semanas tras la crioterapia, la herida está cubierta por tejido de granulación tras lo cual la superficie se reepiteliza. Normalmente, la herida sana por completo entre las 6 y 8 semanas posteriores al tratamiento. La limitación principal de la crioterapia es que no sirve para tratar las lesiones que no están totalmente ubicadas en el exocérnix, sino que afectan al conducto cervical, sin embargo, entre 85% y 90% de las lesiones son enteramente visibles por fuera de la zona de transformación. El tratamiento fracasa en cerca del 5 al 10% de las mujeres, a las cuales se debe volver a tratar con crioterapia, LEEP o conización según convenga. La evaluación de seguimiento puede llevarse a cabo entre los 9 y 12 meses posteriores.

1.12.2 Escisión electroquirúrgica con asa (LEEP).

La electrocirugía consiste en emplear corriente eléctrica de radiofrecuencia para cortar tejidos o lograr la hemostasia. La energía eléctrica empleada en electrocirugía se transforma en calor y en energía lumínica. El calor generado por el arco eléctrico de alto voltaje formado entre el electrodo y el tejido permite al médico cortar tejido por vaporización (a 100°C) o coagularlo por deshidratación (por encima de 100°C). Los electrodos cortantes son asas de acero inoxidable o alambre de tungsteno muy fino (0,2 mm) que permiten cortar en diferentes anchos, profundidades y configuraciones. Hay tres tipos de coagulación: la desecación, en la cual el electrodo activo toca el tejido; la fulguración, en la cual el electrodo activo no toca el tejido, sino que ‘nebuliza’ varias chispas entre él y el tejido; y la coagulación por punción, en la cual se inserta un electrodo, generalmente una aguja, en el centro de la lesión. El objetivo de la LEEP es extirpar las lesiones y la zona de transformación en su totalidad y enviar el tejido afectado al laboratorio de histopatología para su estudio. Se debe de aplicar anestesia

local en un total de hasta 5 ml de lidocaína al 1% (o un agente similar) en el tejido estrófico del exocérvis. Las inyecciones se administran en torno a la periferia de la lesión y la zona de transformación (en la posición de las 3, las 6, las 9 y las 12 del reloj), con una profundidad de 1 a 2 mm, usando una jeringa de 5 ml y una aguja de calibre 25 a 27. Para reducir la hemorragia durante el procedimiento suele añadirse un vasoconstrictor, como la vasopresina al anestésico que se inyecta. El asa se introduce en el tejido 5mm por fuera del límite exterior de la lesión. Es importante no empujar el electrodo, sino dejar que vaya cortando; el operador sencillamente decide la dirección. Una vez que se ha extirpado el tejido y colocado en formol, se fulgura la superficie de la herida quirúrgica con un electrodo de bola de 3 o de 5 mm, en modo de coagulación. También hay que fulgurar los bordes de la herida quirúrgica para preservar la unión escamoso cilíndrica en el exocérvis visible. Si se produce una hemorragia que dificulta el control del electrodo de bola, suele ser útil recurrir a un electrodo de macroaguja para fulgurar una zona hemorrágica de modo mucho más concentrado (mayor densidad de corriente) y localizado. Si se consigue una hemostasia satisfactoria, se impregna la superficie de la herida quirúrgica con solución de Monsel. Si pese a todo, es difícil detener la hemorragia, hay que impregnar profusamente la base de la herida quirúrgica con solución de Monsel y llenar la vagina de gasa. La mujer deberá esperar varias horas antes de retirar la gasa.

Si el diámetro de una lesión excede el ancho del asa más grande (generalmente 2 cm), la lesión debe extraerse con varios pases de asas que pueden ser de tamaños diferentes, suele extirparse primero la parte central de la lesión, después las restantes partes periféricas con uno o varios pases y se guardan todas las muestras para estudio histopatológico. La mayoría de las lesiones que invaden el conducto cervical suelen penetrar en él 1 cm o menos. Las mujeres mayores y las que tienen NIC 3 suelen presentar lesiones más largas, cuya exéresis requiere un segundo pase, de la totalidad del conducto cervical. Generalmente, la porción exocervical de este tipo de lesión que invade el conducto puede extirparse con un asa oval grande (2.0 x 0.8 cm). El resto del tejido del conducto cervical puede extirparse con un asa más pequeña, que suele consistir en un cuadrado de 1,0 cm de lado, pero llevando cuidado de no profundizar más de lo necesario para extirpar completamente la lesión y un margen de tejido normal.

Este tipo de escisión puede penetrar hasta 1,6 cm en el conducto cervical y solo debe intentarse cuando sea absolutamente necesario, porque el riesgo de hemorragia y estenosis aumenta en proporción directa a la profundidad de la escisión. No debe practicarse la LEEP si no puede verse el límite distal o craneal de la lesión, o si la parte distal de la lesión penetra más de 1 cm en el conducto. A estas pacientes debe practicárseles conización. La cita de seguimiento debe de realizarse entre los 9 y 12 meses posteriores al tratamiento. Si existe dolor posoperatorio, se puede indicar analgésicos orales como el paracetamol o el ibuprofeno. Un exudado mucoso marrón oscuro (de la solución de Monsel) teñido de sangre puede persistir una o dos semanas después del tratamiento. La curación tras la LEEP suele producirse en el plazo de un mes.

En aproximadamente un 2% de las mujeres se observa que la unión escamoso-cilíndrica se encuentra en el conducto cervical, por lo que posteriormente al tratamiento podrían presentarse dificultades para el examen colposcópico y el muestreo citológico adecuado. También debe explicarse a las pacientes que en raras ocasiones (probablemente menos del 1%) se produce estenosis parcial o completa del conducto cervical.

En general el fracaso del tratamiento (lesiones persistentes en la visita de seguimiento) ocurre en menos de 10% de las mujeres y para descartar la presencia de carcinoma invasor no sospechado, es aconsejable biopsiar todas las lesiones persistentes. Estas últimas deben volverse a tratar con crioterapia, LEEP o conización, según convenga.¹¹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una de las neoplasias que ocupa las primeras causas de muerte en la mujer a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados. Representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en México, el desarrollo de estas lesiones está ampliamente ligado a la infección por VPH. Sin embargo, previo a la aparición de CaCu existe una serie de cambios morfológicos celulares también conocidos como lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado los cuales pueden asociarse a otros factores como el inicio de la vida sexual, el número de parejas sexuales y el embarazo, sin embargo existen otros factores que han sido poco analizados como la terminación del embarazo vía vaginal; siendo que se ha observado que existe una asociación entre el tipo de resolución obstétrica y la génesis de lesiones intraepiteliales escamosas. En México la multiparidad y el embarazo a edades tempranas van en aumento y del mismo modo se ha observado también un incremento en el número de cesáreas. Por lo que surge la pregunta ¿Cuál es el impacto que tiene la vía de resolución del embarazo en el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” en el periodo 2017-2019?

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervicouterino representa un problema de salud pública en México, ocupa actualmente la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres únicamente detrás del cáncer de mama, la infección persistente por tipos virales de alto riesgo de VPH es el factor etiológico principal para el desarrollo de este y aunque todas las mujeres sexualmente activas de cualquier edad pueden infectarse con VPH, es la persistencia del VPH de tipo oncogénico así como los diferentes factores de riesgo lo que da lugar al desarrollo de lesiones precancerosas.

En epidemiología, el estudio de la relación entre los factores de riesgo y la enfermedad puede realizarse de varias maneras; una forma es describir la fuerza y dirección de la asociación mediante medidas de efecto o asociación como odds ratio (OR) en estudios de casos y controles. Un nivel mayor de información es describir el posible impacto potencial en la población que pudiera tener la eliminación del factor de riesgo en cuestión sobre el desarrollo de la enfermedad; por lo que las medidas de impacto ofrecen una idea del beneficio que se podría obtener si se eliminara el factor de riesgo. Al encontrar información sobre la asociación que existe entre el número de partos y la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales y tomando en cuenta que la clínica de colposcopia del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” cuenta con una amplia población de pacientes con diagnóstico de Lesión Intraepitelial Escamosa Cervical de alto grado, y que muchas de ellas tienen la característica de la multiparidad, considero de importancia analizar la asociación entre el tipo de resolución que tuvieron en su embarazo y la génesis de lesiones precursoras de CaCu para poder hacer énfasis en acciones preventivas y de atención oportuna, por lo que es importante conocer el impacto que la vía de resolución del embarazo tiene para la génesis de dicha patología.

4. HIPÓTESIS

H0: La vía de resolución del embarazo no tiene ningún impacto en la generación de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

Ha: La vía de resolución del embarazo tiene un impacto en la generación de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar el impacto que tiene la vía de resolución del embarazo para el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” en el periodo 2017-2019

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la edad promedio de las mujeres en el momento del diagnóstico.
- Conocer la paridad promedio de las mujeres con lesión intraepitelial escamosa cervical de alto grado.
- Conocer el inicio de vida sexual activa promedio.
- Determinar la edad promedio del primer embarazo.
- Determinar otros factores asociados como número de parejas sexuales y el uso de métodos anticonceptivos.
- Conocer si presentaron laceraciones en cuello uterino durante el parto.
- Conocer los años transcurridos desde el ultimo nacimiento hasta el diagnostico.
- Determinar la vía de resolución del embarazo en mujeres con lesiones intraepitelial escamosa de alto grado de la clínica de colposcopia del Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz.
- Conocer el tipo de procedimientos a nivel cervical realizados en la clínica de colposcopia.

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Casos y controles, observacional y analítico.

6.2 DESARROLLO DEL PROYECTO

- Se solicitó a la unidad de información, planeación, programación y evaluación (UIPPE) del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, los expedientes clínicos de pacientes con lesión intraepitelial escamosa de alto grado del periodo 2017 a 2019 del servicio de colposcopia.
- Se solicitó a la unidad de información, planeación, programación y evaluación (UIPPE) del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, algunos expedientes clínicos seleccionados al azar de pacientes sin lesión intraepitelial escamosa de alto grado del periodo 2017 a 2019 quienes son pacientes del servicio de colposcopia.
- Se realizó una base de datos y se expresaran los resultados en tablas y gráficas, de acuerdo a las medidas de impacto, asociación y frecuencia obtenidas.

6.3 UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

- Los casos son pacientes con diagnóstico histopatológico de lesión intraepitelial escamosa de alto grado de la clínica de colposcopia del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”. Los controles se seleccionaran aleatoriamente de entre la población de pacientes de la clínica de colposcopia sin dicho diagnóstico durante el periodo de tiempo del 2017 al 2019. Para cada caso se tomó 1 control.
- Se recabaron variables sociodemográficas (edad), de antecedentes gineco-obstétricos (inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, método de planificación familiar, gestas, edad de primera gestación, diagnostico citológico, diagnostico colposcopico, diagnostico histopatológico, tratamientos), del evento obstétrico (vía de resolución, año del ultimo evento, complicaciones).

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Tener diagnóstico histopatológico de lesión intraepitelial escamosa de alto grado por parte del servicio de patología con seguimiento por el servicio de colposcopia del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”(CASOS)
- Tener diagnóstico histopatológico diferente a lesión intraepitelial escamosa de alto grado por parte del servicio de patología del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”y ser paciente del servicio de colposcopia del mismo. (CONTROLES)
- Tener expediente clínico y seguimiento en la clínica de colposcopia del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”
- Cualquier rango de edad.
- Antecedente de 1 o más embarazos por cualquier vía de resolución.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres sin diagnóstico histopatológico institucional.
- Mujeres embarazadas.
- Antecedente de aplicación de vacuna vs VPH
- Tabaquismo u otras adicciones.
- Comorbilidades asociadas como DM2, HAS, ERC, VIH POSITIVO.
- Mujeres sin inicio de vida sexual activa.
- Mujeres sin antecedente de embarazo.
- Expediente clínico incompleto

6.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No contar con expediente clínico
- No contar con estudio colposcópico
- No contar con estudio histopatológico.

7. RECOPIACIÓN DE DATOS

Libro XLSX Recolección de datos

Calculadora electrónica para estimar T Student
(<http://www.socscistatistics.com/test/studentttest/default.aspx>)

Calculadora electrónica para estimar Chi cuadrada
(<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>)

8. OPERACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento de un ser humano.	Años cumplidos al momento de realizar el estudio. Expresado en años.	Cuantitativa Discreta	Años.
Paridad	Número total de embarazos que ha tenido una mujer, incluyendo abortos.	Número de veces que se ha embarazado la paciente con lesión de alto grado.	Cuantitativa Discreta	Gestas.
Vía de resolución obstétrica	Vía de expulsión del feto, placenta y anexos.	Vía de resolución del embarazo en la paciente independientemente de la indicación.	Cualitativa Dicotómica	1. Parto 2. Cesárea 3. Aborto
Parto	Proceso por el que la mujer expulsa el feto, la placenta y anexos vía vaginal.	Número de partos vía vaginal que ha presentado la paciente.	Cuantitativa Discreta	Partos
Cesárea	Intervención quirúrgica por medio del cual se extrae el feto, placenta y	Número de veces que se resolvió el embarazo vía abdominal.	Cuantitativa Discreta	Cesáreas

	anexos a través de la pared abdominal				
Inicio de vida sexual activa	Edad en la cual la mujer comenzó a tener contacto sexual.	Edad de inicio de prácticas sexuales	Cuantitativa Discreta	Años	
Número de parejas sexuales	Cantidad de personas con las cuales han mantenido relaciones sexuales	Número de personas con las cuales la mujer ha tenido relaciones sexuales sin importar si existió o no una relación moral	Cuantitativa Discretas	Personas	
Métodos anticonceptivos	Substancias, objetos o procedimientos utilizados para evitar que presente un embarazo	Métodos utilizados para evitar un embarazo previo al diagnóstico histopatológico.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> a) De barrera b) Hormonales c) Naturales d) Quirúrgicos e) Ninguno 	
Edad de primera gestación	Años cumplidos a la mujer embarazarse por primera vez	Años cumplidos de la mujer durante su primer embarazo	Cuantitativa Discreta	Años	
Laceración del cérvix durante el parto	Cualquier tipo de lesión que se pudo	Traumatismo a nivel de cérvix ocasionado durante	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No 	

	presentar durante evento obstétrico en cérvix	trabajo de parto		
Tiempo transcurrido entre ultimo evento obstétrico y diagnóstico.	Años transcurridos desde ultimo evento obstétrico diagnostico	Años transcurridos desde el ultimo parto/cesárea hasta tener un diagnostico histopatológico	Cuantitativa Discreta	Años
citología cervical	Es el estudio de las células exfoliadas de la unión escamo-columnar del cuello uterino. Tiene como propósito detectar anormalidades morfológicas de las células examinadas	Informe citológico de acuerdo al resultado del estudio de las células exfoliadas de la unión escamo-columnar del cérvix	Cualitativa Nominal	a) Células escamosas atípicas: ASC-US y ASC-H b) LIE-BG c) LIE-AG d) Otros
Colposcopia	Exploración o examen visual del conducto vaginal y del cérvix mediante un aparato óptico que amplifica	Diagnostico colposcopico obtenido de la exploración cervical	Cualitativa Nominal	a) Normal b) Pb NIC I c) Pb NIC II d) Pb NIC III e) Pb Ca in situ f) Otros

	las imágenes.			
Biopsia cérvix	Es un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para ser examinada al microscopio.	Diagnostico histopatológico obtenido de la biopsia cervical.	Cuantitativo o Nominal	<ul style="list-style-type: none"> a) NIC I b) NIC II c) NIC III d) Ca in situ. e) Otros.
Tratamiento	Es el conjunto de medios (higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos u otros) cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.	Medidas utilizadas en las pacientes con diagnostico histopatológico establecido.	Cualitativo Nominal	<ul style="list-style-type: none"> a) Conservador b) Quirúrgico

9. IMPLICACIONES ÉTICAS

Este estudio cumple con las siguientes leyes y Normas legales:

- Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, 2013).
- Ley general de Salud, Título Quinto Art. 96, 100 fracciones I-VII..
- 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 Cap. I
- Este artículo está considerado como una investigación sin riesgo acorde al RLGSMIS artículo 17 Fracción I.
- Ley general de la protección de datos personales en posesión de los particulares.
- Ley Federal de transparencia y acceso a la información Pública Gubernamental.
- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA-3 2012 Y NOM -012-SSA3-2012
- Se somete a aprobación ante los comités de investigación y ética en e investigación del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

10. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se obtuvieron 45 pacientes con diagnóstico histopatológico de LIEAG; de las cuales fueron descartadas 3 pacientes (2 por tabaquismo positivo y 1 por la comorbilidad de DM2).

El grupo de controles quedó conformado por 42 mujeres y el grupo control también fue conformado con este mismo número de pacientes. Las medidas de impacto utilizadas fueron el riesgo atribuible, la fracción atribuible en expuestos y la fracción atribuible en la población quedando de la siguiente manera:

El riesgo atribuible: 24 de cada 100 mujeres desarrollarían LIEAG por estar expuestas a partos vía vaginal. La fracción atribuible en expuestos: 62.9 % de las mujeres expuestas a parto podrían haber evitado el desarrollo de LIEAG si se hubiera resuelto su embarazo vía abdominal. La fracción atribuible en la población: el 38% de las mujeres de la clínica de colposcopia podrían evitar el desarrollo de LIEAG si se resolviera su embarazo vía abdominal.

La edad promedio al momento del diagnóstico en el grupo de los casos fue de 40 años, mientras que la de los controles fue de 42.7 años. La T de Student es de -1.44069. El valor de p es de 0.153481.

El número de parejas sexuales en promedio en el grupo de los casos es de 2, mientras que en el grupo de los controles es de 1.59. La T de Student es de 1.88414. El valor de p es de 0.06309.

La edad de inicio de vida sexual promedio en el grupo de casos fue de 17.2 años, mientras que en el caso de controles fue de 18.8 años. La T de Student es de -2.45081. El valor de p es de 0.00819.

La edad promedio del primer embarazo en el grupo de casos fue de 17.6 años, mientras que en el grupo de controles fue de 20.4 años. El valor de la T de Student es de -3.757. El valor de p es de 0.00016.

Los años transcurridos en promedio del último evento obstétrico al diagnóstico de LIEAG en el grupo de casos fue de 9.55 años mientras que en el grupo de controles fue de 11.6 años. La T de Student es de -1.30316. El valor de p es de 0.098084.

Cuadro 1. Características Gineco-obstétricas de las pacientes.

	Mínima	Máxima	Media	P	T Student
EDAD AL DIAGNOSTICO					
(años)					
Casos	23	60	40.0	0.153481	-1.44069
Controles	24	58	42.7		
EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA (años)					
Casos	11	24	17.2	0.00819	-2.45081
Controles	14	33	18.8		
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES					
Casos	1	5	2.0	0.06309	1.88414
Controles	1	3	1.59		
EDAD DE PRIMER EMBARAZO (años)					
Casos	15	25	17.6	0.00016	-3.757
Controles	15	33	20.4		
AÑOS DE ULTIMO EVENTO OBSTETRICO A DIAGNOSTICO					
Casos	4 meses	30	9.55	0.09808	-1.30316
Controles	1	30	11.6		

Valor de p obtenido mediante T-Test calculator por 2 independent means. Statistics to use. <http://www.socscistatistics.com/test/>

Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

El método de planificación familiar más utilizado en el grupo de casos es la oclusión tubarica bilateral (45.2 %), le siguieron los hormonales, dispositivo intrauterino y preservativo en un 16.6 %, 7.1 % y 4.7% respectivamente, el 26.2% no utilizaron ningún método de planificación. En el grupo de controles la oclusión tubárica bilateral también es el método más usado (57.1%), le siguió el dispositivo intrauterino en un 2.3% y hasta el 40.4% no utilizo ningún método de planificación familiar.

Cuadro 2. Características Gineco-obstétricas por grupo de edad

	CASOS (n=42)	CONTROLES (n=42)	TOTAL (n=84)
EDAD DE DIAGNÓSTICO (%)			
<30	6 (14.3)	2 (4.8)	8 (9.5)
30-35	9 (21.4)	5 (11.9)	14 (16.7)
>35	27 (64.3)	35 (83.3)	62 (73.8)
EDAD INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA (%)			
<15	3 (7.1)	1 (2.4)	4 (4.8)
15-18	28 (66.7)	23 (54.8)	51 (60.7)
>18	11 (26.2)	18 (42.8)	29 (34.5)
EDAD DE PRIMER EMBARAZO (%)			
<18	21 (50.0)	6 (14.3)	27 (32.2)
18-20	17 (40.5)	23 (54.8)	40 (47.6)
>20	4 (9.5)	13 (30.9)	17 (20.2)
PAREJAS SEXUALES (%)			
1	35 (83.3)	26 (61.9)	61 (72.6)
>1	7 (16.7)	16 (38.1)	23 (27.4)
AÑOS DE ULTIMO EVENTO A DIAGNOSTICO (%)			
<10	27 (64.3)	19 (45.2)	46 (54.8)
10-20	11 (26.2)	17 (40.5)	28 (33.3)
>20	4 (9.5)	6 (14.3)	10 (11.9)
METODO ANTICONCEPTIVO (%)			
Ninguno	11 (26.2)	17 (40.5)	28 (33.3)
Preservativo	2 (4.8)	0 (0)	2 (2.4)
Hormonal	7 (16.7)	0 (0)	7 (8.3)
DIU	3 (7.1)	1 (2.4)	4 (4.8)
OTB	19 (45.2)	24 (57.1)	43 (51.2)

Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

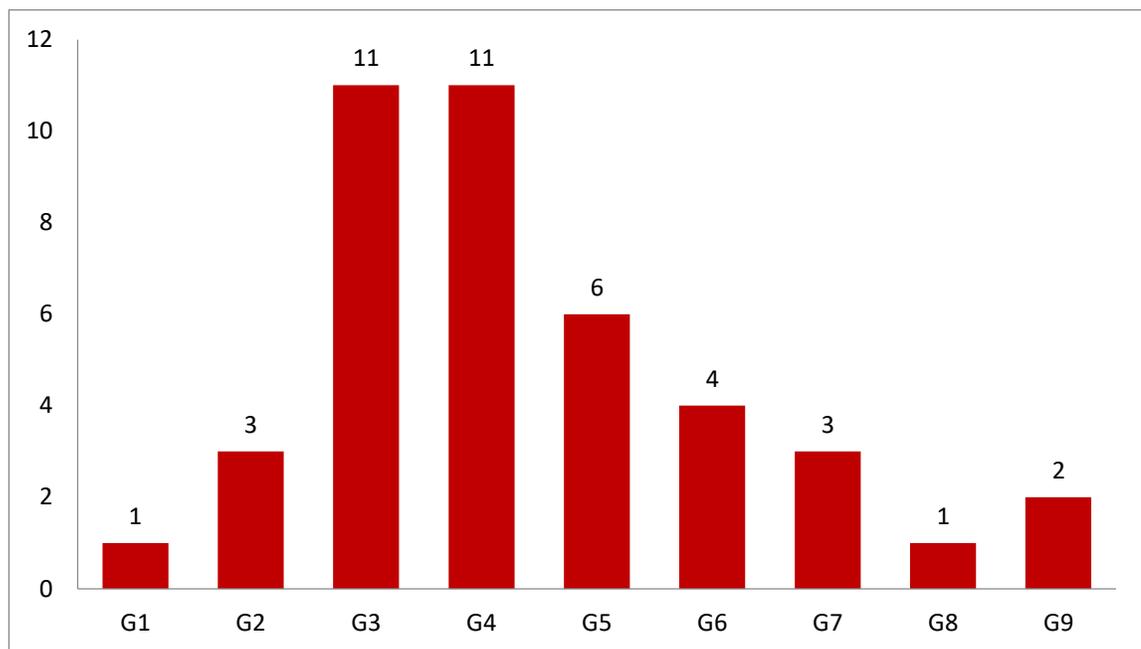
En cuanto al número de embarazos; en el grupo de casos predominaron las pacientes con 3 y 4 embarazos, siendo el promedio de 4.4 por mujer, mientras que en el grupo de controles predominaron las pacientes con 2, siendo el promedio de 4 por mujer. En ambos grupos hubo dos pacientes con 9 embarazos.

Cuadro 3. Porcentaje de mujeres según el número de embarazos.

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	TOTAL
CASOS	1	3	11	11	6	4	3	1	2	42
CONTROLES	2	11	8	5	5	5	3	1	2	42
%	3.6	16.6	22.6	19	13	11	7	2.4	4.8	100%

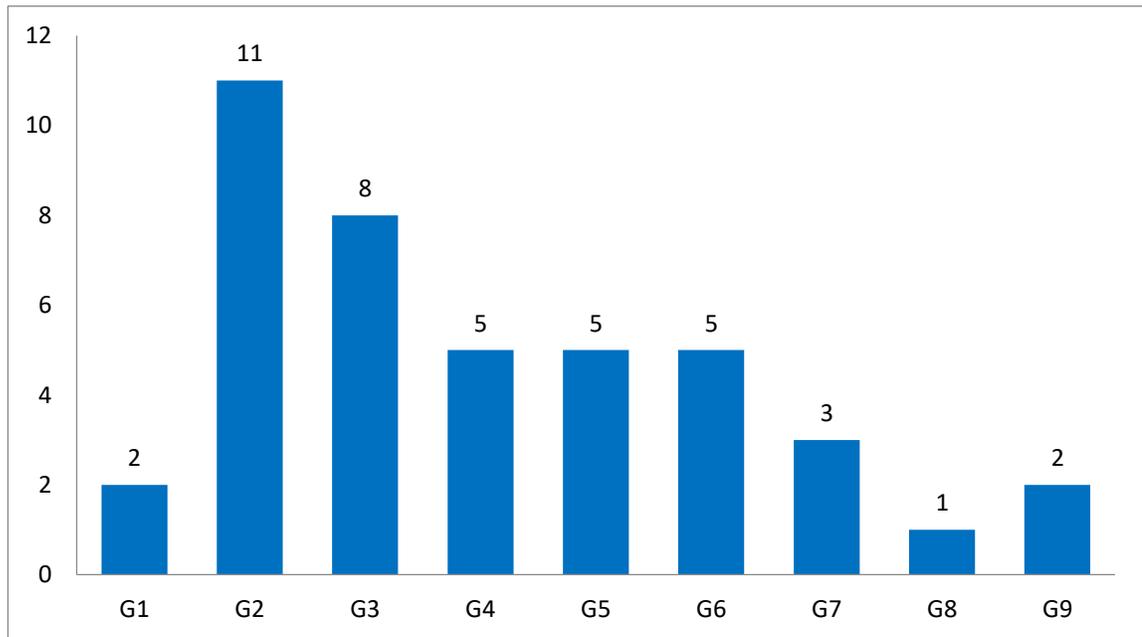
Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

Figura 1. Cantidad de mujeres según el número de embarazos en el grupo de casos.



Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

Figura 2. Cantidad de mujeres según el número de embarazos en el grupo de controles.



Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

La vía de resolución de la gestación en el grupo de casos a nivel global las pacientes estuvieron expuestas a 165 partos, 6 cesáreas y 14 abortos con un total de 185 eventos. En el grupo de controles estuvieron expuestas a 128 partos, 33 cesáreas y 9 abortos con un total de 170 eventos. Con estos datos la OR es de 2.7070, con un IC 95% de 1.5151 a 4.8367, z statistic de 3.363 y valor de p de 0.0008.

Cuadro 4. Numero de exposiciones a parto según el total de eventos obstétricos.

GLOBAL	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS	TOTAL
CASOS	165	20	185
CONTROLES	128	42	170
TOTAL	293	62	355

Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

Cuadro 5. Vías de resolución de embarazo en ambos grupos.

	MINIMO	MAXIMO	PROMEDIO	TOTAL	%
NUMERO DE EMBARAZOS					
Casos	1	9	4.4	185	100%
Controles	1	9	4.0	170	100%
NÚMERO DE PARTOS VAGINALES					
Casos	1	8	3.9	165	89.20%
Controles	1	9	3.0	128	75.20%
NÚMERO DE CESÁREAS					
Casos	0	1	0.14	6	3.24%
Controles	0	3	0.78	33	19.41%
NÚMERO DE ABORTOS					
Casos	0	2	0.33	14	7.56 %
Controles	0	1	0.21	9	5.29 %

Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

Tomando en cuenta únicamente el último evento obstétrico en el grupo de casos las pacientes estuvieron expuestas a 36 partos y 6 cesáreas, mientras que en el grupo de controles se expusieron a 24 partos y 18 cesáreas. Con estos datos la OR es de 4.5, con un IC 95% DE 1.5614 a 12.9695, z statistic de 2.785 y valor de p de 0.0054. Al hacer este mismo análisis con Chi Cuadrada obtenemos un valor de 8.4, con un valor de p de 0.003752.

Cuadro 6. Numero de exposiciones a parto según el último evento obstétrico.

ULTIMO EVENTO	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS	TOTAL
CASOS	36	6	42
CONTROLES	24	18	42
TOTAL	60	24	84

Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

El antecedente de lesiones cervicales presentadas durante el último evento obstétrico en el grupo de casos fue en 13 pacientes. En el grupo de controles fue únicamente de 4 pacientes. Con estos datos se obtiene una Chi Cuadrada de 5.9737. El valor de p es de 0.014521.

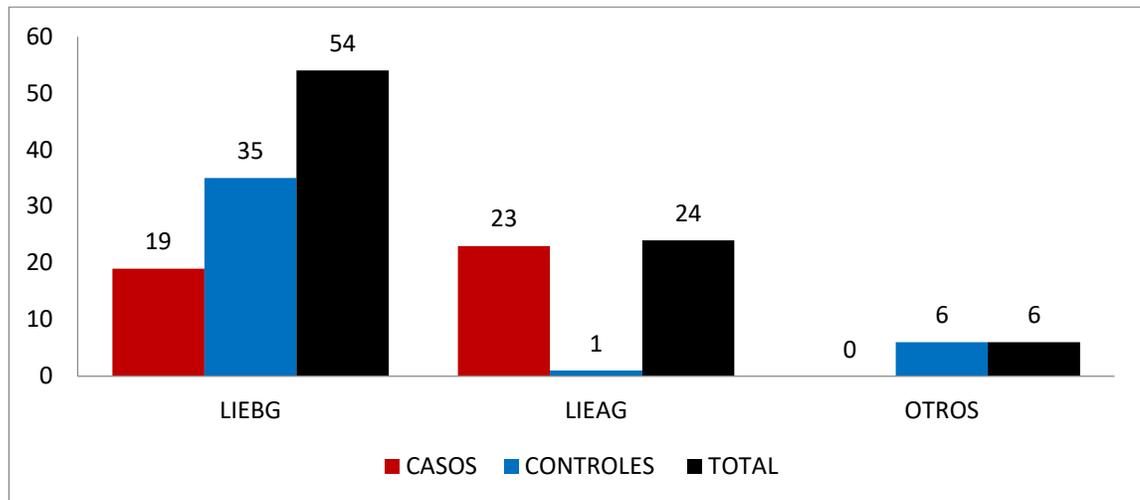
Cuadro 7. Porcentaje de pacientes que presentaron lesiones durante último evento obstétrico.

	SI	NO	TOTAL
CASOS	13	29	42
CONTROLES	4	38	42
%	20.2	79.8	100%

Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

El diagnóstico colposcópico en el grupo de casos presentó 45.2% de reportes de LIEBG y 54.8% de LIEAG. El grupo de controles presentó 83.3% de reportes de LIEBG, 2.4% de LIEAG y 14.3% de otros diagnósticos como atrofia y eversión glandular.

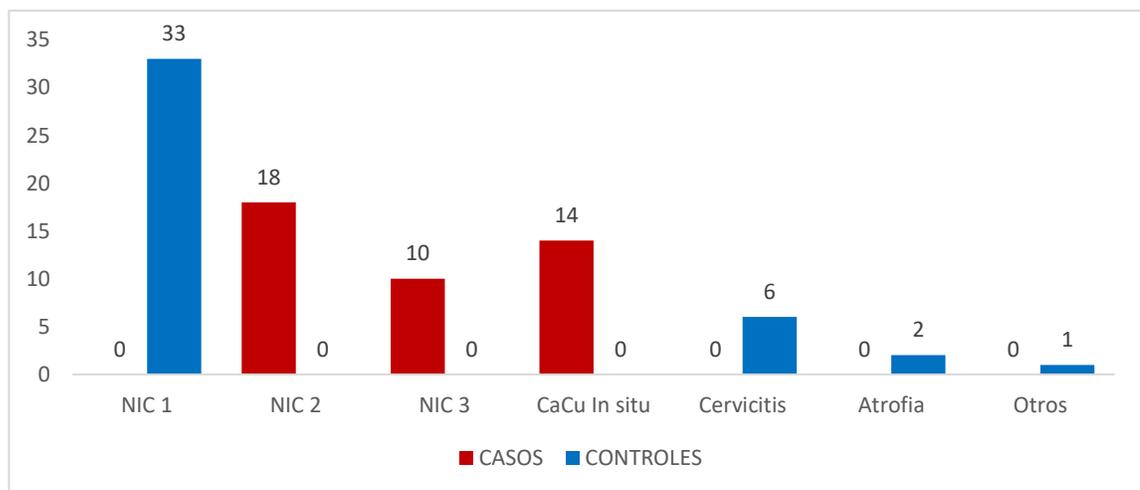
Figura 3. Comparación de diagnósticos colposcópicos en ambos grupos



Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

El diagnóstico histopatológico en el grupo de casos el 42.86% correspondió a NIC 2, el 23.81% a NIC 3 y el 33.33% a Ca in situ. En el grupo de controles el 78.57% correspondió a NIC 1, 14.29% a cervicitis, el 4.76% a atrofia y 2.38% a otros diagnósticos.

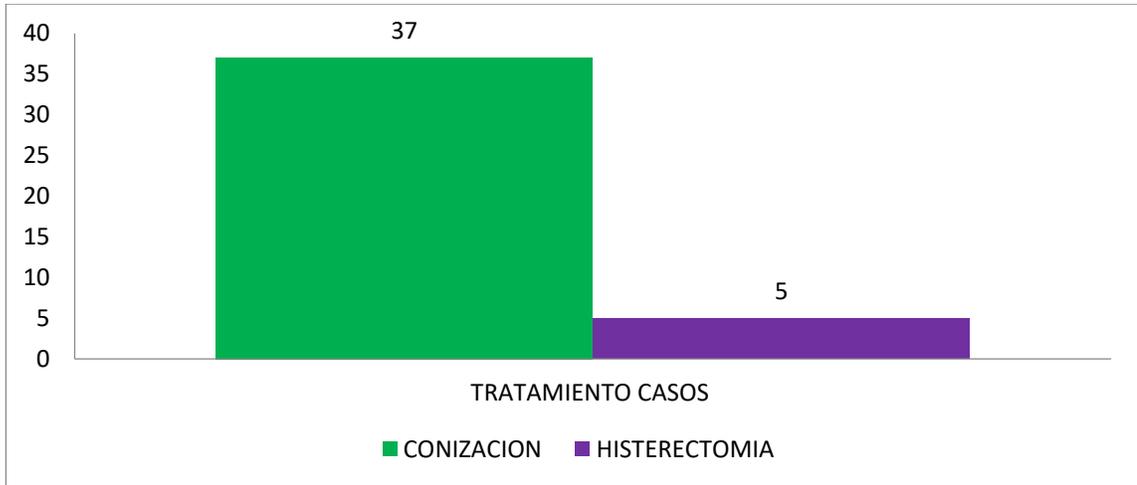
Figura 4. Comparación de diagnósticos histopatológicos en ambos grupos.



Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

El principal tratamiento realizado en el grupo de casos fue la conización en un 88% y la histerectomía en un 12 %.

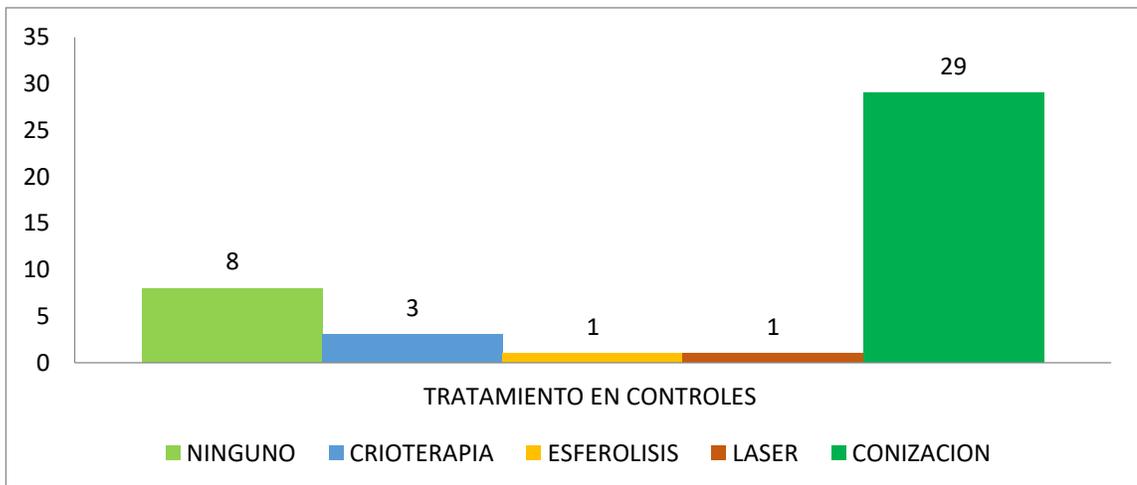
Figura 5. Tipo de tratamiento en el grupo de casos.



Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

En el grupo de controles el principal tratamiento fue la conización en un 69.95%, crioterapia con 7.14%, esferolisis y laser con 2.38% cada uno. El 19.05 % de las paciente únicamente mantuvieron en vigilancia su lesión.

Figura 6. Tipo de tratamiento en el grupo de controles.



Fuente: base de datos UIPE Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”

11. DISCUSIÓN

Se conoce el papel causal central del VPH en la génesis de LIE AG, sin embargo el VPH es una causa necesaria pero no suficiente de estas lesiones y las infecciones por VPH son en su gran mayoría transitorias, y solo una pequeña proporción se vuelve persistente y conduce al desarrollo del cáncer de cuello uterino.

El hecho de que no siempre progresa a lesión intraepitelial escamosa de alto grado sugiere que las variaciones en otros factores pueden desempeñar un papel en la eliminación de infecciones por VPH y / o en su persistencia. Este estudio utilizó una metodología de casos y controles con el objetivo de analizar el impacto que tiene la vía de resolución del embarazo en el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en el Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”.

La Secretaria de Salud a través del Sistema de Información de Cáncer de la Mujer describió que el diagnóstico de LIEAG se observa mayoritariamente en el grupo de 35 a 39 años en México.¹⁵ Sin embargo al comparar la media de edad de las mujeres con diagnóstico de LIEAG en este estudio se observó que fue más común en la quinta década de la vida (40 años).

Gracias a numerosos estudios entre ellos una revisión sistemática de Ochoa Carrillo F.J et al, y un estudio descriptivo de Rodríguez González et al, se conoce la asociación que existe entre tener múltiples parejas sexuales como factor de riesgo para la aparición de lesiones precancerosas.^{13,18} En este estudio la cantidad de parejas sexuales no fue significativa, siendo en promedio prácticamente el mismo en ambos grupos (2 y 1.59 parejas sexuales en el grupo de casos y controles respectivamente). Por lo que se requieren nuevos estudios para valorar el impacto de esta variable en nuestra población.

De acuerdo a un estudio retrospectivo de pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología, Arteaga-Gómez A.C et al, en México, el inicio de la vida sexual ocurre entre los 15 y 19 años de edad²⁰ y de acuerdo a una revisión sistemática de Ramachandran B et al, el inicio temprano de la vida sexual se asocia con un mayor riesgo de CaCu ya que la zona de transformación del epitelio cervical es más susceptible a alteraciones que pueden ser inducidas por agentes transmitidos sexualmente por lo que durante la adolescencia existe una mayor probabilidad de que las infecciones por VPH persistan.⁶ En este estudio la edad de inicio de vida sexual fue menor en el grupo de

casos (media de 17.2 años con un rango de 11 a 24 años) en comparación con el grupo control (18.8 años, con un rango de 14 a 33 años); por lo que al ser una diferencia significativa ($p= 0.00819$) se concluye que este factor influyo en la generación de LIEAG.

Dentro de las medidas de prevención primaria para la infección de VPH y por ende de tener mayor riesgo de desarrollar LIE AG se encuentra el uso de métodos anticonceptivos de barrera.¹³ Sin embargo en este estudio el método de planificación familiar más usado fue la OTB, resaltando que en el grupo de casos únicamente el 4.7% de los casos utilizaron preservativo y el 26.2 % no uso ningún método, mientras que en el grupo de controles hasta el 40.4 % no utilizó ningún método de planificación familiar. En este estudio el 90.5% de las mujeres tuvieron 3 embarazos o más, con un promedio de 3.9 partos vaginales por paciente, la OR obtenida fue de 2.7; lo que significa que el riesgo de desarrollar LIE AG fue 2.7 veces mayor en mujeres que tuvieron una resolución vía vaginal de sus embarazos. Estos resultados coinciden con los realizados por Castañeda-Iñiguez M.S et al, quien en un estudio de casos y controles realizado de 1993 a 1995 en el estado de Zacatecas con 251 pacientes en cada grupo, observó que las mujeres que tuvieron más de 12 gestaciones corren un riesgo 5 veces superior (RM 5.2, IC95% 2.6-10.5) de desarrollar CaCu que aquellas que se embarazaron menos de 3 veces, además de que de igual manera el riesgo se quintuplicaba para las mujeres que tuvieron 12 partos en comparación con las que tuvieron menos de 3 (RM 5.1 IC95% 2.4-11.0) con un valor de $p < 0.0001$.⁴⁰ Una probable explicación sería la expuesta por algunos autores como Arteaga-Gómez A.C et al, Ramachandran B et al, Trottier H et al y Russo E et al, fundamentada en el hecho de que el embarazo provoca un estado de inmunosupresión que podría aumentar la susceptibilidad del organismo a infecciones aunado a que el cuello uterino sufre cambios dinámicos durante el parto vaginal como la dilatación y borramiento cervical, laceración y proceso de reparación (proporcionando al virus una vía de acceso a las células basales del epitelio cervical) en comparación con la resolución vía cesárea. También se ha observado que la lesión aparece con mayor frecuencia en el labio anterior probablemente por ser la zona más expuesta a traumatismos obstétricos.^{6,20,33,34} En este estudio hasta un 67.2 % de las lesiones observadas por colposcopia y de las cuales fueron tomadas las biopsias en el grupo de

casos se encontraron en el labio anterior. Además el 30.9 % de las pacientes refirieron haber presentado algún tipo de traumatismo agregado a nivel cervical durante el parto comparado con el 9.5% de las pacientes en el grupo de controles, esta gran diferencia es dada probablemente por la alta prevalencia de cesáreas que existe en dicho grupo; al haber mayor número de cesáreas es lógico haber encontrar menor número de antecedente de lesiones cervicales. Por lo que se puede considerar la exposición a múltiples partos como factor de riesgo para la generación de LIEAG.

En cuanto al diagnóstico colposcópico Rodpenpear N et al describió que la precisión varía según la experiencia del colposcopista y que la sensibilidad y especificidad para detectar lesiones de alto grado y cáncer de cuello uterino puede ser tan baja como del 64% y el 30% respectivamente.¹⁹ En este estudio del total de las pacientes con una LIE AG solo poco más de la mitad (54.76%) pudieron detectarse por medio de la colposcopia y el 2.38% de las pacientes sin LIE AG fueron diagnosticadas erróneamente por medio de este método.

Para que una lesión llegue a transformarse en un proceso invasor de acuerdo a Medina-Villaseñora E et al y Dunán Cruz L et al, pueden pasar entre 10 y 20 años aproximadamente.^{8,9} En este estudio los años transcurridos desde el último evento obstétrico hasta el diagnóstico histopatológico de LIE AG fueron en promedio de 9.5 años y existieron casos de Ca in situ en 14 pacientes, donde únicamente 2 de ellas habían pasado más de 10 años (15 y 20 años) desde su último evento obstétrico hasta su diagnóstico.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra que no se pueden generalizar los resultados obtenidos con el resto de la población ya que se desarrolló únicamente con pacientes de la clínica de colposcopia del Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, siendo este un tercer nivel de atención de tal manera que la población estudiada no necesariamente es representativa de las mujeres del estado de México.

12. CONCLUSIONES

En las pacientes estudiadas no solo la multiparidad fue un factor de riesgo para la generación de lesiones precancerosas cervicales sino que también la resolución del embarazo vía vaginal (3 o más partos). Por lo cual las medidas de impacto analizadas fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, también se observó que la edad de inicio de vida sexual activa como la edad del primer embarazo durante la adolescencia fueron factores de riesgo muy significativos, por lo cual pudieron haber actuado de manera sinérgica para la generación de las LIEAG.

Otros factores como el número de parejas sexuales y el tipo de método anticonceptivo no fueron estadísticamente significativos. La edad promedio al diagnóstico de las lesiones fue muy similar a lo reportado dentro de la literatura. Sin embargo los años transcurridos desde el ultimo evento obstétrico hasta el diagnóstico histopatológico se observaron por debajo del rango necesario descrito en la literatura para que una lesión llegue a transformarse en un proceso invasor por lo que probablemente en las 12 pacientes con reporte de Ca in situ y menos de 10 años transcurridos del ultimo evento obstétrico al diagnóstico la infección ya existía con mucho más tiempo de evolución.

Debido a que la población estuvo limitada únicamente a la clínica de colposcopia de este hospital, siendo este un tercer nivel de atención; no se pueden generalizar estos resultados con el resto de la población y por tanto se requieren más estudios al respecto.

Sin embargo los resultados obtenidos en este estudio proporcionan más información para poder llevar a cabo medidas de prevención efectivas en la población de riesgo y/o detectar de forma oportuna la aparición de lesiones precancerosas, logrando, por lo tanto proporcionar el tratamiento adecuado antes de la generación de CaCu.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Arslan E, Gokdagli F, Bozdog H, Vatansever D, Karsy M. Abnormal Pap smear frequency and comparison of repeat cytological follow-up with colposcopy during patient management: the importance of pathologist's guidance in the management. *North Clin Istanbul*. 2019; 6(1): 69–74.
2. Karia N, Van Loon A, Simoens C, Benoy I, Bogers J. The Positive Predictive Value of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion on Cytology for the Histological Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2 or Higher: A Systematic Review. *Acta Cytologica* 2019; 63:206–214.
3. González M, Blanco B, Ramos G, Martínez G, Rodríguez Y, Hernández F. Educación sobre cáncer cervicouterino en la adolescencia. *Rev. Med. Electrón.* 2018; 40 (4): 112-1125.
4. Torres-Poveda KJ, Cruz-Valdez A, Madrid-Marinac V. Epidemiología del cáncer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(4):4-17.
5. Domínguez S, Trujillo T, Aguilar K, Hernández M. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2018; 44(1): 1-13
6. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis. *Endocrine-Related Cancer*. 2017; 24 (4): 99-108
7. Mittal S, Basu P, Muwonge R, Banerjee D, Ghosh I, Mukherjee Sengupta M, Das P, Dey P, Mandal R, Panda C. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline—A population-based cohort study. *International Journal of Cancer*. 2017; 40 (8): 1850-1859.
8. Medina-Villaseñora E, Oliver-Parrab P, Neyra-Ortizb E, Pérez-Castroc J, Sánchez-Orozcod J, Contreras-González N. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(1):12-25.

9. Dunán Cruz L, Cala Calviño L, Infante Tabío N, Hernández Lin T. Factores de riesgo ginecoobstétricos para el cáncer cervicouterino en la atención primaria de salud. MEDISAN 2011; 15(5):574.
10. Ochoa-Carrillo F. Virus del Papiloma Humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(5):308-315
11. Sellors J.W, Sankaranarayanan R. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Manual para principiantes. Organización Panamericana de la Salud, Centro Internacional de Investigaciones Sobre el Cancer 2003.
12. Manzo-Merino J. Biología molecular del cáncer cervicouterino. Gaceta Mexicana de Oncología. 2014;13(4):18-24
13. Ochoa Carrillo F.J. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015;14(3):157-163
14. Gu L, Hong Z, Gao H, Qiu L, Di W. Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinoma in women with high-risk human papillomavirus and normal cervical cytology: A retrospective analysis of 1858 cases stratified by age and human papillomavirus genotype. Cytopathology. 2019; 30 (4): 419-425
15. Guía de Práctica Clínica. Prevención, Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Lesiones Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino en primer y segundo Nivel de Atención. Actualización 2018.
16. Ebisch R, Ketelaars P, Van der Sanden W, Schmeink C, Lenselink C, Siebers A, et al. Screening for persistent high-risk HPV infections may be a valuable screening method for young women; A retrospective cohort study. PLoS One. 2018; 13(10): e0206219.
17. Xavier-Júnior J.C, Dufloth R, do Vale D, Tavares T, Zeferino L. High-grade squamous intraepithelial lesions in pregnant and non-pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 175:103-6.

18. Rodríguez González D, Pérez Piñero J, Sarduy Nápoles M. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia* 2014;40(2):218-232.
19. Rodpenpear N, Pataradoo K. The efficacy of modified Swede Colposcopic Index in prediction of high-grade lesion and cancer of cervix. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30(5): e78.
20. Arteaga-Gómez A.C, Delgado-Amador D.E, Medina-Jiménez V, Castillo-Luna R. Neoplasia intraepitelial cervical durante el embarazo, experiencia institucional. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(8):504-509.
21. Bakari F, Abdul M, Ahmed S. The Prevalence and Course of Preinvasive Cervical Lesions during Pregnancy in a Northern Nigerian Teaching Hospital. *Ann Afr Med.* 2017; 16(2): 74–80.
22. Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, Sopracordevole F, Serri M, Carpini G, Papiccio M, Cattani P, Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be?. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2017; 295 (4): 997–1003
23. Cuba Reyes M. Importancia del sistema de Bethesda en el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas del cervix. *Revista Médica Electrónica.* 2019; 41 (1): 1684-1824.
24. Moreno Barrios M.C. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2017; 77 (1): 58-66.
25. Lazcano-Poncea E, Aranda-Flores C, Aguado-Pérez R.A, Cruz Valdez A, Bojalil R. Vacunas para proteger de la infección por virus de papiloma humano. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014;13(4):39-47.
26. Pérez-Montiela D, Alvarado-Cabrero I, Chablé-Montero F, Arrazola-González J.A, Vilches-Cisneros N, Barrón-Rodríguez L.P, Chanona-Vilchis J.G. Patología del cáncer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014;13(4):33-38.
27. Curiel-Valdés J. Citología vaginal: la importancia de la zona de transformación y cómo obtener una muestra adecuada. *Gac Méd Méx* 2002; 138 (3):259-265

28. Ramos-Ortega G, Díaz-Hernández M, Rodríguez-Moctezuma J.R, Domínguez-Gómez FG. Citología cervical satisfactoria. Extendido exocervical circular comparado con longitudinal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014;52(6):696-703.
29. Zambrano Araque S.E, González Blanco M. Citología en base líquida: parámetros de eficacia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2015;75(3):187-199
30. Castaño Ignacio M, Hurtado Estrada G. Test de VPH (captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. *Archivos de Investigación Materno Infantil* 2012; 4 (1):13-21
31. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (1) :166-172.
32. Roura E, Travier N, Waterboer T, Sanjosé S, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147029.
33. Trottier H, Mayrand M-H, Baggio M.L, Galan L, Ferenczy A, Villa L.L, Franco E.L. Risk of Human Papillomavirus (HPV) Infection and Cervical Neoplasia after Pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 244.
34. Russo E, Kupek E, Zanine R.M. Vaginal Delivery and Low Immunity Are Strongly Associated With High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in a High-Risk Population. *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of Lower Genital Tract Disease,* 2011; 15 (3): 195-199
35. Schuster S, Joura E, Kohlberger P. Natural History of Squamous Intraepithelial Lesions in Pregnancy and Mode of Delivery. *ANTICANCER RESEARCH.* 2018; 38: 2439-2442.
36. Chung S.M, Son G.H, Nam E.J, Kim Y.H, Kim Y.T, Park Y.W, Kwon J.Y. Mode of Delivery Influences the Regression of Abnormal Cervical Cytology. *Gynecol Obstet Invest* 2011; 72:234–238.

37. Agüero A, Castillo K, González Blanco M. Neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72(2):89-102
38. Lukac A, Sulovic N, Smiljic S, Ilic A.N, Saban O. The Prevalence of the Most Important Risk Factors Associated with Cervical Cancer. *Mater Sociomed.* 2018; 30(2): 131–135.
39. Concepción J, Álvarez E, Reyes O. Tratamiento observacional vs ablativo de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Estudio de cohorte pareado retrospectivo. Enero 2010-Enero 2014. *Clin Invest Gin Obst.*2017; 44(1):16-20.
40. Castañeda-Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Pública de México* 1998; 40 (4): 330-338.

14. ANEXOS.

1.- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o grupos afectados por la enfermedad que se investiga. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación

pertinente antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser transparente en su funcionamiento, debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida y debe estar debidamente calificado. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración.

2.- Ley general de Salud, Título Quinto.

ARTICULO 98.- Para los efectos del presente Reglamento, se considera como institución de salud donde se realice investigación para la salud, a toda unidad orgánicamente estructurada perteneciente a una dependencia o entidad de la Administración Pública, o una institución social o privada en donde se lleve a cabo una o varias de las actividades establecidas en el artículo 5o. del presente Reglamento.

ARTÍCULO 99.- En toda institución de salud en donde se realice investigación para la salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se continuarán: I. Una Comisión de Ética en el caso de que realicen investigación en seres humanos; II. Una Comisión de Bioseguridad si se desarrolla investigación que involucre la utilización ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos, ácidos nucleicos recombinantes u otros procedimientos análogos que puedan representar riesgo para la salud, y III. Una comisión de investigación, cuya integración será obligatoria para las instituciones de atención a la salud y las demás instituciones la conformidad de acuerdo con sus reglamentos internos.

ARTÍCULO 100.- Las finalidades principales de las comisiones que se constituyan en las instituciones de salud serán las siguientes: I. Proporcionar asesoría a los titulares o responsables de la institución, que apoye la decisión sobre la autorización para el desarrollo de investigadores; II. Auxiliar a los investigadores para la realización óptima de sus estudios, y III. Vigilar la aplicación de este Reglamento y demás disposiciones aplicables.

ARTÍCULO 101.- Los titulares de las instituciones de salud registrará las comisiones ante la Secretaría, la cual determinará las características y la periodicidad de los informes que habrán de proporcionar.

ARTICULO 102.- El Titular de la institución de salud, con base en los dictámenes de la Comisión de Investigación, decidirá si autoriza la realización de las investigaciones que sean propuestas, excepto cuando se trate de investigaciones que requieran la autorización específica de la Secretaría, como se indica en los artículos 31, 62, 69, 71, 73 y 88 de este Reglamento.

ARTÍCULO 103.- Las comisiones se integran con un mínimo de tres científicos cada una, con experiencia en materia de investigación.

ARTÍCULO 104.- Para constituir la Comisión de Ética se deberán incluir miembros de ambos sexos. Será recomendable que cuando menos uno de ellos no pertenezcan a la institución de salud y se incluya a profesionales de la medicina con capacidad de representar los valores morales, culturales y sociales de los grupos de investigación.

ARTICULO 105.- Para constituir la Comisión de Bioseguridad se incluirán científicos con amplia experiencia o conocimiento en este campo, sean o no miembros del personal de la institución de salud, para asegurar que las actividades de investigación se realicen bajo adecuadas medidas de bioseguridad.

ARTÍCULO 106.- Para constituir la Comisión de Investigación se dará preferencia a los miembros de la institución de salud con conocimientos y experiencia en la metodología científica.

ARTICULO 107.- Cuando dentro de la institución no se logre reunir a las personas

3.- 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 Cap. I

ARTÍCULO 13.-En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá 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 fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en

laboratorios 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 las probabilidades de los beneficiados 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 la de Bioseguridad, en su caso, y 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 Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

ARTICULO 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 a los sujetos de investigación.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

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 efectos 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 aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en 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 riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros, y 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.

ARTÍCULO 18.- El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

4.- Ley general de la protección de datos personales en posesión de los particulares.

CAPITULO I: Disposiciones Generales.

CAPITULO II: De los principios de protección de datos personales.

CAPITULO III: De los derechos de los titulares de datos personales.

CAPITULO IV: Del ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición.

CAPITULO VI: De las autoridades.

CAPITULO VII: Del procedimiento de protección de derechos.

CAPITULO VIII: Del procedimiento de verificación.

CAPITULO IX: Del procedimiento de imposición de sanciones.

CAPITULO X: De las infracciones y sanciones.

CAPITULO XI: De los delitos en materia del tratamiento indebido de datos personales.

5.- Ley Federal de transparencia y acceso a la información Pública Gubernamental.

Artículo 1. La presente Ley es de orden público y tiene por objeto proveer lo necesario en el ámbito federal, para garantizar el derecho de acceso a la Información Pública en posesión de cualquier autoridad, entidad, órgano y organismo de los poderes Legislativo, Ejecutivo y Judicial, órganos autónomos, partidos políticos, fideicomisos y fondos públicos, así como de cualquier persona física, moral o sindicato que reciba y ejerza recursos públicos federales o realice actos de autoridad, en los términos previstos por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública.

Artículo 2. Son objetivos de la presente Ley: I. Proveer lo necesario para que todo solicitante pueda tener acceso a la información mediante procedimientos sencillos y expeditos; II. Transparentar la gestión pública mediante la difusión de la información oportuna, verificable, inteligible, relevante e integral; Favorecer la rendición de cuentas a los ciudadanos, de manera que puedan valorar el desempeño de los sujetos obligados; IV. Regular los medios de impugnación que le compete resolver al Instituto; V. Fortalecer el escrutinio ciudadano sobre las actividades sustantivas de los sujetos obligados; VI. Consolidar la apertura de las instituciones del Estado mexicano, mediante iniciativas de gobierno abierto, que mejoren la gestión pública a través de la difusión de la información en formatos abiertos y accesibles, así como la participación efectiva de la sociedad en la atención de los mismos; VII. Propiciar la participación ciudadana en la toma de decisiones públicas, a fin de contribuir a la consolidación de la democracia, y

VIII. Promover y fomentar una cultura de transparencia y acceso a la información pública.

Artículo 3. Toda la información generada, obtenida, adquirida, transformada o en posesión de los sujetos obligados en el ámbito federal, a que se refiere la Ley General de Transparencia y Acceso a la Información Pública y esta Ley, es pública, accesible a cualquier persona y sólo podrá ser clasificada excepcionalmente como reservada de forma temporal por razones de interés público y seguridad nacional o bien, como confidencial. Los particulares tendrán acceso a la misma en los términos que estas leyes señalan. El derecho humano de acceso a la información comprende solicitar, investigar, difundir, buscar y recibir información.

6.- Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3 2012 Y NOM -012-SSA3-2012.

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que la garantía del ciudadano de los aspectos éticos, del bienestar e integridad física de la persona que participa en un proyecto o protocolo de investigación y del respeto a su dignidad, se constituyan en la regla de conducta para todo investigador del área de la salud.

Esta norma define los elementos mínimos que deben cumplir de manera obligatoria los investigadores que realizan esta actividad en seres humanos de acuerdo con las disposiciones que en esta materia se establecen con carácter irrenunciable para la Secretaría de Salud como autoridad sanitaria según lo establece la propia Ley General de Salud y su Reglamento en materia de investigación para la salud. En este sentido una vez que se ha cumplido con las disposiciones de carácter obligatorio que establece el marco jurídico- sanitario mexicano, quienes realizan investigación para la salud en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican a la investigación médica que se encuentra en los instrumentos internacionales universalmente aceptados y a los criterios que en la materia emita la Comisión Nacional de Bioética.