

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

SEDE CORONEL OVIEDO



**FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE
ALTO GRADO EN PACIENTES DE HOSPITAL
MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO. PERIODO
2017 - 2018**

LETICIA ROCÍO CORVALÁN MALDONADO

Coronel Oviedo, Paraguay

Setiembre, 2018

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAAGUAZÚ
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
SEDE CORONEL OVIEDO**



**FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO
GRADO EN PACIENTES DEL HOSPITAL MATERNO
INFANTIL DE SAN LORENZO. PERIODO 2017 - 2018**

**Trabajo de investigación presentado para optar por el título
de Especialista en Patologías del Tracto Genital Inferior y
Colposcopia**

**AUTORA: LETICIA ROCÍO CORVALÁN MALDONADO
TUTORA: PROF.DRA ANA MARIA SOILAN**

Coronel Oviedo, Paraguay

Setiembre, 2018

Dedicatoria

A mi familia por haberme apoyado en todo momento y por la motivación constante en mi desarrollo profesional.

A Dios por haberme dado salud y fortaleza para lograr los objetivos

Agradecimiento

Esta monografía fue un proceso de aprendizaje y experimentación personal, que necesito de la paciencia de mucha gente para llegar a buen término. Por esto, mi infinito agradecimiento a mi familia, y a todos los que me brindaron su apoyo y su aliento en este emprendimiento.

INDICE

INTRODUCCION	6
MARCO TEORICO	11
1. Biología del Virus del Papiloma Humano	11
2. Clasificación Viral	12
3. Ciclo de Vida del HPV	13
4. Historia Natural de la Infección por HPV	14
5. Cofactores del HPV en la carcinogénesis cervical	15
6. Citología Cervicovaginal	20
7. Clasificación Bethesda 2014	22
7.1. Anormalidades del Epitelio Escamoso	25
8. Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado	26
9. Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado	27
9.1. Colposcopia	29
9.2. Probabilidad de Progresión	30
10. Manejo de las lesiones Intraepiteliales	30
10.1. LIE de Bajo Grado	30
10.2. LIE de Alto Grado	31
MARCO METODOLOGICO	34
a) Diseño	34
b) Población y muestra	34
c) Criterios de inclusión y exclusión	34
d) Consideraciones éticas	35
RESULTADO y DISCUSIONES	36
CONCLUSION	46
REFERENCIAS BIBLIOGRAFIA	47
ANEXO	52

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cuello uterino es la tercera neoplasia más común en mujeres alrededor del mundo, principalmente durante la edad fértil con 529.828 nuevos casos y 275.128 muertes, de las cuales 31.712 se dieron en Latino América y el Caribe. El 85% de los casos nuevos ocurre en países en vías de desarrollo. **Objetivo:** Demostrar la frecuencia de pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres que acudieron al servicio de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo durante los años 2017 – 2018. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo observacional no probabilístico de corte transversal. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio a 92 mujeres, con una edad media de $37,28 \pm 3430$ años (19 – 69). La prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado del 66,3%. Se constató un 59% de CIN II, 41% de CIN III con una edad prevalente entre los 31 – 50 años y una direlación colposcópica del 37% y 63% para dichas lesiones respectivamente. **Conclusiones:** La prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado es considerable, encontrándose entre ellas un mayor porcentaje de CIN II. En cuanto a los factores de riesgo analizados, se destaca el menor registro de lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes portadoras de DIU.

Palabras clave: Prevalencia. Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado. Factores de Riesgo

INTRODUCCION

El cáncer de cuello uterino es la tercera neoplasia más común en mujeres alrededor del mundo, principalmente durante la edad fértil (15-44 años) con 529.828 nuevos casos y 275.128 muertes, de las cuales 31.712 se dieron en Latino América y el Caribe. El 85% de los casos nuevos ocurre en países en vías de desarrollo.¹

La evidencia indica que ciertos tipos de Virus de Papiloma Humano conocidos como de alto riesgo son la principal causa de cáncer de cuello uterino, detectándose ADN-VPH en 99.7% de las mujeres afectadas con esta patología. De los 200 tipos virales identificados hasta el momento, 15 han sido clasificados como de alto riesgo, siendo los más comunes. Los tipos 16, -18, -45, -31, - 33, - 52, -58 y -35, identificados en el 90% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial.¹

La mayoría de infecciones causadas por el virus del Papiloma Humano son transitorias, el 80% desaparece en un período de tiempo, mientras que un 20% no son depuradas eficientemente por el sistema inmune y se mantienen persistentes, lo que se ha sido sugerido como un factor relacionado con la progresión de lesiones precancerosas que conllevan al desarrollo de dicha neoplasia.¹

Se hace necesario considerar algunos otros factores de riesgo que pueden actuar asociados a la infección con el VPH pues no todas las mujeres infectadas desarrollan lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma *in situ*. Se deduce que la mujer con mayor cantidad de compañeros sexuales tiene más probabilidades de desarrollar la infección como ocurre con todas las infecciones de transmisión sexual. Aun así, el diagnóstico de neoplasia cervical no es sinónimo de promiscuidad femenina, muchas mujeres que sólo han tenido una pareja sexual también desarrollan la enfermedad, por lo que resulta interesante considerar el plasma seminal en la génesis del cáncer uterino.²

Planteamiento del Problema

El cáncer de cuello uterino es el tercer cáncer más frecuente en mujeres en el mundo, con 529.828 nuevos casos y 275.128 muertes, de las cuales 31.712 se dieron en Latino América y el Caribe. El 85% de los casos nuevos ocurre en países en vías de desarrollo. La tasa de incidencia estandarizada por edad en América del Sur es de 24,1 x 100.000 mujeres. En Paraguay la tasa de incidencia y mortalidad es de 35,0 y 16,6 x 100.000 mujeres respectivamente. Esta tasa es muy superior a las registradas en otros países vecinos como Argentina, Brasil, Uruguay y Chile.³

El CCU en Paraguay puede considerarse como una prioridad de salud pública por la magnitud de la carga de la enfermedad, con una tasa de incidencia y mortalidad que va incrementando año tras año, siendo la tasa estimada de 53,2 y 26,1 x 100.000 mujeres respectivamente en el año 2002, con 1131 casos nuevos y una mortalidad anual de 513 mujeres. Las cifras obtenidas del Departamento de Bioestadística del MSP y BS de los casos denunciados son menores a las citadas, indicando que existe un sub-registro sobre todo en la mortalidad (tasa de mortalidad 9,7 x 100 000 mujeres y de incidencia de 52,6 x 100.000 mujeres). El 70% de los casos se registran en los grandes hospitales de concentración del país. En cuanto a la edad el 40% se detecta en mujeres de 40 a 49 años. Es importante destacar que la primera causa de mortalidad general en el país a partir del año 2002 constituyen los tumores, superando a la enfermedad del sistema circulatorio que ocupó hasta entonces el primer lugar de mortalidad.⁴

Como se conoce, los principales pasos involucrados en la carcinogénesis cervical incluyen la infección por VPH, la persistencia del virus por un cierto período de tiempo, progresión a precáncer y la invasión. Etapas de retroceso son posibles incluyendo la eliminación de la infección por el virus así como la regresión de la lesión premaligna. La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad de células del cérvix para su estudio, permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente, lo que hace que el CCU sea una neoplasia 100 % prevenible.⁵

En la última década, han ido evolucionando y desarrollando nuevas y efectivas tecnologías para la prevención primaria y secundaria del cáncer de cuello uterino, incluidas las técnicas de detección visual de inspección, las pruebas de ADN del VPH y la vacunación contra el VPH. Aun así, el método de tamizaje usado en forma generalizada en la prevención secundaria sigue siendo el estudio citológico cervicovaginal (PAP).⁶

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la frecuencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres que acudieron al servicio de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo en el período de tiempo comprendido entre marzo del 2017 a marzo del 2018?

ANTECEDENTES

En un estudio realizado en el Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé” de Lima – Perú, se revisaron 189 casos de mujeres que tuvieron reportes citológicos anormales. Se observó que el grupo etario con más casos reportados se sitúan entre los 31 y 40 años y este grupo etario tuvo como lesión más común una LEIAG con 10.3% de casos del total, seguido de 9.7% casos con LEIBG. La anomalía citológica más frecuentes fueron LEIAG con un total de 32% casos, seguida de ASC-US con 24% casos y LEIBG con 29%. La menos frecuente fueron los carcinomas con solo un 1% y AGUS con 2% de los casos. De los diagnósticos histológicos encontrados se observó que la anormalidad más frecuente fue NIC I con 44% casos, seguida de la NIC III con 23% casos, siendo los Carcinomas el de menor frecuencia con un total de 8% casos. Se obtuvo una correlacion de 67% y una concordancia diagnostica moderada ($\kappa=0.43$). CONCLUSIONES: Existe una correlación de 67% entre ambos métodos y una concordancia diagnóstica moderada con un índice kappa de 0.43.⁷

Otro trabajo realizado en el Hospital Básico Píllaro de Ecuador, se revisaron 82 historias clínicas de pacientes atendidas con Papanicolaou alterado del total de pacientes, 32,9 % tenían entre 30 y 39 años de edad; 90,2 % iniciaron sus relaciones sexuales durante la adolescencia. De ellas, 89 % tuvo entre una y cinco parejas sexuales; 59,7 % tuvo entre uno y tres partos. Existió un 21,4 % de correlación cito-colposcópica en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales de bajo grado. La relación colpo-histológica mostró un 87,5 % de coincidencias en las lesiones intraepiteliales de bajo grado y en las lesiones intraepiteliales de alto grado un 71,4 %.⁸

JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad que claramente divide al mundo en dos: el mundo desarrollado y el que no ha alcanzado el desarrollo. La Agencia Internacional Contra el Cáncer ha determinado que la mayoría de casos de cáncer y de las muertes por cáncer ocurrieron en los países no desarrollados, constituyendo un importante problema de Salud Pública. A nivel mundial el cáncer de cuello uterino es el tercero en frecuencia en mujeres y el sétimo a nivel general. En los países desarrollados se ha observado tendencias decrecientes de la tasa de incidencia.⁹

El presente estudio se justifica por abordar dos exámenes muy importantes que intervienen en la problemática del cáncer del cuello uterino, como son la colposcopia y la citología cervical, pruebas intervienen de manera directa para la prevención y diagnóstico temprano de esta problemática de salud.⁹

El propósito de este trabajo es determinar la incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado y su correlación colposcópica en pacientes del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo, unidad representativa de la población de mujeres de este municipio, para el cual se recolectaron los resultados citológicos y colposcópicos de 8662 pacientes que acudieron al servicio de patología cervical en el periodo de mayo 2016 a mayo del 2018.

MARCO TEORICO

Biología del Virus del Papiloma Humano

El HPV es un virus de doble cadena circular, con cápside icosaédrica. Su genoma posee 800bp de longitud y codifica ocho regiones de lectura abierta (ORF) que regulan la síntesis de proteínas tempranas (E1, E2, E5, E6, E7) cuya función principal es la de garantizar que el material genético del HPV (episoma) se replique de manera independiente sin estar integrado en el genoma de la célula; y tardías (L1, L2) las cuales codifican las proteínas de la cápside. Las secuencias reguladoras requeridas para la transcripción y replicación del genoma viral se encuentran localizadas en una región no codificante denominada URR.¹⁰

La oncoproteína E6 codifica una proteína con propiedad transcripcional, que le confiere el potencial de immortalización celular mediante mecanismos sobre o independiente a p53. En lo que respecta a su acción sobre p53, E6 promueve su degradación al reclutar el complejo enzimático necesario para la proteólisis, comprometiendo la señalización en el control del ciclo celular y favoreciendo la integración del ADN foráneo al de la célula huésped. Dentro de los mecanismos de acción independientes, E6 posee la capacidad de interactuar con quinasas, incrementando la tasa de actividad mitótica, al tiempo que degrada complejos proteicos que regulan el crecimiento, la proliferación, la polaridad y la adhesión celular. E6 también posee la capacidad de inducir actividad telomerasa, favoreciendo su estado persistente activo, contribuyendo a la inmortalización de las células epiteliales, al mantener la longitud del telómero e incrementando el número de divisiones celulares.¹¹

La oncoproteína E7 posee la capacidad de inducir inestabilidad genómica al generar un desbalance en la segregación cromosómica, como resultado de la inusual amplificación de los centrosomas y/o disfunción de los centrómeros (estableciendo la aneuploidía característica). Finalmente, estudios recientes han demostrado que E7 posee la capacidad de fomentar el crecimiento independiente del anclaje celular¹¹ (**ver anexo 1**)¹²

Clasificación Viral

Para la clasificación inicial de los papilomavirus se toman dos criterios básicos: a) el hospedero, ya que se trata de virus que son altamente específicos de especie, y, b) las secuencias genéticas, que permiten la distinción entre diferentes aislamientos de manera detallada. La secuencia más utilizada para la clasificación de los papilomavirus es la del gen L1. Se establece un nuevo tipo de papilomavirus cuando las secuencias del gen L1 varían en más de 10 % respecto a tipos virales ya conocidos. Si la diferencia es de 2 a 10 %, se les clasifica como subtipos virales y si la diferencia es menor a 2 % se definen como variantes virales. La familia *Papillomaviridae* contiene hasta el año 2013, un total de 170 miembros reconocidos como papilomavirus humanos. Los miembros están agrupados en 16 géneros, los cuales son nombrados con una letra griega como prefijo y con la terminación papillomavirus. Por ejemplo: Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, etcétera. Dentro de cada género existen las especies; por ejemplo, en el género Alphapapillomavirus hay 15 especies, entre ellas el virus de papiloma humano 16.¹³

Todos los papilomavirus que están relacionados con cáncer se ubican en el género Alphapapillomavirus. Al graficar un árbol filogenético, los virus constituyentes pueden quedar agrupados en ramas que, en lugar de ser nombradas como especie, se pueden numerar progresivamente del 1 al 14, formando grupos que se han nombrado como alfa 1 o A1 hasta alfa 14 o A14. Así, por ejemplo en el grupo alfa 9 se encuentran los virus tipo 16, 31, 33, 35, 52, 58 y 67, es decir, que están ubicados en la especie virus del papiloma humano tipo 16.¹³

Del tipo 16 se conocen cuatro variantes: la E (Europea), Asi (Asiática), AA (Asiática – Americana), y Af (Africana). En la nueva taxonomía a la alta relación filogenética entre los tipos de HPV se denomina “genero” y a la menor relación filogenética, “especie”. Por ejemplo, el género alfa-papilomavirus incluye 15 especies: en la especie 7 se ubica el HPV 18 y en la especie 9 el HPV 16.¹⁴

La clasificación biológica que indica la afinidad de los papilomavirus humanos por un tejido en particular comprende: lo cutaneotróficos, que producen verrugas cutáneas y plantares, y los mucosotróficos que afectan a las mucosas ano-genital

y aerodigestiva. Estos últimos son clasificados también según su riesgo oncogénico en tipos de bajo riesgo (VPH-BR), probable alto riesgo (VPH-pAR) y de alto riesgo (VPH-AR). Un total de 12 virus se clasifican como de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108), tres como probable alto riesgo (26, 53 y 66), y 15 como de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82)¹⁴ (**ver anexo 2**)¹⁵

Ciclo de Vida del HPV

El primer paso en una infección con el VPH es la adhesión de viriones intactos a células de un epitelio escamoso a partir de lo cual pueden ocurrir dos tipos de infecciones: las productivas y las latentes. En las infecciones productivas o activas, la replicación viral se lleva a cabo principalmente en células escamosas ya diferenciadas, esto es, en las capas intermedia y superficial del epitelio escamoso, en donde ocurre una intensa actividad de replicación del ADN viral, con producción de proteínas de la cápside y ensamblaje de nuevos viriones, los cuales producen cambios celulares característicos sobre las células infectadas.¹⁶

En la infección de tipo latente, la infección ocurre predominantemente en las células inmaduras (células basales o células metaplásicas) del epitelio escamoso. El ADN viral permanece dentro de la célula en forma circular libre (forma episomal) sin replicarse. No hay cambios morfológicos en la citología, por lo que la detección viral en este tipo de infecciones sólo puede hacerse por métodos moleculares.¹⁶

Hay dos ciclos para la replicación viral; uno es la infección lítica en la que el virus llega a las células parabasales con mucha capacidad de replicación, se introduce en el citoplasma y posteriormente en el núcleo; y la infección lisogénica, aquí se ve afectado directamente el genoma celular, tal es el caso del VPH de alto riesgo 16 y 18 respectivamente. Al alcanzar el núcleo celular el virus se integra al genoma de la célula huésped, primordialmente con los segmentos E6 Y E7. Cuando estas células están infectadas inducen a la activación de la expresión en cascadas de los genes virales provocando una producción de 20 a 100 copias aproximadamente extra cromosómicas del ADN viral por célula, este promedio de copias permanece estable en las células basales indiferenciadas a través del curso de la infección.¹⁷

Aunque el genoma del VPH se retiene consistentemente en un estado episomal en lesiones displásicas iniciales de bajo grado, el genoma viral completo o fragmentos del mismo se integran covalentemente en el ADN cromosómico de la célula huésped en algunos precánceres asociados con el VPH y la mayoría de los Carcinomas. Estas observaciones sugieren que la integración de genes virales en lesiones displásicas favorece fuertemente la progresión neoplásica a carcinomas invasivos. Una posible razón para la progresión hacia lesiones malignas después de la integración de HR-HPV podría ser debido a cambios estructurales del genoma viral que permiten la expresión mejorada y desregulada de los oncogenes virales y, por lo tanto, confieren la presión selectiva neoplásica adicional. Además, también se ha especulado que los genes celulares críticos se ven afectados por la integración de fragmentos del genoma viral y que la interferencia de secuencias virales con secuencias celulares críticas contribuye esencialmente al aumento del riesgo de progresión de la preneoplasia inducida por VPH en lesiones neoplásicas.¹⁸

Historia Natural de la Infección por HPV

El VPH penetra las células supra basales del epitelio cervical donde por transcripción y represión viral de sus genes tardíos L1 y L2, que son los inmunogenes más poderosos que el VPH sintetiza, esta represión es la que permite al virus escaparse del reconocimiento y la vigilancia inmune del huésped. Como el VPH infecta queratinocitos no puede alcanzar los órganos linfoides regionales y las células de Langerhans a cargo de la inducción de la inmunidad de células T dependientes una vez infectadas con VPH no demuestran la expresión genética viral, la impresión de células T antivirales dependen de la presentación cruzada de antígenos virales por la células de Langerhans. Un número alto del aclaramiento de infecciones por VPH y lesiones premalignas VPH positivos; indica en general, que la respuesta inmune producida por las células de Langerhans como presentación de células antigénicas en el epitelio es capaz de producir una respuesta inmune eficiente contra el VPH. La ignorancia del huésped por la infección de VPH permite que este virus replique su ciclo y de paso a VPH persistente, mientras el VPH progresa su programa de replicación también progresa.¹⁹

Las proteínas tempranas E6 y E7 que son elementos para el proceso de transformación, causan que las células epiteliales no hagan la apoptosis. Estas proteínas son producidas en todas las fases del ciclo de vida del VPH, mientras que las proteínas tardías L1 y L2 no son producidas hasta que el virus se encuentre en la mayor parte de la superficie del epitelio, estas células infectadas se liberan al descamarse la superficie epitelial. Algunas de las proteínas producidas por el VPH han demostrado ser inmunosupresoras, la E6 inhibe la interacción de la célula epitelial con la célula dendrítica el cual es un componente vital para la defensa contra agentes infectocontagiosos y el cáncer; la E6 y la E7 bloquean la producción de interferon α en las células infectadas el cual es un mecanismo de defensa contra los virus; la E6 y la E7 también inhiben la actividad de la proteína quimiotáctica. Si bien es cierto que el VPH es causante de múltiples lesiones a nivel de tracto genital y otros además de cáncer cervical, la mayoría de las infecciones por dicho virus van a ser eliminadas o aclaradas por el sistema inmune.¹⁹

El conocimiento de la historia natural de la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es básico para comprender la diferencia entre infección y neoplasia causadas por el VPH. El curso habitual de la infección tiende hacia curación espontánea. De las mujeres infectadas por VPH la gran mayoría nunca presentaran cáncer cervical. La citología con alteraciones propias de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL; CIN 1) traduce la expresión de la infección aguda por VPH. La mayoría de dichas infecciones detectadas por citología, son transitorias y asintomáticas. Ocasionalmente, la persistencia en el tiempo de la infección puede causar la transformación neoplásica de las células. Solo una pequeña fracción de las infecciones por VPH progresarán a neoplasia intraepitelial de alto grado (HSIL; CIN 2-3) y eventualmente a cáncer del cuello uterino o, con menor frecuencia, de otras localizaciones del tracto genital inferior de la mujer, como la vagina o la vulva.²⁰

Cofactores del HPV en la Carcinogénesis Cervical

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos,

transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo. Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 90%), persistiendo solo en una pequeña fracción de las mujeres. Es este grupo de acarreadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital. Algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones son: tipo viral y variaciones intra-tipo de VPHs de alto riesgo, integración del genoma viral al celular y probablemente carga viral. Otros factores adicionales incluyen la alta paridad, coinfección con otra ITS (*Chlamydia T.*), la inflamación crónica, la inmunodepresión, la anticoncepción oral durante un período prolongado, el plasma seminal, el tabaquismo y dieta pobre en vitaminas y minerales.²¹

Multiparidad: La multiparidad ha estado ligada a la presencia de lesiones premalignas y malignas de cuello de útero muchas veces asociada a los desgarros producidos por los partos, los cuales en el proceso de reepitelización producen atipias celulares. Se plantea que con el incremento del número de partos, aumenta el riesgo de cáncer cervical debido a mayor número de contactos sexuales y a traumas cervicales, con más exposición a virus oncogénicos, a cambios hormonales con posible acción carcinogénica. En relación con el tipo de partos se ha demostrado que la neoplasia cervical aparece con mayor frecuencia en el labio anterior del cérvix, zona donde el traumatismo obstétrico es más intenso, por lo que es posible considerar el parto vaginal como un factor de riesgos del cáncer del cuello del útero, este aspecto debe relacionarse con el número elevado de abortos donde el útero está sometido a instrumentaciones y traumatismo. Las laceraciones y traumatismos obstétricos afectan las fronteras normales y la relación entre el epitelio endocervical y exocervical. Investigadores refieren que el riesgo aumenta si el parto ocurre de forma distócica en el primer año después del inicio de la vida sexual.²²

En un trabajo realizado por *Munoz N et ál*, se encontró una asociación con los embarazos de término pero no con los abortos lo que hace pensar que los eventos relacionados con el segundo y tercer trimestre del embarazo o el parto serían relevantes. Las concentraciones de estrógeno y progesterona en sangre se sabe que aumentan progresivamente en el embarazo y llegan a su pico máximo en las últimas semanas. Estos cambios son probablemente responsables de las alteraciones en la unión del epitelio escamocolumnar que ocurren en el embarazo. La eversión del epitelio columnar hacia el ectocérvix (17ctopia) comienza al inicio del embarazo y es más pronunciada durante el segundo y tercer trimestre. La metaplasia escamosa de la zona de transformación también aumenta durante el embarazo para ser máxima en el tercer trimestre. La prevalencia de 17ctopia disminuye con la edad (cerca de la mitad de las mujeres menores de 45 años tienen una 17ctopia versus el 2% en mayores de 64 años) y es mayor en las mujeres con hijos. Además, en las mujeres con hijos la 17ctopia aumenta con el número de embarazos de término. Por lo tanto, la multiparidad aumentaría el riesgo de carcinoma cervical porque mantiene la zona de transformación en el exocérvix por muchos años, facilitando la exposición directa al HPV y a otros cofactores.²³

Chlamydia t. Desde la década del 70 se han realizado observaciones clínicas que indican que la infección por *Chlamydia trachomatis* está asociada con la atipia y la neoplasia cervical. El interés en la infección genital por *Chlamydia trachomatis* como un factor etiológico potencial para CCU está relacionado con su naturaleza asintomática, la persistencia de la infección si no es tratada y la inducción de metaplasia e inflamación crónica. La patogénesis de la infección por *Chlamydia trachomatis* en las *LSIL* se desconoce, pero se sospecha que mediante su mecanismo de inducción de metaplasia cervical puede proporcionar las células blanco para la adquisición del VPH. Por otra parte, esta puede causar alteraciones inmunológicas locales que pueden interferir con la vigilancia inmunológica de la infección persistente por diferentes tipos de VPH. Estas dos alternativas son apoyadas por estudios de cohorte que demuestran que la infección por *Chlamydia trachomatis* es un factor de riesgo tanto para la infección primaria como para la infección persistente por VPH. En un estudio realizado utilizando el grupo control de un ensayo clínico para evaluar la vacuna

tetravalente de los VPH 6/11/16/18, se incluyeron 8 441 mujeres sanas de 15 a 26 años. A dichas mujeres se les realizó una prueba de Papanicolau y un análisis para la detección de *Chlamydia trachomatis* al inicio y cada 12 meses durante 4 años. Se demostró que las mujeres con *Chlamydia trachomatis* al momento de su incorporación al estudio, desarrollaron *HSIL* con una probabilidad dos veces mayor que aquellas que no padecían la infección. Otros estudios de laboratorio han demostrado que esta bacteria tiene una actividad citotóxica a través de mediadores de la respuesta inflamatoria posiblemente debido a la sobreexpresión de citoquinas o a la alteración de la adhesión célula-célula y de los patrones de diferenciación celular que predisponen al epitelio cervical a la infección por VPH.²⁴

Anticonceptivos Orales: Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es la exposición a estrógenos; por esta razón, al embarazo se le considera un factor de riesgo importante debido a la persistencia estrogénica durante este periodo, de la misma manera al uso prolongado de anticonceptivos orales se le atribuye el mismo riesgo. En la experiencia internacional se acepta que los estrógenos, en una línea celular, podrían transactivar el genoma viral del virus del papiloma humano promoviendo su oncogenicidad. Una explicación a estos procesos neoplásicos es que los estrógenos activan la expresión de los oncogenes E5, E2 (y a través de éste E6 y E7) coexistentes en el genoma del virus del papiloma humano provocando así la posterior progresión neoplásica.²⁵

El riesgo relativo de cáncer de cuello uterino aumenta en los usuarios actuales de anticonceptivos orales y disminuye después de que cesa el uso. Se estima que el uso de 10 años de anticonceptivos orales de entre 20 y 30 años aumenta la incidencia acumulada de cáncer de cuello uterino invasivo a los 50 años de 7,3 a 8,3 por 1000 en los países menos desarrollados y de 3,8 a 4 años. 5 por 1000 en los países más desarrollados.²⁶

Plasma Seminal: El plasma seminal constituye el 90 % del líquido eyaculable y contiene, dentro de sus componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune (SI), y que incluyen linfocitos T, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), macrófagos, anticuerpos del sistema de complemento. Experimentalmente se ha comprobado que existe una

fracción de alto peso molecular responsable de la inhibición de linfocitos T entre las que se encuentran la proteína plasmática asociada a la gestación y la proteína placentaria 5, ambas con propiedades inmunosupresoras, aún a bajas concentraciones. Sin embargo, sólo en presencia de carcinógenos este efecto puede constituir un cofactor que acelera o contribuye al desarrollo de neoplasias. Es por ello que se considera importante en la génesis del cáncer de cuello.²⁷

Tabaquismo: Entre 1985 y 1997, la IARC condujo una serie de estudios casos controles sobre cáncer In Situ e invasivo del cuello uterino, donde los autores concluyen que las fumadoras tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer de cuello uterino, inclusive después de controlar el fuerte efecto del VPH y otros cofactores que intervienen en la progresión de la infección, al comparar con el riesgo en la no fumadoras; ellos sugieren que el cáncer de cuello uterino del tipo epidermoide se debería agregar a la lista de los canceres asociados al cigarrillo pero no así, el adenocarcinoma. En el 2004, IARC vuelve a incluir al cáncer de cuello uterino dentro de la lista de los canceres relacionados con el cigarrillo.²⁸

El mecanismo exacto de como el cigarrillo puede llevar a la inducción de CIN y cáncer de cuello uterino todavía es desconocido; se han sugerido algunos mecanismos moleculares. Uno de ellos es la exposición directa del ADN de las células del epitelio del cérvix a la nicotina y cotinina y, el otro, es la exposición de los metabolitos resultantes de la reacción de los otros componentes del cigarrillo como son los hidrocarbonados policíclicos aromáticos (PAH), y las aminas aromáticas produciendo efectos potencialmente mutagénicos. Otras hipótesis hablan de las anomalías en el sistema inmune de la fumadora con disminución de células de Langerhans en el cuello uterino.²⁸

Nutrición: El estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por VPH y algunos factores dietéticos pueden relacionarse con la carcinogénesis. La reducción de los antioxidantes en la dieta ha sido considerada como influyente en la infección. La ingestión de alimentos con alto contenido en vitamina A, y especialmente en retinol, se asoció con la reducción de desgarros del epitelio que pueden producirse durante el parto y por sus propiedades antioxidantes parece que reducen el riesgo de infección. Los folatos, la vitamina B6, la vitamina B12 y

la metionina pueden ejercer algún efecto en la prevención del cáncer de cuello uterino.²⁹

DIU: Algunos estudios sugieren que las mujeres que en algún momento usaron un dispositivo intrauterino presentaban un menor riesgo de cáncer de cuello uterino. El efecto en el riesgo se observó incluso en mujeres que tuvieron un dispositivo intrauterino por menos de un año, y el efecto protector permaneció después de remover los dispositivos.²⁹

Citología Cervico-Vaginal

El tracto genital femenino está tapizado por un epitelio escamoso no queratinizado que reviste la vulva, la vagina y el exocervix cuyo crecimiento está mediado por el nivel de estrógenos circulantes. Este epitelio escamoso, en una mujer en etapa reproductiva, está formado por las siguientes capas³⁰:

- **Capa basal / parabasal:** constituido por una sola hilera de células basales pequeñas, redondeadas, de núcleo redondo, perpendicular al citoplasma denso, cianófilo y bien definido. Las células parabasales son redondas o ligeramente poligonales, son algo más grandes que las anteriores a causa de un aumento del citoplasma, constituyen las dos hileras superiores. Estas células son las encargadas del crecimiento y la regeneración epitelial.³⁰
- **Capa intermedia:** formado por células de mayor tamaño, en vías de maduración. Son células poligonales cianófilas con núcleos redondos de cromatina finamente granular, citoplasma de mayor tamaño que pueden estar cargados de glucógeno y poseer pliegues citoplasmáticos.³⁰
- **El estrato superficial:** representa el estado final de la diferenciación y maduración del epitelio que recubre el exocervix. Son células de tamaño similar a las intermedias, poligonales, con abundante citoplasma, claro y eosinófilo. El núcleo es redondeado, pequeño y picnótico.³⁰

La mucosa endocervical presenta un estroma y un epitelio monoestratificado cilíndrico alto. En el epitelio se pueden distinguir dos tipos de células, las secretoras y las ciliadas. Las células cilíndricas presentan un núcleo basal con su eje perpendicular a la membrana basal y un citoplasma alto, finamente granular

lleno mucinas. También cabe observar células argentafines, cuya función se desconoce.³⁰

En los frotis citológicos las células cilíndricas pueden proceder de la mucosa del conducto cervical, de las glándulas endocervicales o de las zonas de ectopia del epitelio cilíndrico en el exocervix, pueden disponerse sueltas o formando hileras, empalizados, grupos acinares o conglomerados. Como consecuencia de su marcada fragilidad citoplasmática, las células endocervicales aparecen frecuentemente como núcleos desnudos. Habitualmente expresan una morfología columnar o alargada. Si se observen desde arriba, muestra una forma poligonal o cúbica, adoptando cuando se agrupan una característica disposición en “panal de abeja”³⁰

La infección por el VPH se manifiesta por unos cambios característicos en el epitelio escamoso. Se pueden reconocer tres tipos de lesiones histológicas, y todas ellas tienen como denominador común la presencia de unas células escamosas peculiares denominadas coilocitos. Estos se localizan en los estratos superficiales o intermedios, y se caracterizan por presentar unos núcleos grandes, hiper cromáticos, con membranas nucleares irregulares y unos evidentes halos claros perinucleares. El coilocito es una célula escamosa madura, caracterizada por una gran cavidad perinuclear, débilmente teñida, translúcida y de bordes muy bien definidos, como “cortadas a pico”. El citoplasma que rodea la cavidad es denso y puede ser intensamente eosinófilo, de aspecto hialino, o cianófilo. El núcleo tiene un aspecto variable, dependiendo del estado de degeneración celular. También se dan fenómenos de paraqueratosis/ disqueratosis tratándose de una queratinización anómala de las células escamosas del cérvix. Estas células se disponen predominantemente en grupos tridimensionales aunque pueden observarse también aisladas.³¹

Inicio del Tamizaje: Se recomienda comenzar el tamizaje a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales. Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que, de acuerdo al interrogatorio y los antecedentes, el médico lo considere apropiado.³²

Intervalos de Tamizaje: Hasta los 29 años inclusive citología anual. Luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, puede realizarse el tamizaje cada

3 años. Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que el médico lo considere apropiado. Desde los 30 hasta los 69 años: Citología cada 3 años hasta los 69 años. Luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, puede realizarse el tamizaje cada 3 años. Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que el médico lo considere apropiado. A partir de los 70 años se recomienda discontinuar el tamizaje excepto en aquellas pacientes que, de acuerdo a lo que surja del interrogatorio y la historia clínica, el médico lo considere. Se discontinúa el tamizaje en aquellas pacientes con al menos dos citologías sucesivas previas negativas en los dos controles, sin historia de H-SIL o de lesiones glandulares en los últimos 20 años.³²

En el caso de citologías con cambios mínimos (ASC-US y L-SIL), ante colposcopia negativa, tener en cuenta la disminución del trofismo y/o presencia de procesos inflamatorios, que en ocasiones es necesario corregir previo a la reevaluación.³²

Clasificación Bethesda 2014

El Sistema Bethesda fue creado gracias a la iniciativa de un grupo pequeño de profesionales que se reunieron en Maryland, Bethesda en el Instituto Nacional del Cáncer, en 1988, con la idea de elaborar un formato de reporte claro para la citología ginecológica en el que se utilizara una terminología uniforme, reproducible entre los laboratorios de citología e histología y, a su vez, que reflejara los conocimientos más actualizados sobre las neoplasias cervicales. En 2014, durante los meses de marzo a junio, se abrió, vía internet, un espacio participativo para actualizar el sistema Bethesda del 2001, intervinieron 2454 personas de 59 países, dando origen a la última actualización del Sistema Bethesda, que se resume en el siguiente esquema³³:

A) TIPO DE MUESTRA: se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.³³

B) ADECUACIÓN DE LA MUESTRA

- Satisfactoria para evaluación:
 - Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación.³³

- Indicador de calidad: parcialmente obscurecido por sangre, inflamación, etc.³³
- Insatisfactoria para evaluación:
 - Muestra rechazada no procesada por...(especificar la razón).
 - Muestra procesada y examinada pero inadecuada por...(especificar la razón).³³

C) CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad.
- Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares).
- Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.³³

D) INTERPRETACIÓN/RESULTADO

Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad

- No existe evidencia celular de neoplasia.³³

Hallazgos no neoplásicos (opcional):

- Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo
- Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino.
- Células glandulares en mujeres con histerectomía.³³

Organismos:

- Trichomonas vaginalis
- Elementos micóticos morfológicamente compatibles con Candida.
- Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana.
- Bacterias de características morfológicamente compatibles con Actinomyces.
- Cambios celulares compatibles con herpes simple.
- Cambios celulares compatibles con citomegalovirus.³³

Anormalidad en células epiteliales

Células escamosas

- Células escamosas atípicas³³

- Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US).
- Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H).
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve.
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa.³³
- Carcinoma de células escamosas

Células glandulares:

- Células glandulares atípicas
 - Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen).
- Células glandulares con atipias a favor neoplasia.
- Adenocarcinoma endocervical in situ.
- Adenocarcinoma
 - Endocervical, endometrial, extrauterino.
 - Sin especificar.
- Otras neoplasias malignas (especificar)³³

Otro

- Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa)³³.

E) PRUEBAS AUXILIARES

Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.³³

F) EVALUACION AUTOMATIZADA

Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.³³

G) NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL)³³

Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).³³

Anormalidades del epitelio escamoso

- Células escamosas atípicas: en esta categoría, se consideran los cambios celulares que pueden relacionarse con varios factores etiológicos, pero que no se logra determinar una causa definitiva sobre la base de los hallazgos citológicos. Estos cambios pueden reflejar una reacción exuberante de tipo benigno o constituir una lesión potencialmente grave, los cuales no permiten concluir con un diagnóstico definitivo. Se puede decir que el término de células escamosas atípicas representa cambios citológicos sugestivos de una lesión intraepitelial que son cualitativa o cuantitativamente insuficientes para elaborar una interpretación definitiva.³³
- Células escamosas atípicas de significación indeterminado (ASC-US): corresponden a las iniciales de Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance, son sugerentes de una lesión de bajo grado, y es muy común que esté relacionada a una infección por virus de papiloma humano (VPH).
- Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H) por las siglas en inglés de Atypical Squamous Cells Cannot exclude High grade squamous intraepithelial lesión, son sugerentes de una lesión de alto grado y son de mayor relevancia clínica en comparación con las ASC-US.³³
- Lesión intraepitelial escamosa. Comprende un espectro de anomalías epiteliales no invasivas, que tradicionalmente se han clasificado como condiloma plano, displasia, carcinoma in situ, y neoplasia intraepitelial (NIC). En el sistema Bethesda estas lesiones se dividen en lesiones de bajo grado y de alto grado.³³
 - Lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL), corresponde a las siglas en inglés de Low Squamous Intraepithelial Lesion. Se agrupan las alteraciones celulares asociadas a infección por Virus Papiloma Humano (VPH), la displasia leve/NIC I.³³

- Lesión intraepitelial de alto grado (HSIL), corresponde a las siglas en inglés de High grade Squamous Intraepithelial Lesion. Las lesiones de alto grado agrupan a la displasia moderada/NIC II, displasia severa/NIC III y el carcinoma in situ.³³

Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado (LSIL)

Muchos investigadores, afirman que la mayor parte de los cánceres escamosos del cérvix se originan a partir de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LEI BG) o NIC I y solo un pequeño número no reconoce ese antecedente. *Ostör* en un metaanálisis de lo que la literatura publicó en 40 años, sobre la historia natural de las neoplasias intraepiteliales cervicales, señaló que los NIC I tienen una incidencia media global de progresión a carcinoma in situ del 11% y del 1 % hacia cáncer invasivo. *Cabezas Cruz* en su estudio: “Conducta a seguir ante la NIC” planteó: “...teniendo en cuenta los conocimientos actuales que se tienen sobre la historia natural de las lesiones intraepiteliales cervicales y el papel etiológico del virus del papiloma humano, el tratamiento debe limitarse a las mujeres con lesiones de alto grado (NIC II, NIC III-CIS) pues se reporta en la literatura que la mayoría de los casos con lesiones de bajo grado (NIC I) no progresan o se normalizan espontáneamente sin tratamiento.” En los últimos años como la conducta expectante ha sido adoptada por los reportes publicados en la literatura médica que señalan poca progresión o hasta normalización de las lesiones de bajo grado.³⁴

Las recomendaciones para el manejo de estas lesiones dependen del diagnóstico citológico, colposcópico e histológico y se expone a continuación³⁴:

- Si el resultado de la citología de detección es una NIC I (Estudio de canal endocervical normal):
 - Con colposcopia normal. Repetir citología y colposcopia cada seis meses mientras no cambie. Si son negativas dar baja y regresar a su área de salud.³⁴
 - Con colposcopia anormal. Conducta expectante. Seguimiento citocolposcópico cada seis meses durante dos años.³⁴
- Si la lesión regresa espontáneamente (citología y colposcopia normales) a los dos años dar baja y enviar al área de salud.³⁴

- Si durante el período de observación, la citología, el estudio endocervical o la colposcopia aumentara en grado, realizar biopsia y conducta de acuerdo al resultado.³⁴
- Si a los dos años persiste la lesión citocolpohistológica NIC I, tratamiento conservador ambulatorio.³⁴

Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado (HSIL)

Son aquellas lesiones escamosas con un significativo riesgo de desarrollar cáncer cervical, si no es tratada. Esta categoría incluye a las neoplasias intraepiteliales de tipo 2 (CIN 2), también llamadas displasias moderadas y a las neoplasias intraepiteliales de tipo 3 (CIN3) o displasias severas y/o carcinoma in situ.³⁵

Criterios citológicos: Las alteraciones citológicas se expresan en las células intermedias y parabasales, asociadas a distintos grados de efecto citopático viral. Estas células pueden estar aisladas, en hileras o láminas o en agregados pseudosinciciales. Los núcleos son hipercromáticos con la membrana nuclear irregular, que comúnmente presenta indentaciones o escotaduras. La cromatina puede ser laxa o granular en grumos gruesos. En ciertas ocasiones el diagnóstico entre lesiones de bajo y de alto grado es difícil. Estos casos suelen corresponder histológicamente a lesiones de grado intermedio (CIN2) cuya interpretación histológica es también conflictiva, existiendo en esta categoría, poca reproducibilidad diagnóstica entre distintos citopatólogos.³⁵

- Células aisladas, en colgajos o en sincicios.
- Anormalidades nucleares en células con escasa maduración citoplasmática.
- Agrandamiento nuclear con marcada alteración de la relación N/C a expensas de la disminución del área citoplasmática.
- Hipercromasia con cromatina fina o gruesa granular.
- Contorno nuclear irregular.³⁵

Criterios histológicos: Las neoplasias intraepiteliales de alto grado se hallan compuestas por proliferación de células escamosas o metaplásicas con anormalidades nucleares que incluyen incremento en el tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear con cromatina granular y aumento de la

relación nucleocitoplasmática. Los núcleos pierden su polaridad adoptando un aspecto desordenado y a veces arremolinado. El citoplasma de estas células neoplásicas no muestra diferenciación en los estratos medios y superiores del epitelio. Las figuras mitóticas normales y anómalas alcanzan el tercio medio y superior epitelial. Las lesiones de alto grado pueden encontrarse a nivel exocervical, del epitelio escamoso metaplásico superficial y comprometiendo el epitelio metaplásico de las glándulas endocervicales.³⁵

SIL de alto grado (CIN2-3)

- Compromiso de más de 1/3 epitelial
- Pérdida de polaridad nuclear
- Núcleos agrandados, hipercromáticos, cromatina granular
- Mitosis normales y atípicas
- Citoplasma escaso
- Efecto citopático viral variable (HPV)³⁵

Desde el punto de vista histológico existen diferentes tipos morfológicos de SIL de alto grado

- SIL de alto grado queratinizante. Esta lesión se caracteriza por la gran queratinización presente en todas las capas celulares, con citoplasmas más abundantes y eosinófilos.³⁵
- SIL de alto grado papilar. Está constituido por un epitelio de tipo transicional con un marcado crecimiento exofítico. Son necesarias biopsias amplias para descartar invasión.³⁵
- SIL de alto grado con fenotipo de metaplasia inmadura. Este tipo de SIL es difícil de reconocer porque se confunde con cambios metaplásicos reactivos y suele observarse un epitelio columnar indemne en la superficie.
- SIL de alto grado delgado (Thin SIL): estas lesiones están constituidas por células inmaduras en capas con menos de 10 células de espesor.³⁵

A medida que las células infectadas por el VPH acumulan mutaciones, el aspecto histológico de las lesiones resultantes se vuelve cada vez más atípico. Una vez que la atipia basal se extiende a los dos tercios del epitelio epidermoide del cuello uterino, se diagnostica una NIC 2. Se informa de una NIC 3 cuando la atipia se extiende al tercio superior del epitelio. En todos los grados de NIC, la membrana basal permanece intacta, y no hay extrusión de células basaloides por debajo del

estroma. Ha surgido un consenso de que prácticamente todos los cánceres cervicales se desarrollan como consecuencia de una infección persistente con tipos del VPH en los cuales los productos de los genes E6 y E7 tienen una alta afinidad por las proteínas, supresores de tumores p53 y pRb.³⁶

Colposcopia:

La infección persistente por el VPH con la expresión de E6 y E7 a largo plazo conduce a la proliferación clonal de células epiteliales mutadas del cuello uterino que crecen y se convierten en lesiones visibles en la colposcopia. Con el tiempo las lesiones metabólicamente activas estimulan la angiogenia, generando vasos visibles colposcopicamente como patrones en mosaico y punteado. Tradicionalmente, los sistemas de clasificación han sido empleados para ayudar a definir la probabilidad de que una lesión colposcópica refleje una NIC2, 3 subyacente. El sistema más frecuentemente enseñado es el índice colposcópico de Reid (RCI). El RCI implica la puntuación de las lesiones en función de su acetoblanqueo, contorno, cambios vasculares y cambio de color en respuesta a la aplicación de ácido acético al 5% y yodo de lugol. Las características colposcópicas que sugieren una enfermedad de grado alto se han definido por la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy, entre ellas se incluyen las siguientes: una superficie generalmente lisa con un borde externo marcado; un cambio aceto blanco denso que aparece temprano, se resuelve lentamente y tiene un color similar al blanco de una ostra; un punteado grueso y mosaicos irregulares anchos de tamaños diferentes; negatividad al yodo, con un aspecto amarillo en área que esta densamente blanca, después de la aplicación de ácido acético. Además las lesiones colposcópicas clásicas de grado alto frecuentemente son grandes, lesiones en múltiples cuadrantes. Las lesiones cervicales de grado alto se pueden encontrar en cualquier lugar de la zona de transformación (ZT) pero la mayoría se ven cerca de la unión escamo cilíndrica (UEC).³⁶

La evaluación de una paciente con sospechas de lesión intraepitelial escamosa requiere de acuerdo con consensos internacionales: estudios de citología, colposcopia y biopsia. Estos procedimientos pueden complementarse con biología molecular e inmunohistoquímica. La citología y la colposcopia tienen variantes de mayor o menor aceptación: citología convencional, citología de base líquida,

cervicografía, microcolpohisteroscopia. Es bien conocido que la sensibilidad y especificidad de la citología convencional y la colposcopia muestran valores recíprocos; no obstante, la sensibilidad de la colposcopia es mejor (87 a 90%) que la citología (60 a 70%), pero la especificidad de esta última es mayor (88 a 99% vs 69%), los mejores valores se consiguen al combinar los dos procedimientos. El estudio histopatológico se considera el indicador más confiable de la presencia o ausencia de la enfermedad LIE.³⁷

Probabilidad de Progresión

Como sabemos la mayoría de las infecciones por VPH de alto riesgo ocurren sin síntomas y desaparecen en 1 o 2 años, incluso las lesiones de alto grado no siempre terminan en cáncer. El porcentaje de lesiones cervicales de alto grado que evolucionan a cáncer cervical invasor se ha calculado en 50% o menos. Estas lesiones pueden desaparecer, persistir o avanzar y convertirse en una neoplasia maligna invasiva. El tiempo promedio de avance del CIN 3 hacia un cáncer invasivo se calcula entre 10 y 15 años. Cerca de 10 a 20% de las mujeres con lesiones CIN 3 evolucionan a cáncer invasivo. El diagnóstico de CIN 3 es razonablemente reproducible y tiene un riesgo aproximado de 30% de convertirse en cáncer invasivo en el transcurso de muchos años si se deja sin tratar.³⁷

Manejo de las Lesiones Intraepiteliales

LIE de Bajo Grado

La conducta más apropiada para el manejo de las LIE de bajo grado es el seguimiento, dada su elevada tasa de regresión espontánea (90% a los 3 años en mujeres jóvenes y 60% en mujeres en edad reproductiva). No requiere tratamiento, especialmente en mujeres jóvenes < 30 años. Su diagnóstico en muestra endocervical citológica o histológica, no modifica la conducta cuando existe correlación colpo-cito-histológica.³⁸

El seguimiento es cito-colposcópico semestral por 2 años, re-evaluar la lesión cumplido ese plazo para determinar conducta. De contar con test molecular es recomendable realizarlo cada 12 meses en población de más de 30 años. En pacientes de menos de 30 años, la prueba de VPH no es recomendable por su elevada tasa de positividad (86%), lo cual le resta especificidad para el

diagnóstico de lesión precursora. La tipificación viral no tiene ningún rol en la decisión de terapéutica vs seguimiento.³⁸

Se decidirá tratamiento en los siguientes casos³⁸:

- Lesiones con discordancia colpo-cito-histológica (especial atención a situaciones de citología de alta sospecha)
- Agravamiento de la lesión en los controles cito colposcópica
- En pacientes con diferentes estados de inmunosupresión el tratamiento debe ser considerado en base al contexto individual de la paciente.
- Falta de adherencia al seguimiento.
- Mujeres mayores de 30 años con lesiones que abarcan los 4 cuadrantes por su coexistencia con lesión de alto grado de hasta un 10%
- Si bien el condiloma acuminado no es estrictamente una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, constituye una indicación de tratamiento, porque cuando se localiza en cuello y/o vagina, a cualquier edad, debe ser tratado para disminuir la infectividad y posible diseminación viral. Además de constituir una causa de discordancia colpo-cito-histológica, habiendo evidencia de diagnóstico de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado subyacente ocasionalmente.³⁸

LIE de Alto Grado

Dado el nivel de riesgo, se recomienda la colposcopia y la biopsia de las lesiones visibles. La evaluación endocervical se debe realizar en pacientes no embarazadas, y se debe examinar toda la vagina, especialmente cuando no se encuentra una lesión que corresponda al resultado de la citología. En estos pacientes se puede utilizar un plan de manejo alternativo de "ver y tratar" si se observa una lesión compatible con CIN 2 o CIN 3. En las mujeres que tienen dicha lesión y no están embarazadas, se puede realizar un procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP, por sus siglas en inglés) en la misma visita que la colposcopia. En estos pacientes, se omite la biopsia cervical y se puede considerar una evaluación endocervical después del LEEP. La escisión generalmente se recomienda para mujeres con resultados de citología de HSIL y una evaluación colposcópica inicial negativa.³⁹

Las interpretaciones de HSIL y CIN 2 o CIN 3 son poco reproducibles. En consecuencia, los expertos han recomendado la revisión de los resultados de citología e histología en pacientes con diagnóstico de HSIL y discrepancias en los resultados colposcópicos. Si no se realiza una revisión o los resultados de la colposcopia no son satisfactorios, se recomienda la escisión. Si no se realiza una revisión o los resultados de la colposcopia no son satisfactorios, se recomienda la escisión. CIN 2 y CIN 3 son posibles precursores del cáncer reconocidos, aunque CIN 2 se asocia con una regresión espontánea significativa. La evidencia sugiere que aproximadamente el 40 por ciento de los casos de CIN 2 remiten en dos años, mientras que la regresión de CIN 3 es demasiado rara para medir con precisión. Como consecuencia, se recomienda el tratamiento inmediato de CIN 2 y CIN 3 con escisión o ablación en pacientes no embarazadas. La única excepción a esta recomendación es que se puede considerar un seguimiento similar al CIN 1 en adolescentes con CIN 2, cuya probabilidad de eliminación espontánea es considerable y cuyo riesgo de cáncer se acerca a cero. Por lo tanto, el cuidado del adolescente con CIN 2 puede ser individualizado.³⁹

En ausencia de otras indicaciones, la histerectomía no es el tratamiento de elección inicial para pacientes con CIN 2 o CIN 3. La histerectomía se puede considerar para el tratamiento de CIN 2 o CIN 3 persistentes o recurrentes o cuando se indique una escisión repetida pero técnicamente inviable. Si está indicada la escisión, debe realizarse (cuando sea posible) antes de la histerectomía para descartar cáncer invasivo.³⁹

OBJETIVOS

General

- Demostrar la frecuencia de pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado en mujeres que acudieron al servicio de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo en el período de tiempo comprendido entre marzo del 2017 a marzo del 2018

Específicos

- Establecer la frecuencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado
- Establecer la relación citocolposcópica de las lesiones intraepiteliales de alto grado
- Analizar los factores de riesgo: multiparidad, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales y métodos anticonceptivos en pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado.
- Describir las características demográficas de las pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado

MARCO METODOLOGICO

Diseño: descriptivo, observacional, temporalmente retrospectivo, de corte transversal.

Delimitación espacio – temporal: la investigación se realizó en el Hospital Materno Infantil de San Lorenzo en los años 2017 – 2018

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos

Población enfocada: pacientes con citología anormal en el servicio de patología cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo

Población Accesible: 92 pacientes con lesiones intraepiteliales sometidas a estudio de Papanicolau y Colposcopia en el departamento de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo en los años 2017 - 2018

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado del servicio de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo, de edades comprendidas entre 19 - 69 años en el periodo de tiempo: 01 de marzo 2017 al 01 de marzo 2018.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes embarazadas
- b. Pacientes con enfermedad clínica evidente
- c. Pacientes con citología normal
- d. Pacientes con citología inflamatoria y ASC-US

Variables.

- a. Edad de inicio de relaciones sexuales
- b. Número de parejas sexuales
- c. Número de embarazos
- d. Número de partos vaginales
- e. Hallazgos colposcópicos
- f. Metodos Anticonceptivos

Gestión de Datos.

Los datos fueron recabados de las fichas del archivo de Ginecología del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo.

Los datos fueron cargados en planilla Excel para su análisis estadístico.

CONSIDERACIONES ETICAS

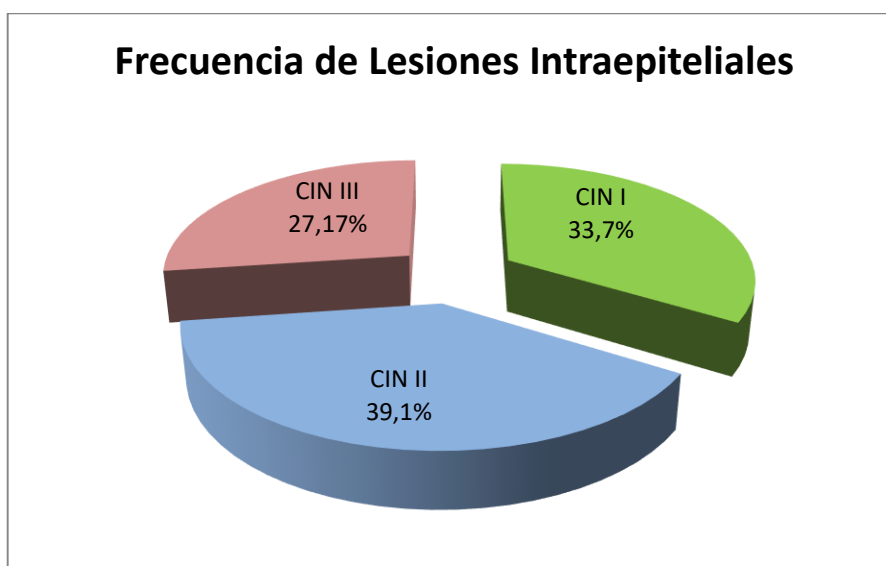
Se han manejado los datos en forma confidencial a fin de proteger la identidad de la paciente, además de responder así a la confianza puesta por las mismas en el Servicio del Hospital San Lorenzo.

RESULTADOS

Fueron estudiadas 92 pacientes con diagnóstico citológico de lesión intraepitelial del servicio de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil de San Lorenzo en el período comprendido entre marzo del 2017 a marzo del 2018, obteniéndose los siguientes resultados:

GRÁFICO 1. FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES EN PACIENTES DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018.

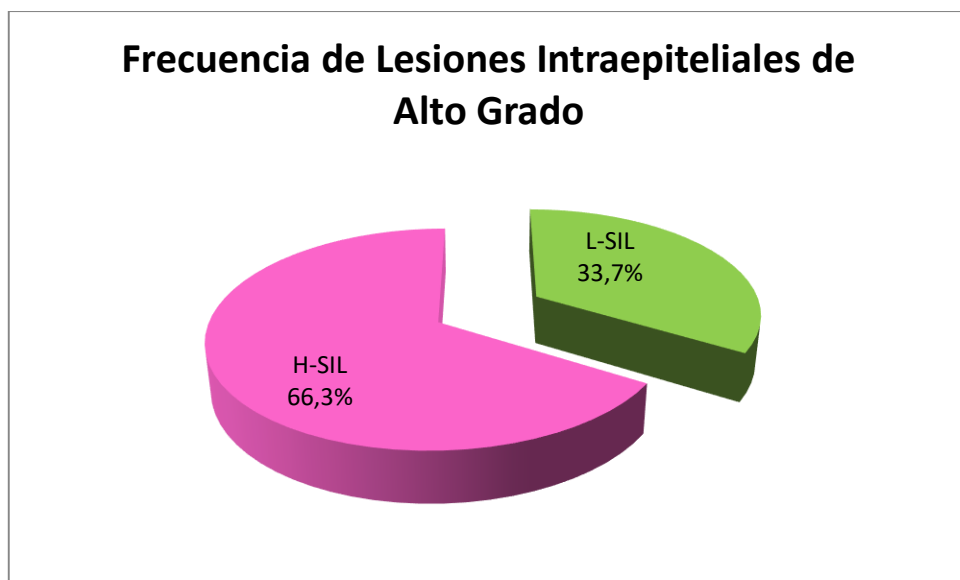
Citología	Frecuencia	Porcentaje
CIN I	31	33,7%
CIN II	36	39,1%
CIN III	25	27,17%



De 92 pacientes con citología positiva para LIE (100%); 31 pacientes presentaron citología CIN I que equivale al 33,7%; 36 pacientes presentaron citología CIN II equivalente al 39,1% y 25 pacientes presentaron citología CIN III que representa al 27,17%

GRÁFICO 2. FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN PACIENTES DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 - 2018.

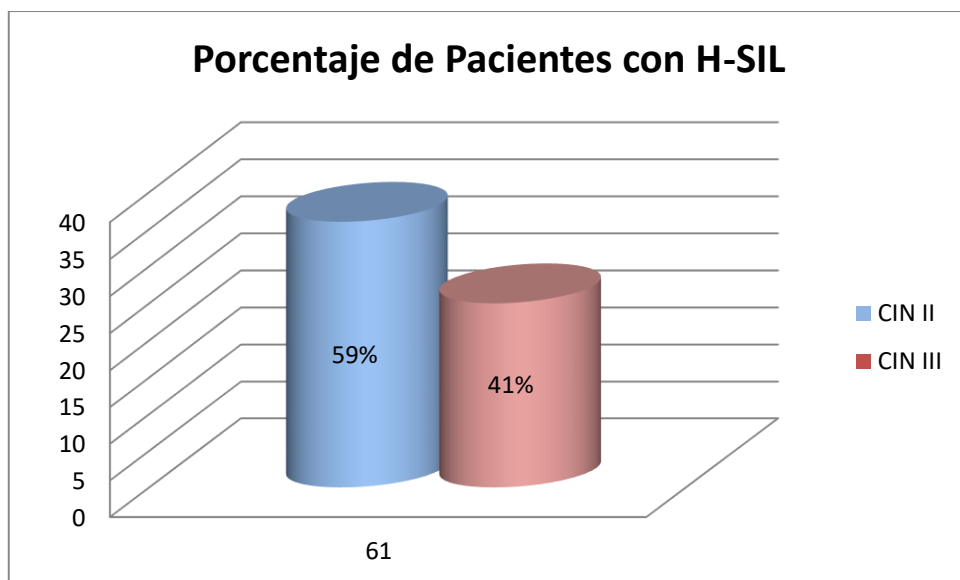
Lesión Intraepitelial	Frecuencia	Porcentaje
L – SIL	31	33,7%
H -SIL	61	66,3%



De las 92 pacientes con resultados citológicos positivos, 31 pacientes presentaron lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL) y 61 pacientes presentaron lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN II, CIN III). Constatándose una prevalencia del 66,3% para las lesiones intraepiteliales de alto grado (H-SIL)

GRÁFICO 3. PORCENTAJE DE PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 - 2018.

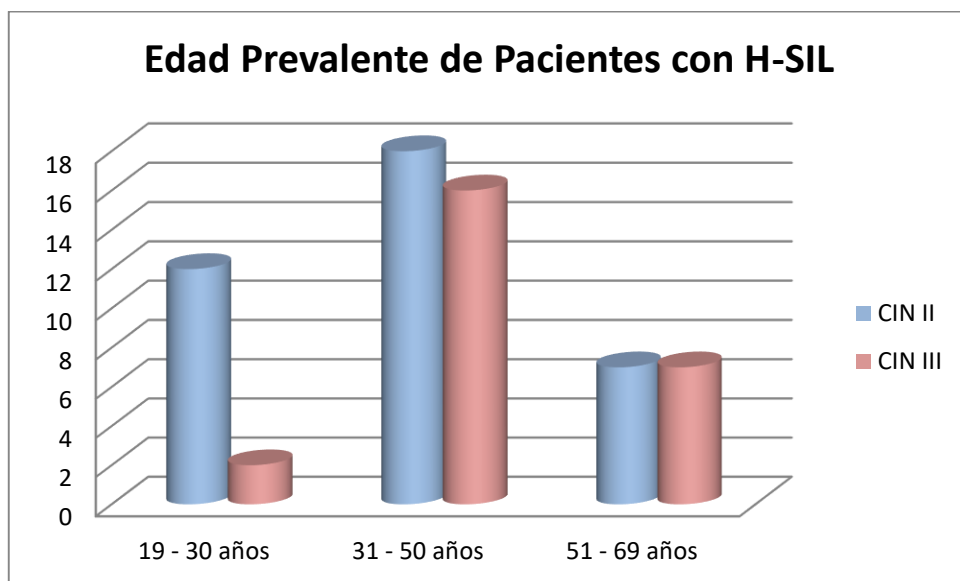
H – SIL	Frecuencia	Porcentaje
CIN II	36	59%
CIN III	25	41%



De 61 pacientes con reporte citológico de lesión intraepitelial de alto grado, 36 pacientes (59%) presentaron CIN II y 25 pacientes (41%) presentaron CIN III.

GRÁFICO 4. EDAD PREVALENTE DE PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO. 2017 – 2018

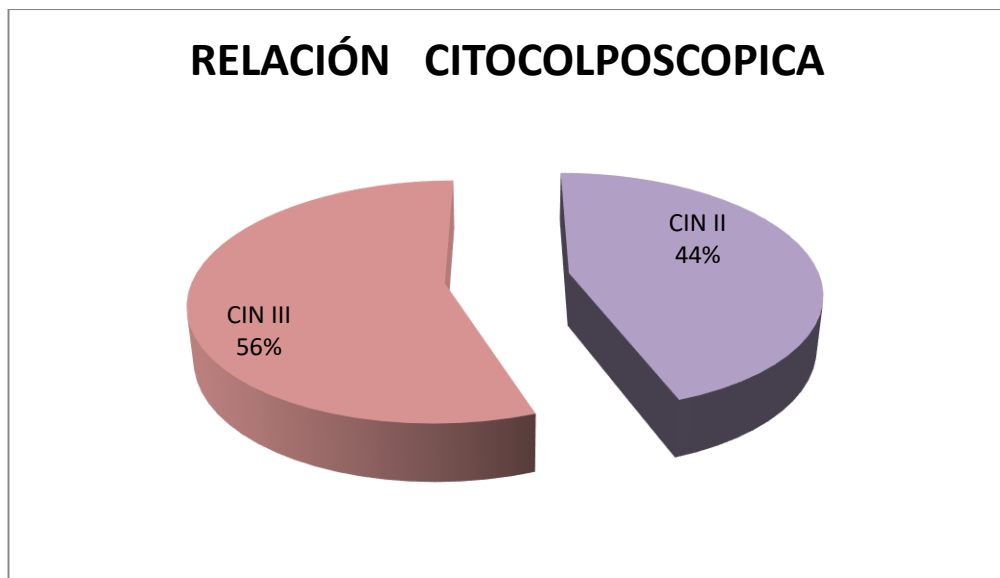
EDAD	CIN II	CIN III
19 – 30 años	12	2
31 – 50 años	18	16
51 – 69 años	7	7



Se evidencia que la edad con mayor prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado se encuentra comprendida entre los 31 - 50 años. No es despreciable el número de diagnósticos de CIN II en pacientes de 19 – 30 años

GRÁFICO 5. RELACION COLPOCITOLÓGICA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018

Citología	Colposcopia positiva	Porcentaje
CIN II	20	44%
CIN III	25	56%

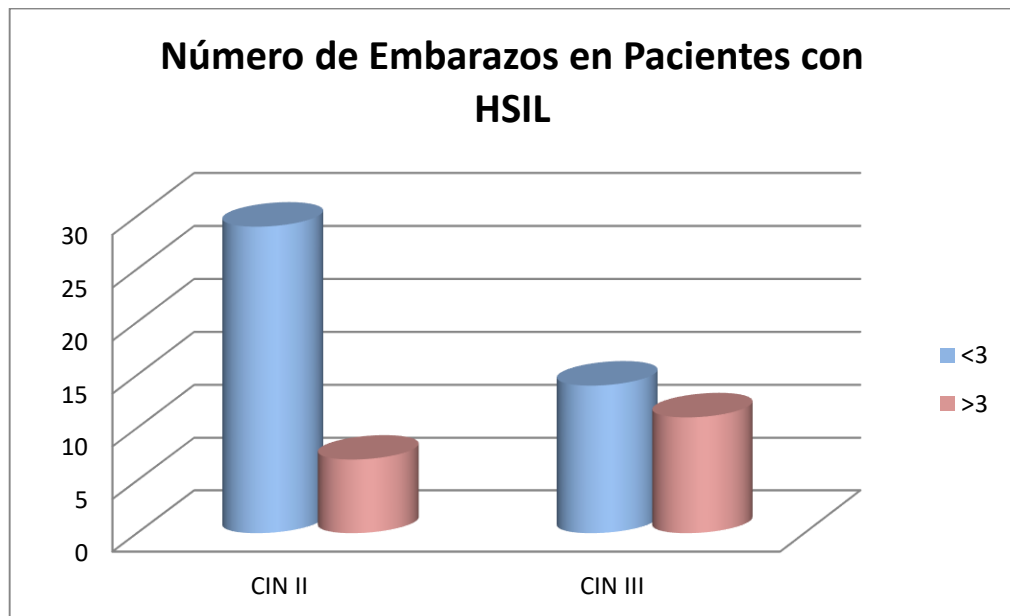


De 61 pacientes con resultados citológicos de lesión intraepitelial de alto grado el 44% de los diagnósticos de CIN II y el 56% de los diagnósticos de CIN III presentaron hallazgos colposcopicos positivos.

Factores de Riesgo

GRAFICO 6. NUMERO DE EMBARAZOS EN PACIENTES LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018

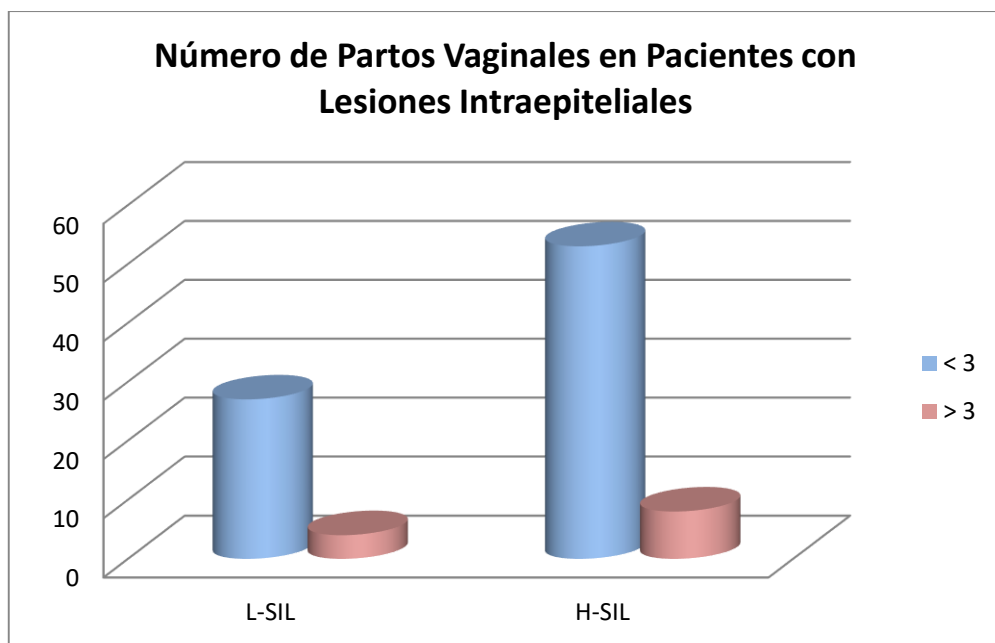
Nº Embarazos	CIN II	CIN III
< 3	29	14
> 3	7	11



Se observa un mayor registro de resultados citológicos de CIN II en pacientes con menos de tres embarazos, por encima de esta cifra la diferencia de registros para CIN II y CIN III no es significativa.

GRAFICO 7. NUMERO DE PARTOS VAGINALES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018

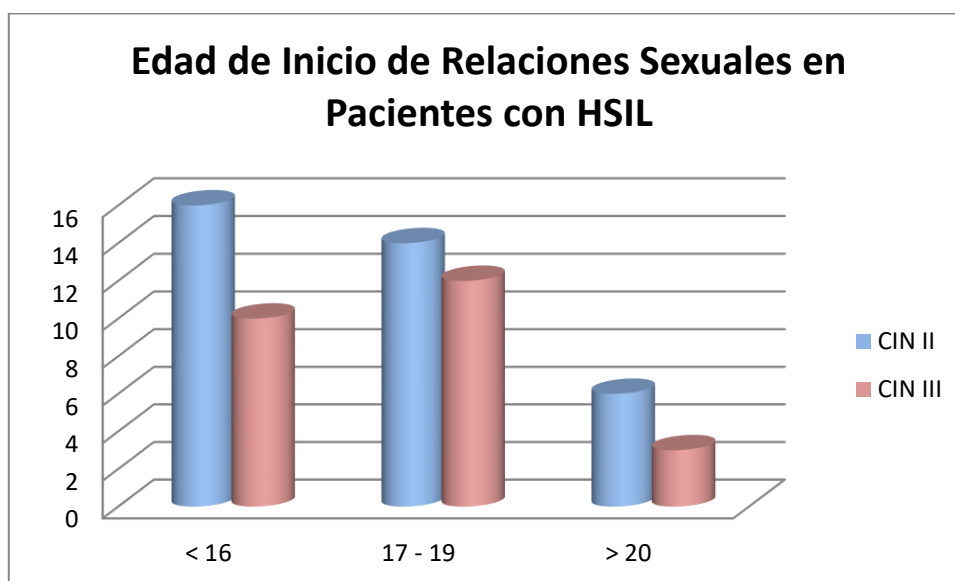
Nº Partos Vaginales	CIN II	CIN III
< 3	27	53
> 3	4	8



Se constata un mayor número de diagnósticos de lesiones intraepiteliales de alto grado, con predominio de CIN II, en pacientes que tuvieron más de tres partos vaginales

GRAFICO 8. EDAD DE INICIO DE RELACIONES SEXUALES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018

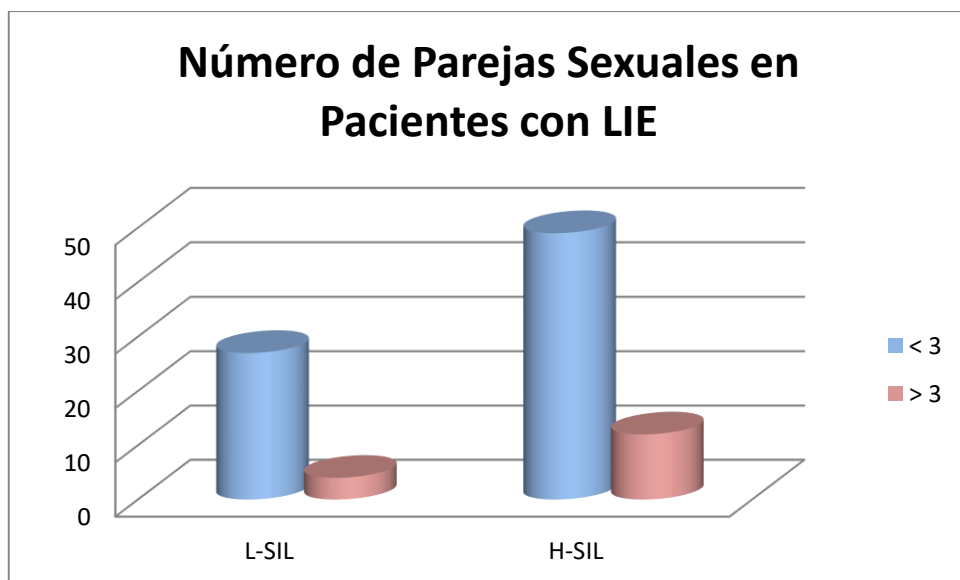
IRS	CIN II	CIN III
< 16	29	14
17 – 19	7	11
> 20	6	3



Se constata un mayor número de diagnósticos de lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes que iniciaron su vida sexual por debajo de los 20 años. Siendo la edad con mayor prevalencia, la comprendida entre los 16 – 19 años

GRAFICO 9. NUMERO DE PAREJAS SEXUALES EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018

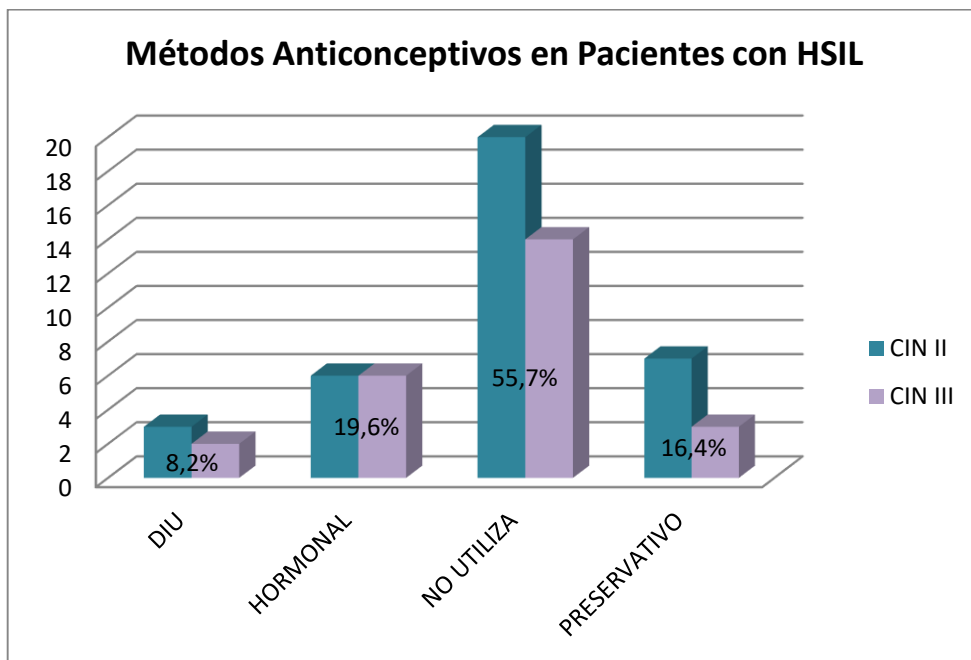
NPS	L-SIL	H-SIL
< 3	27	49
> 3	4	12



Se observa una mayor incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado en pacientes que tuvieron más de tres parejas sexuales, con predominio de diagnósticos citológicos de CIN II.

GRAFICO 10. METODOS ANTICONCEPTIVOS EN PACIENTES CON LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO. HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE SAN LORENZO 2017 – 2018

Método Anticonceptivo	CIN II	CIN III	Porcentaje
DIU	3	2	8,2 %
Hormonal	6	6	19,6%
No utiliza	20	14	55,7%
Preservativo	7	3	16,4%



Se observa un menor índice de resultados citológicos positivos para lesiones intraepiteliales de alto grado en las pacientes con métodos de planificación familiar en relación a las pacientes no adoptaron método alguno. A su vez, se destaca el menor registro en aquellas pacientes portadoras de DIU.

CONCLUSIONES

La prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado es considerable, encontrándose entre ellas un mayor porcentaje de CIN II, y una disrelación colpocitológica del 37% y 63% para CIN II y CIN III respectivamente.

La edad prevalente para estas lesiones se encuentra comprendida entre los 31 – 50 años.

En cuanto a los factores de riesgo se concluye que el número de embarazos y partos vaginales no establecen una diferencia significativa en estas lesiones. No así la edad de inicio de relaciones sexuales y el número de parejas sexuales. Respecto al método anticonceptivo, se destaca el menor registro de H-SIL en pacientes portadoras de DIU.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SM Camargo Pinzón. Determinación de la prevalencia de infección y coinfección por virus del papiloma humano (vph) y asociación con diferentes factores de riesgo. Fundación Instituto de Inmunología de Colombia. (FIDIC). Bogotá, Colombia. Pag 6 - 8
2. Sarduy Nápoles Miguel R.. Neoplasia Intraepitelial Cervical: Preámbulo del cáncer cérvicouterino. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2008 Ago [citado 2018 Ago 15] ; 34(2):. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200004&lng=es.
3. Detección del virus del papiloma humano de alto riesgo por captura híbrida II® según hallazgos citológicos en mujeres Mongelós, P. et al. Rev Bras Epidemiol 2013; 16(1): 40-8
4. Kasamatsu El, Páez M. Cáncer de cuello uterino y virus del papiloma humano en Paraguay. Perspectivas para la prevención primaria. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2006 Dec [cited 2018 Aug 15] ; 4(2): 58-63. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282006000200011&lng=en.
5. Moré Vega Alina, Moya Toneut Carlos, Pino Pérez Felipe Vladimir, Gálvez Castellón Ana Margarita, Espinosa Fuentes Mirdo Luis, Ávalos Arbolaes Jorge Luis. Behavior of high-grade intraepithelial lesions on the Cervix Pathology Consultation. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2013 Dic [citado 2018 Jun 15] ; 39(4): 354-367. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000400005&lng=es
6. OPS/PHAC. Fortalecimiento de la prevención del cáncer cervicouterino en America Latina. Informe de proyecto 2011. Preventin Cervical Cancer in America Latina. Report of the Pan American Health Organization on the project funded by the Cancer Program-Public Health Community Programming, Public Health Agency of Canada. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&qid=17400&lang=es

7. Huarcaya Damiano, Yenifer Yaneth; Vàsquez Tafur, Diana Lupe. Correlación cito-histológica de anomalías cervico Uterinas en el Hospital Nacional docente madre niño “San Bartolomé”- 2016
8. Salvent Tames Adrián, Romero Viamonte Katherine. Cito-Colpo-Histological Correlation in Premalignant Cervical Lesions. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2017 Sep [citado 2018 Ago 15]; 43(3): 4-14. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000300002&lng=es.
9. Karen Emperatriz Glener Armas. Nivel de concordancia diagnóstica citológica, colposcópica e histológica en lesiones precursoras y malignas de cáncer de cuello uterino. Hospital regional docente de Trujillo, Perú 2010 – 2013. Universidad Nacional de Trujillo. Escuela de Postgrado.
10. Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer. Revista Venezolana de Oncología, vol. 29, núm. 4, 2017. Sociedad Venezolana de Oncología. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375652706012>
11. Virus del Papiloma Humano: Aspectos Moleculares y Cáncer de Cervix. Carlos Fernando Grillo-Ardila, M.D et al. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia Vol. 59 No. 4, 2008 (310 – 315)
12. <http://es.thehpvtest.com/?LanguageCheck=1> Santos-López G et al. Estructura, clasificación y replicación del virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015;53 Supl 2:S166-71
13. Caterina Cortes Alaguero. Genotipado del virus del papiloma humano en CIN I. Volumen 20 de Ciencias y Letras
14. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et ál. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10:321 – 322.
15. González-Ramírez, Roger. (2010). Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. 12. 231-238. Available from: https://www.researchgate.net/publication/259367628_Biologia_del_Virus_d_el_Papiloma_Humano_y_tecnicas_de_diagnostico

16. Vasquez-Bonilla, WO; Rotela-Fisch, Verónica; Ortiz-Martínez Yeimer. Virus del Papiloma Humano: Revisión de la literatura. FELSOCEM. CIMEL 2017;22(1)72-76
17. Wentzensen N., Vinokurova S., von Knebel Doeberitz M. Systematic Review of Genomic Integration Sites of Human Papillomavirus Genomes in Epithelial Dysplasia and Invasive Cancer of the Female Lower Genital Tract. *Cancer Res* June 1 2004 (64) (11) 3878-3884; DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0009
18. Alejandro Alfaro Castro, Michelle Fournier Pérez. Virus del Papiloma Humano. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica LXX* (606) 211-217, 2013
19. Puig-Tintore, Luis & Torné, Aureli. (2008). Historia Natural de la Infección por VPH. De la infección por VPH al cáncer de cérvix.. 10.13140/RG.2.1.1887.5602.
20. Marcela Lizano-Soberón, Adela Carrillo-García y Adriana Contreras-Paredes. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesi. Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. *Cancerología* 4 (2009): 205-216
21. Cabrera-Guerra I, Ortiz-Sánchez Y, Suárez-Gómez Y, Socarrás-Rodríguez R, Vázquez-Rosales N. Factores de riesgo asociados al cáncer cérvico-uterino en el área de salud de Santa Rita. **MULTIMED Granma** [revista en Internet]. 2017 [citado 2018 Jul 7]; 20(5):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/392>
22. Autor: Dres. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS Fuente: Unit of Field and Intervention Studies, International Agency for Research on Cancer, France *Lancet* 2002 Mar 30;359(9312):1093-101
23. MSc. Maydelín Frontela Noda, MSc. Yoima Rodríguez Marín, MSc. María de los Ángeles Ríos Hernández, MSc. Maite Hernández Menéndez. Infección por Chlamydia Trachomatis como cofactor en la etiología del cáncer cervical. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 2014;40(1)
24. E Lucía Salazar, J Luis González, Alejandro Olmos, Leobardo Calzada. Influencia del uso de Anticonceptivos Orales como Factores de Riesgo

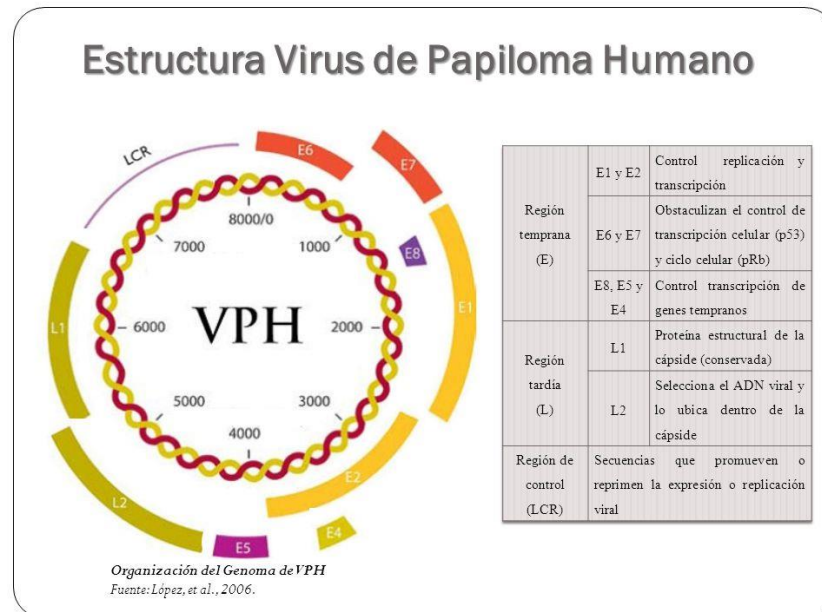
- para Infección por Virus del Papiloma Humano y Neoplasia Intraepitelial Cervical. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:83-89
25. Cáncer de cuello uterino y anticonceptivos hormonales: reanálisis colaborativo de datos individuales para 16573 mujeres con cáncer de cuello uterino y 35509 mujeres sin cáncer de cuello uterino de 24 estudios epidemiológicos. *The Lancet*, Volumen 370, Número 9599, 1609 – 1621
 26. Lic. Grettell León Cruz, Dr. Omar Bosques Diego y Dr. Mario Silveira Pablos. Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. *Rev. Cubana Obstet Ginecol* 2004;30(3)
 27. Núñez-Troconis José. Cigarrillo y cáncer de cuello uterino. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2017 Abr [citado 2018 Jul 11] ; 82(2): 232-240. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262017000200014&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262017000200014>.
 28. Rodríguez González Dalgy, Pérez Piñero Julia, Sarduy Nápoles Miguel. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2014 Jun [citado 2018 Jul 11] ; 40(2): 218-232. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200009&lng=es.
 29. Francisco Lorenzo Tapia. Citología del tracto genital femenino y de la glándula mamaria. Editorial Elearning, S. L., 15 sept 2017.
 30. Marina Arribas Blázquez. Memoria de prácticas en empresa: Complejo Asistencial de Ávila.
 31. Alejandra Maciel. Roberto Castaño et all. Guías de manejo 2015 Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales. Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO).
 32. Dra. María Carolina Moreno Barrios. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Artículo de revisión. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2017;77(1): 58 - 66.
 33. Sarduy Nápoles Miguel, Martínez Chang Ysis M., Vasallo Prieto Raúl, de Armas Fernández María Caridad, Alfonso Sabatier Carlos, Herrera Páez Belkis. Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Regresión,

persistencia y progresión a los dos años de evolución. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2009 Sep [citado 2018 Ago 09]; 35(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2009000300008&lng=es.

34. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer de Cuello Uterino. Agosto de 2015
35. Dr. Wilfrido R. Candia Riquelme. Valor de la captura híbrida en el seguimiento de pacientes tratadas por LIE-AG con Leep. Ginecología. Obstetricia. Revista Oficial de la Sociedad Paraguaya de Ginecología y Obstetricia. Pag 13, Febrero 2015
36. <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/prevencion-cuello-uterino-pdq#section/all>
37. <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro/deteccion-cuello-uterino-pdq#section/all>
38. Dra. Juana Elida Mauro, Prof. Dr. Silvio Tatti, Dra Alejandra Maciel, Dra. Alejandra Di Gregorio, Dra. Patricia Cingolani, Dr. Pablo Agustín Apás Pères de Nucci. Manejo de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino. Comité de Consensos de Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO). Tucumán 2014.
39. Carrie A. Morantz. ACOG Releases guidelines for management of abnormal cervical cytology and histology. Am Fam Physician. 2006 Feb 15; 73(4):719-729

ANEXO

ANEXO 1. Representación esquemática del genoma del HPV



ANEXO 2. Clasificación de genotipos del VPH según su potencial de malignidad

Grupos	Genotipos de VPH
Alto Riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82
Probable Alto Riesgo	26, 53 y 66
Bajo Riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108