

## **Introducción**

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una enfermedad prevenible, que afecta a muchas mujeres, y consecuentemente a su entorno, posicionándola como un importante problema de salud pública en la sociedad paraguaya.

El ministerio de Salud Pública y Bienestar Social a través del Programa Nacional de Control del Cáncer, y del Programa Nacional de Prevención, Detección precoz y Tratamiento del Cáncer de Cuello Uterino y Mama realiza esfuerzos para dar respuesta a esta problemática en base a estándares internacionales.

Desde el año 2002 se han diseñado nuevas metas y estrategias para lograr mejores resultados, en la prevención, detección precoz, diagnóstico y tratamiento oportuno de las lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino. Así, en afán de garantizar el acceso universal a la salud, se crean y fortalecen centros de diagnóstico y tratamiento, de manera a ampliar la red nacional de atención según la complejidad. Esta ampliación contempla la dotación de recursos humanos capacitados y equipamientos acorde a las necesidades de cada región sanitaria. <sup>1</sup>

Las mujeres que concurren al consultorio del tracto genital inferior (TGI) en nuestro hospital lo hacen, en muchos casos, en forma espontánea o derivadas desde el consultorio externo. No son muchas las que poseen la información adecuada sobre la importancia de la detección precoz de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino y menos aún que existen posibilidades de evitarlos.

Las barreras culturales y económicas hacen a nuestras pacientes más vulnerables al progreso de estas lesiones, si a estos se les suma políticas de tamizaje incompletas, con problemas de captación, coberturas, insumos y seguimiento, estamos privando a nuestras mujeres de los progresos diagnósticos y terapéuticos actuales.<sup>2,3.</sup>

Las mujeres afectadas por esta enfermedad corresponden a la población económicamente activa y sobre todo en edad reproductiva, lo que nos da una

idea del problema socio económico asociado al cáncer de cuello uterino. Debemos agregar que esta enfermedad es debilitante y produce deterioro progresivo de la salud de la mujer, culminando en los casos avanzados con la muerte.

Para el tratamiento de esta enfermedad en etapa avanzada, se emplean como métodos la radioterapia, cirugía y quimioterapia, requiriendo el desplazamiento de las pacientes a centros especializados de la capital o el Departamento Central, con internaciones prolongadas y costosas, hecho que agrava aún más el problema familiar y social.

La experiencia en países desarrollados ha demostrado que la única manera de disminuir la morbimortalidad asociada al cáncer de cuello uterino es mediante la prevención secundaria.

Si el diagnóstico de las lesiones se realiza en su etapa intraepitelial, el tratamiento resulta mucho más eficaz, más económico y puede ser llevado a cabo en centros de menor complejidad próximos a los lugares de procedencia de las pacientes, con internaciones cortas o aún en forma ambulatoria.

Las lesiones intraepiteliales son asintomáticas por lo que las pacientes portadoras deben ser identificadas y diagnosticadas mediante screening en la población general de mujeres. El método más adecuado para ello es estudio citológico cervical. Como es obvio, el pesquisaje por sí solo no basta para dar solución al problema, la respuesta integral pasa por un sistema de salud preparado para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes. En otras palabras, la citología, aunque ocupa una posición central dentro del esquema de los programas de prevención, es solo una parte del complejo sistema que debe conformarse para alcanzar las metas propuestas.<sup>4</sup>

## **EPIDEMIOLOGIA**

El cáncer de cuello uterino comprende aproximadamente el 12% de todos los cánceres de la mujer; es el segundo tumor más frecuente en el mundo, pero el primero en países en vía de desarrollo. A nivel mundial, se

estima que los casos de cáncer de mama y de cuello de útero han aumentado en un 20% durante el período 2008-2012.

La cifra estimada para el 2012 fue de 266.000 muertes por cáncer de cuello uterino en todo el mundo, representando el 7.5% de todas las muertes con cáncer. Nueve de cada diez (87%) muertes por cáncer de cuello uterino se producen en las regiones menos desarrolladas. La tasa de incidencia estandarizada por edad en América del Sur es de 24.1 x 100.000 mujeres.

Las estimaciones para el año 2015, apuntaron que en Paraguay se presentaron 1099 casos nuevos y 481 muertes, en base a tasas estimadas de incidencia y mortalidad de 34.2 y 15.7 x 100.000 mujeres respectivamente (tasas ajustadas por edad).

La infección por un tipo oncogénico de VPH es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Esta es una infección de transmisión sexual de alta frecuencia y de acuerdo a estudios, se estima que aproximadamente el 80% de la población posee o ha tenido exposición al mismo, en algún momento de sus vidas, especialmente al inicio de la actividad sexual.

Se estima que la prevalencia de la infección por virus papiloma humano (VPH) en las Américas, es del 15,6% en la población general de mujeres mayores de 15 años. En esta región Paraguay ocupa el segundo lugar de países con mayor prevalencia, la zona de mayor registro de incidencia del CCU del país (IV Región Sanitaria de Guairá) según datos del Dpto. de Bioestadística del MSP y BS.<sup>1</sup>

Datos mundiales han demostrado que el virus del papiloma humano (VPH) está asociado al CCU en 99% de los casos y de los 40 genotipos que infectan el tracto genital femenino y masculino, los dos genotipos de alto riesgo (VPH 16 y 18) son causantes del 70% de CCU y los dos genotipos de bajo riesgo (VPH 6 y 11) del 90% de lesiones benignas (verrugas). El periodo entre la infección por VPH, la aparición de lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo y alto grado y el CCU infiltrante es de 20 a 30 años, lo que facilita el desarrollo de programas de prevención y control del CCU.<sup>5</sup>

## **PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO, UN DERECHO DE LAS MUJERES**

Todas las mujeres que residen en Paraguay tienen derecho a acceder a la prevención, la detección precoz, al tratamiento y seguimiento de las lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino, incluyendo el apoyo psicológico de contención a la mujer y a su familia.

“Toda trabajadora, dependiente o no, del sector privado o público, con cargo permanente, temporal o contratada, con cargo electivo o no, goza de licencia remunerada de un día laborable en cada año, para someterse a exámenes de Papanicolaou y Mamografía.” (Artículo 1° de la LEY N° 3.803 que otorga licencia a trabajadoras para someterse a exámenes de Papanicolaou y mamografía).

El ministerio de Salud, a fin de garantizar el acceso universal a la salud y el ejercicio de este derecho, ofrece en forma gratuita servicios de detección y tratamiento de las lesiones precursoras para toda mujer que lo solicite. (Artículo N° 1 de la LEY N° 3.331 que tiene por objeto disminuir la morbimortalidad por cáncer de cuello uterino y mama, a través de la detección precoz y tratamiento oportuno de las lesiones premalignas y del cáncer de ambas patologías.).

La prevención del cáncer de cuello uterino es una prioridad de salud pública, siendo de suma importancia el tamizaje eficiente y oportuno, así como la introducción de nuevas tecnologías como el empleo de métodos diagnósticos moleculares que permitan detectar el tipo de Virus del Papiloma Humano (VPH) y la carga viral relativa del virus, complementando la citología convencional.<sup>1</sup>

Es muy difícil actuar preventivamente en los factores de riesgo pues eso implica modificar los hábitos sociales, culturales y sexuales de la población.

Al actuar preventivamente sobre las lesiones del cuello uterino es importante observar tres aspectos:

1. Tratar a tiempo los diferentes tipos de lesiones cervicales.

2. Tratar todos los procesos inflamatorios e infecciones vaginales a tiempo.

3. Hacer periódicamente un método de rastreo (citología cervical o Papanicolaou) que identifique las lesiones intraepiteliales e invasoras iniciales o subclínicas.<sup>3</sup>

Los Programas de prevención del CCU aplicados mundialmente hasta ahora son los programas de prevención secundaria, que consisten en controlar la evolución del CCU hacia estadios avanzados, mediante la detección, tratamiento y control de las lesiones precancerosas o precursoras del CCU. En la prevención secundaria el método de tamizaje utilizado en forma generalizada es el estudio citológico cervicovaginal (PAP) sumado o no al test de VPH. En muchos países, sobre todo en los desarrollados con amplia cobertura de PAP de la población, se ha logrado una disminución significativa de la tasa de incidencia del CCU, mediante el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado de sus lesiones precursoras. Sin embargo dicha cobertura es aún insuficiente en varios países en vías de desarrollo, así en Paraguay esta cobertura es apenas de 9,9% y la incidencia del CCU sigue en aumento.<sup>6</sup>

Por otro lado, es importante mencionar que la prevención primaria del CCU evitando la infección por VPH, mediante la aplicación de vacunas contra VPH, es una realidad. Actualmente se cuenta con dos vacunas profilácticas contra VPH, uno bivalente (VPH 16 y 18) y otra tetravalente (VPH 16, 18, 6 y 11), ésta con aprobación por la FDA, que han superado las pruebas clínicas internacionales de fase II y III y han demostrado excelentes resultados con respecto a su inmunogenicidad, seguridad y eficacia en prevenir infecciones de VPH, así como la neoplasia intraepitelial cervical y la tetravalente también contra las verrugas genitales.<sup>7,8</sup>

Varios países latinoamericanos ya han aprobado el uso de estas vacunas y se están aplicando actualmente como Programas nacionales de prevención primaria del CCU en nuestro país. Para la introducción de ésta vacuna VPH se tuvieron en cuenta varios aspectos como la prioridad política y de salud pública, la carga de la enfermedad, la situación de los programas de

prevención secundaria y los criterios económicos y financieros del país. En nuestro país en donde aproximadamente el 50% de las mujeres con CCU son diagnosticadas en etapa avanzada y se mueren más de 150 mujeres por año, hay mucho por hacer para que esta enfermedad prevenible y curable disminuya mediante el fortalecimiento de los programas de prevención secundaria y que la aplicación de la vacuna como prevención primaria pueda llegar todas las áreas del país.<sup>9</sup>

### **MÉTODOS DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CCU Y LESIONES PRECURSORAS EN EL PAÍS.**

El examen citológico cervicovaginal (PAP) es el método de tamizaje utilizado de rutina en el país, aunque su cobertura a nivel nacional no supera el 10%. Los materiales de PAP procedentes de los hospitales regionales del MSP y BS se concentran en el Laboratorio Central de Citodiagnóstico (LCCD) del MSP y BS. Según datos proporcionados por el Director del LCCD (no publicados), comparando los resultados del PAP de 2001 vs. 2006, en éste último año se observó una disminución considerable en el tiempo del proceso intralaboratorial del PAP (>30 días vs. < 5 días) y aumento del diagnóstico de PAP anormal (0.5% vs. 1.1%). Actualmente en el 2018, el tiempo del proceso intralaboratorial se vió afectado por la disminución del personal citotécnico encargado de procesar los resultados dando informes finales en aproximadamente 3 meses, datos proporcionados por la citotécnica encargada de los mismos. Los hospitales públicos de 4to nivel como el Hospital del Cáncer, el Hospital de Clínicas, el Centro Materno-Infantil, el IPS, tienen su propio laboratorio de citopatología. El examen por Inspección Visual secundaria a la aplicación de ácido acético al 5% (IVAA), no es de uso generalizado en nuestro país como método de tamizaje. En los casos de citología anormal con LEI en las que están indicados estudios de colposcopia, biopsia y tratamiento, los centros hospitalarios públicos de referencia disponen de profesionales y equipos para realizarlos. A partir del año 2001 por Resolución ministerial estos estudios fueron exentos de pago de aranceles en las dependencias del MSP y BS, aunque con muchos problemas presupuestarios para su aplicación.<sup>10</sup>

## HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOGENESIS CERVICAL

La historia natural de la enfermedad revela la presencia de un fenómeno dinámico de progresión, persistencia y regresión de lesiones intraepiteliales en las cuales el virus papiloma humano juega un papel preponderante.

Después de producida la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en muchos casos se produce la regresión hacia la normalidad, es decir, la cura de la infección. En otros, cuando ya el genoma viral está integrado al de las células del epitelio escamoso cervical, entonces puede ocurrir la progresión hacia las lesiones intraepiteliales cervicales, y en los casos más severos a la invasión.

Las lesiones intraepiteliales antiguamente llamadas displasias, tienen un espectro de cambios dinámicos. Las mismas tienen una alta incidencia y una alta prevalencia, y mientras más efectivos son los programas de pesquiasaje, el número de las mismas deberá aumentar.

Inclusive en las mujeres muy jóvenes se observan lesiones intraepiteliales cervicales y esto puede deberse a los cambios en los estilos de vida, en tanto que las relaciones sexuales comienzan en edades más tempranas y es común el cambio de pareja.

Se han realizado varias clasificaciones de los resultados citológicos, desde la inicial de Papanicolaou que se concebía en grados de severidad: desde el grado I, que correspondía a la citología normal, hasta el grado V, pasando por la de Richart que aún se utiliza en Cuba, hasta llegar a la clasificación de las lesiones detectadas por la citología según la nomenclatura de Bethesda.

La conversión desde un NIC I a un cáncer invasor es poco probable, pero la de un NIC III incrementa su riesgo relativo, lo que implica la presencia de lesiones previas en el cuello del útero antes de llegar al cáncer invasor por un lado, y por el otro que mientras más severas son las lesiones más probabilidad de tener un cáncer invasor del cuello uterino, si se dejan sin tratar. Las neoplasias intraepiteliales cervicales son más comunes en las jóvenes, mientras el cáncer invasor ocurre en edades más altas.

La persistencia de la infección viral está relacionada con la presencia de lesiones intraepiteliales y la progresión hacia la malignización y se ha comprobado que la carga viral incrementa el riesgo del carcinoma in situ. La infección con VPH se asocia con riesgo aumentado de displasias de alto grado, especialmente dentro del año de la infección según un estudio prospectivo de 3 años de duración en 1075 mujeres que eran citológicamente normales y VPH negativas al momento del comienzo del estudio. Cuarenta y cuatro por ciento de las mismas desarrolló la infección, y más comúnmente con el tipo 16, pero el 26 % tenía múltiples tipos de VPH. 28 mujeres progresaron a NIC de alto grado, y si la infección es persistente, específicamente con los tipos 16 y 18 hay riesgo aumentado de lesiones intraepiteliales escamosas.<sup>11</sup>

## **EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA NOMENCLATURA**

La evolución de la nomenclatura de las Lesiones Intraepiteliales del Tracto Genital Inferior acompañó, a lo largo de los años, la evolución de los conocimientos acerca de la etiopatogenia y el comportamiento biológico de estas lesiones.

La descripción más temprana de una lesión precancerosa fue realizada por Sir John Williams en 1888. Luego comenzaron a emplearse diferentes designaciones, como carcinoma superficial o carcinoma intraepitelial y más tarde, carcinoma “in situ” (CIS), que describían aquellas lesiones cuyas



alteraciones celulares morfológicamente semejaban un carcinoma, pero que no traspasaban la membrana basal y, por lo tanto, no invadían el corion.

Sin embargo, la primera clasificación para estas lesiones surgió junto con los métodos necesarios para su detección, como fueron la colposcopia en la década de 1930 con Hinselmann y la citología exfoliativa en la década de 1940 con Papanicolaou. Al efectuar biopsias de las distintas imágenes colposcópicas, Hinselmann necesitó clasificar de alguna manera los cuadros histológicos correspondientes a esas imágenes, creando la denominación de “matrices”. Esta clasificación se mantuvo hasta fines de la década de 1950 en la bibliografía alemana y en los países influenciados por la misma, como el nuestro, en la que fue reemplazada por la clasificación de Glatthar, introducida en nuestro medio por Sanmartino, que dividía a las alteraciones del epitelio escamoso en epitelios anómalos, inquietos, sospechosos y atípicos, estos últimos como sinónimo del CIS; esta nomenclatura corresponde también a la bibliografía alemana y era la que se utilizaba en nuestro medio. Mientras tanto, la bibliografía norteamericana utilizaba para las mismas alteraciones epiteliales términos como anaplasia, hiperplasia de células de reserva, etc., en las biopsias efectuadas a partir de citologías sospechosas o positivas, pero no dirigidas colposcópicamente ya que la colposcopia recién comienza a utilizarse en EEUU a fines de la década de 1970. A fines de la década de 1950, es introducido por Reagan el término displasia para comprender a todas las alteraciones epiteliales de distinto grado que no llegaban a constituir un CIS. El término displasia, dividido en tres categorías: leve, moderada e intensa, adquirió rápidamente aceptación universal, creándose el sistema de nomenclatura displasia leve (DL), moderada (DM), intensa (DI) y CIS, para clasificar los distintos grados de alteración epitelial. Si bien era bien conocida la dificultad para diferenciar la DI del CIS, sin criterios claramente reproducibles y muchas veces librado a la interpretación del patólogo; el problema de ese momento era que, por esta razón, la misma lesión podía ser diagnosticada como DI por un patólogo y como CIS por otro y tratada de dos formas diferentes; en el caso de ser diagnosticada como DI la conducta habitual era el seguimiento, ya que era una displasia y no un carcinoma, una conducta

insuficiente con los criterios actuales, y en el caso de ser diagnosticada como CIS, con cirugía radical, lo que era un exceso.

Koss y Durfree describieron, en 1956, células con vacuolización citoplasmática y las llamaron koilocitos (que en griego significa “espacio vacío”), remarcando su similitud con la DL de Reagan.

El cambio más profundo en la designación de las lesiones histológicas del cuello uterino fue en la década de 1960, cuando Barron y Richart propusieron a la carcinogénesis cervical como un espectro o continuo de alteraciones de grado creciente. Introdujeron entonces el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN), comprendiendo el CIN 1 a la DL, el CIN 2 a la DM y el CIN 3 a la DI y CIS, englobando a los distintos grados de displasia y al CIS dentro de esta denominación. El principal logro de esta nomenclatura fue hacer desaparecer la dualidad DI/CIS, artificial y no reproducible, englobando ambas denominaciones como CIN 3.

La aparición del concepto de condiloma plano, a partir de los trabajos de Meisels y colaboradores y de Purola y Savia a fines de la década de 1970 y el creciente conocimiento de la vinculación entre las lesiones de distinto grado y los diferentes tipos de HPV, llevaron a un replanteo de la cuestión.

La principal problemática desde el punto de vista del diagnóstico a fines de la década de 1970 y principios de la de 1980, mientras progresaba el conocimiento de la virología y de la biología molecular del HPV, separando los distintos tipos virales y profundizando su vinculación con el proceso de oncogénesis, era la separación entre las alteraciones morfológicas epiteliales imputables solamente a la acción viral (efecto citopático viral) y aquellas que debían ser consideradas como expresión de una verdadera transformación de la población celular y, por lo tanto, ser clasificadas como una displasia o CIN. Se estableció así la separación entre el condiloma sin caracteres de displasia o CIN, habitualmente vinculado a los tipos virales no oncogénicos (6, 11) y las displasias o CIN, vinculadas a los tipos virales oncogénicos (16, 18).

En 1988, el National Cancer Institute convocó en Bethesda a una reunión de expertos a fin de uniformar criterios en cuanto al modo de informar la citología exfoliativa y establecer un modelo de protocolo para la misma; dentro de los distintos puntos se incluyó el de la nomenclatura diagnóstica. El Sistema Bethesda incluyó dentro del concepto de lesión intraepitelial a todas las alteraciones celulares correspondientes a la infección por HPV sin caracteres de displasia (o CIN) y a las displasias de distinto grado y al CIS; las lesiones intraepiteliales del epitelio escamoso (“Squamous Intraepithelial Lesions” SIL) fueron, a su vez, clasificadas como de bajo grado (L-SIL), comprendiendo al condiloma sin displasia y a la DL o CIN 1 y de alto grado (H-SIL), comprendiendo a la DM o CIN 2 y a la DI/CIS o CIN 3. El Sistema Bethesda, fue creado específicamente para el diagnóstico citológico pero progresivamente se vio que las lesiones de alto y bajo grado tienen un correlato en sus características histológicas, biológicas y virológicas, por lo cual, empezó a ser empleado en forma creciente por los patólogos para su diagnóstico histológico en reemplazo de los sistemas clásicos displasia/CIS y CIN. A pesar de esto, la misma careció de apoyo oficial por parte de las organizaciones profesionales y la OMS no adoptó este Sistema en su tercera edición, publicada en el año 2003, manteniendo en esta última la clasificación de CIN; la nomenclatura utilizada en esta edición era confusa ya que combinaba la nomenclatura CIN con la nomenclatura Bethesda y clasificaba en CIN de bajo grado y CIN de alto grado.

Dos cambios importantes surgieron a principio de la década de 1990 en el manejo de las lesiones intraepiteliales: la conducta expectante en el L-SIL y el uso del LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) para el tratamiento del H-SIL (CIN2 y CIN3).

Ya a comienzo del nuevo milenio, se renovó el debate sobre la necesidad de adoptar la clasificación dual o binaria en L-SIL y H-SIL. La principal preocupación con respecto a la implementación de este sistema fue respecto a las pacientes adolescentes y jóvenes con diagnóstico de CIN 2,

debido a la posibilidad de mantener una conducta expectante en estas pacientes.

Así fue como en el año 2012, el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical, se unieron para crear un sistema de nomenclatura histopatológico aplicable a todo el tracto anogenital. Se creó así el Proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) de estandarización de la nomenclatura para las lesiones escamosas HPV relacionadas del tracto anogenital inferior, cuyo objetivo es que dicha nomenclatura refleje los avances en el conocimiento de la biología del HPV, optimice el uso de los biomarcadores disponibles y facilite la comunicación entre los patólogos y los médicos clínicos, ginecólogos y proctólogos. Esta nueva clasificación buscó unificar la nomenclatura de las lesiones intraepiteliales del tracto anogenital inferior debido a que las múltiples clasificaciones de las distintas especialidades médicas (citología, ginecología, dermatología, proctología) creaba confusión acerca del significado de los términos individuales usados en cada una de ellas y dificultaba el desarrollo de guías de manejo clínico apropiadas. La recomendación principal de esta nueva clasificación es adoptar el sistema dual de L-SIL y H-SIL, unificando los criterios con otros sistemas ya publicados. Esta nueva categorización de las lesiones, además de ser más reproducible desde el punto de vista diagnóstico, tiene en cuenta el tipo de infección (transitoria, persistente o transformante) y, de acuerdo a ello, el comportamiento biológico de las lesiones, lo cual es de fundamental importancia en el momento de definir una conducta terapéutica. A pesar de las ya citadas ventajas de este sistema dual, en el Proyecto LAST vuelve a surgir la discusión acerca del manejo de las pacientes adolescentes y adultas jóvenes con diagnóstico de H-SIL; en estos se casos, la recomendación es la de mantener una categoría intermedia o “equivoca” (CIN 2), ya que es posible un manejo conservador en estos casos.

Siguiendo la línea de estos conceptos, la cual pone énfasis en la patogénesis y el comportamiento biológico de las lesiones, la Organización Mundial de la Salud publicó, en el año 2014, la nueva Clasificación de Tumores

de Órganos Reproductivos Femeninos y, en el capítulo de los “Tumores del Cuello Uterino” y dentro de la categoría “Tumores de células escamosas y sus precursores”, adopta finalmente la nomenclatura utilizada por el Sistema Bethesda y por el Proyecto LAST, dividiendo a estas lesiones precursoras en Bajo Grado y Alto Grado, dejando así de lado, luego de varias décadas, la clasificación de CIN. Esta última clasificación de la OMS también incorpora el uso de la p16 como herramienta para un diagnóstico más preciso y reproducible de las lesiones intraepiteliales.

El objetivo del Consenso es el de unificar las distintas nomenclaturas para facilitar el uso de las mismas en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales del tracto anogenital inferior y, de esta manera, contribuir a una mejor comunicación con los ginecólogos colposcopistas y proctólogos, que tienen la responsabilidad de la decisión de la conducta a seguir.

- Lesiones Escamosas del Cuello Uterino
- Epitelios Escamosos Anómalos
- Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (L-SIL)
- Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (H-SIL)
- Carcinoma de Células Escamosas Superficialmente Invasor (SISCCA)<sup>12</sup>

### **LESIONES PRECURSORAS DEL CÁNCER CERVICO UTERINO**

El cáncer de cuello uterino es una enfermedad progresiva, que comienza como una lesión intraepitelial que evoluciona a una neoplasia invasora en un periodo de entre 10 y 20 años, salvo excepciones. Estas dos etapas, intraepitelial e invasora, se diferencian por su morfología, características clínicas, tipo de tratamiento, y fundamentalmente por el pronóstico.<sup>4</sup>

Las células de la superficie del cuello del útero muchas veces se transforman en células anormales; a ellas se las llaman: “Lesiones precursoras del cáncer cervico uterino”.

Cuando los tejidos se lesionan debe haber una reparación de los mismos. Los mecanismos de regeneración son: multiplicación, maduración y diferenciación celular. La reparación de los tejidos lesionados con la presencia de factores que alteran, como por ejemplo el Virus Papiloma pueden ser a nivel de los tejidos epidermoides, tejidos glandulares o de zona de metaplasia escamosa (más frecuente). En las tres posibilidades, si existe infección viral, debe existir una virulencia especial del genoma viral y del estado del huésped o paciente y la influencia de los cofactores.

Zonas de activa proliferación celular es el blanco preferido del virus y el asiento más frecuente de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino.

Las edades de máxima prevalencia son entre los 20 y los 30 años para NIE I, 30 a 34 años para NIE II, y 35 a 49 años para NIE III. Las tasas de progresión para el total de las neoplasias intraepiteliales se encuentran entre 6 y el 34%.<sup>2,3,15</sup>

### **CITOLOGIA DE LAS LESIONES CERVICALES**

La prueba de Papanicolaou (PAP) se basa en un mecanismo relativamente simple. Con el transcurso del tiempo, las células del epitelio escamoso se exfolian. Así, las obtenidas para estudio citológico representan células epiteliales, normales o anómalas, que se encuentran en la superficie

#### **Lesión intraepitelial escamosas de grado bajo**

El hallazgo de células con displasia en una prueba de PAP es indicativo de la presencia de estas células en la superficie del cuello uterino o en la vagina. Para cualquier grado de displasia, la característica citológica distintiva es la transformación nuclear anómala. El núcleo aumenta de volumen, hay contracción de la membrana nuclear y la cromatina se hace mucho más evidente (gruesa). Si se produce desecación leve al contacto con el aire, la cromatina nuclear aparece hipercromática y sucia. Como prueba histológica de la displasia, el nivel o grado de la displasia depende del tamaño de la célula displásica en la citología y, en menor grado, del número de células displásicas. Esto último se relacionará con la obtención de muestras de células, que refleja

la destreza de quien explora, el tamaño de la anomalía y el tipo de procesamiento. Aunque antes se suponía que el intervalo entre las pruebas de PAP podría afectar a la obtención de las células en la extensión, datos recientes del ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) mostraron que este planteamiento no es válido. La displasia de grado bajo se caracteriza por la transformación de células epiteliales maduras (superficiales o intermedias), mientras que la de grado alto lo hace por la transformación de células inmaduras (metaplásicas o parabasales/basales).

El término lesión intraepitelial escamosa de grado bajo (LIEBG) abarca las categorías de displasia leve, NIC I y varios factores de descripción que indican la presencia del HPV, como la displasia condilomatosas o la atipia coilocítica. La categoría de LIEBG refleja que existen indicios de que estos factores de descripción diversos muestran las mismas tasas de progresión cuando se comparan con anomalías significativas (displasia de grado alto o carcinoma) y la imposibilidad de diferenciar las displasias leves de las infecciones por el HPV supuestamente puras.

El tamaño nuclear de una célula en una prueba en la que se interpreta que existe una LIEGB es al menos tres veces mayor que el de una célula intermedia o el de un núcleo polimorfonuclear normal. En el núcleo se observan “salientes”, formas nucleares irregulares y una membrana arrugada. El nucleoplasma muestra hipercromía y aparece sucio. También existen multinucleación y variación del tamaño nuclear. No hay nucléolos. La LIEGBA se limita a células de tipo intermedio o superficial. Si su tamaño está aumentado, el núcleo solo ocupa el 33% de la superficie nuclear y agregación del citoplasma en su periferia, hallazgos compatibles con coilocitosis.

### **Lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto**

Citológicamente, el término lesión intraepitelial escamosa de grado alto (LIEAG), abarca las categorías de displasia moderada y grave, NIC 2 y 3, y el carcinoma in situ (CIS). El principal motivo para combinar estas categorías en una LIEGA es la impresión de que, en la medida en que el grado de displasia parezca diferente histológicamente, la naturaleza subjetiva de la citología hace

menos exacta la subdivisión de la categoría LIEGA. Debido a que este concepto no está aceptado de forma universal, el grado histológico de la displasia de grado alto se sigue clasificando en tres tipos principales y, cuando sea posible, se recomienda que los citólogos califiquen un diagnóstico de LIEGA como displasia moderada (NIC 2), displasia grave (NIC 3) o CIS.

Las muestras citológicas de las pacientes con NIC 2 constan de células con características nucleares similares a las de las LIEBG. El tamaño celular, no obstante, es equivalente al de una célula metaplásica inmadura. El núcleo puede ocupar hasta la mitad de toda la superficie de la célula. Debido a esa reducción en la cantidad de citoplasma, la relación núcleo:citoplasma está disminuida. Las células se distribuyen de forma aislada, en hojas o en agregados de tipo sincitial. Las muestras de las pacientes con NIC 3 contienen células de tamaño parecido al de las parabasales o de reserva. Aunque los núcleos tienen rasgos de displasia similares a los de la LIEGB, el tamaño del núcleo es menor. Debido al menor tamaño nuclear y a la superficie nuclear relativamente grande en relación con la cantidad de citoplasma, la relación N/C aumenta de forma notoria. Las células están aisladas o presentan una disposición lineal característica. Las células con citoplasma muy escaso (núcleos desnudos) o los grandes agregados sincitiales que contiene sobre todo núcleos (fragmentos microtisulares) son citológicamente compatibles con CIS.

### **HISTOLOGIA DE LAS ANOMALÍAS ESCAMOSAS**

Las muestras para estudio histológico son biopsias dirigidas, muestras de escisión con asa o conización y material de legrados endocervicales. Las biopsias del cuello uterino dirigidas por colposcopia son revisadas para determinar la presencia de la ZT. Por convención, esta se define como la existencia de elementos glandulares endocervicales adyacentes al epitelio escamoso.

Las anomalías neoplásicas intraepiteliales escamosas, también conocidas como displasia escamosas, se asocian a presencia del HPV. El grado de anomalía superficial refleja el tipo de interacción viral con la célula



escamosa inmadura. En grados leves de displasia, el HPV produce proteínas que dirigen a la célula huésped a presentar maduración para después morir. El resultado final es una célula que se exfolia, desintegra y libera un gran número de partículas virales intactas. Los grados mayores de displasia reflejan la alteración real del ADN del HPV y su integración en el genoma de la célula huésped. La producción descontrolada de proteínas virales oncógenas da lugar a la transformación y proliferación de las células basales o parabasales inmaduras que contienen el ADN viral. En las células displásicas escamosas suelen estar presentes las citoqueratinas 10, 11, 13 y 16, que reflejan su origen escamoso. Conforme empeora la displasia, sin embargo, la distribución de las citoqueratinas se hace más parecida a la que se encuentra en las células metaplásicas inmaduras.

Lo que distingue a la displasia superficial es la presencia de características citológicas anómalas variables en las células epiteliales escamosas. Estas células con displasia pueden extenderse hasta la glándula endocervicales superficiales y llenarlas. La membrana basal, no obstante, se mantiene intacta a lo largo de la superficie afectada y alrededor de las glándulas involucradas. La OMS reconoce dos términos generales a efectos de clasificación: displasia cervical de grado leve, moderada y grave, y CIS, o neoplasia intraepitelial cervical (CIN) de grado 1, 2 y 3.

### **Neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 (CIN 1)**

La célula característica de la CIN 1 o displasia leve es el coilocito. Este refleja la notable degeneración de una célula escamosa madura, con un núcleo pleno de partículas del HPV. Los coilocitos se localizan en los dos tercios superiores de la superficie escamosa y se caracterizan por la presencia de células superficiales o intermedias con núcleos con un volumen tres veces mayor que el de una célula intermedia normal. Los núcleos son oscuros con cromatina gruesa, que los llena o se distribuye en la periferia (cambio vesicular). Por lo general, los nucléolos no se visualizan. La membrana nuclear está notablemente arrugada, lo que da al núcleo aumentado de volumen un aspecto de pasa. A menudo una sola célula contiene múltiples núcleos. El área adyacente al núcleo parece transparente porque el citoplasma se redistribuye

en la periferia de la célula, lo que hace que tenga un aspecto de halo perinuclear. El citoplasma periférico restante se condensa en un borde del halo. Las alteraciones citoplásmicas representan la condensación de filamentos del citoesqueleto y orgánulos en la periferia. Así pues, la coilocitosis implica un paso intermedio hacia la muerte celular.

En la parte más baja se observa proliferación de las células basales y parabasales inmaduras; sin embargo, el grado de proliferación se limita al tercio inferior de la superficie epitelial. Se pueden observar mitosis, pero sus imágenes se limitan a la capa donde se identifica proliferación. No presentan formas anómalas.

### **Neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 (CIN 2)**

En el CIN 2 o displasia moderada, el grado de proliferación entre las células basales y parabasales aumenta hasta el punto donde una capa de células anómalas alcanza dos tercios de la superficie epitelial. Con gran frecuencia. La proliferación ocupa la mitad del epitelio superficial. Citológicamente, los núcleos de estas células inmaduras están aumentados de volumen y son de forma irregular. El tamaño nuclear varía entre las células y es frecuente la superposición nuclear. La membrana nuclear es irregular, y la cromatina, oscura y granular. Los nucléolos son pequeños o están ausentes. Las imágenes de mitosis se extienden hasta la mitad de la superficie epitelial, donde ya están presentes sus formas anómalas (tripolares o anulares). Es posible identificar coilocitos en la porción superior de la superficie epitelial.

### **Neoplasia intraepitelial cervical de grado 3 (CIN 3)**

En el CIN 3 o displasia grave/CIS, la proliferación de las células inmaduras afecta casi todo el grosor del epitelio. El aspecto citológico de estas células es similar al que se observa en el CIN 2. Las mitosis, incluidas sus formas anómalas, se encuentran en la parte alta de la superficie epitelial o cerca de esta. La diferenciación entre displasia grave y CIS se relaciona con la presencia de una o dos capas residuales de células maduras en la parte alta de la superficie. La capacidad para diferenciar una capa persistente de células maduras respecto de las células de displasia superficial degeneradas no es

constante entre los anatomopatólogos, y no se ha definido el significado pronóstico de unas cuantas células residuales (maduras). En consecuencia, la mayoría de los anatomopatólogos prefieren la designación CIN 3 para incluir todas las proliferaciones de células inmaduras anómalas que ocupan más de dos tercios de la superficie epitelial.<sup>13</sup>

### **LA EVIDENCIA PARA SUSTENTAR QUE EL CIN SIN TRATAMIENTO PUEDE CONDUCIR AL CÁNCER INVASIVO.**

La evidencia indirecta que CIN 1, 2, 3 son lesiones continuas está basada en estudios experimentales. La evidencia directa que CIN es un precursor de cáncer invasivo fue obtenida de estudios prospectivos de mujeres con CIN que no recibieron tratamiento. Una breve revisión de estos estudios se presenta a continuación.

#### **Estudios experimentales que sustentan el concepto de CIN 1, 2 y 3 como una lesión continua.**

Estudios autoradiográficos de la actividad proliferativa del epitelio cervical normal, displasia y carcinoma in situ. Estos fueron llevados a cabo por Richart en 1963, quien marcó células sintetizando ADN en biopsias cervicales con timidina tritiada. Él encontró que el tiempo de regeneración del epitelio disminuye con la severidad de la lesión cervical y carcinoma in situ mostraba el tiempo más corto. Estudios citofotométrico de ADN en biopsias de epitelio normal, epitelio displásico y carcinoma in situ, Willbanks et al (1967) midió el contenido de ADN de las células en secciones teñidas con Feulgen usando el método microespectrofotométrico y mostrando que el contenido de ADN aumentaba con el incremento de la severidad de la lesión cervical y que el grado de desviación de los valores de ADN del normal eran mayores en carcinoma in situ. Estudios de carcinogenesis cervical en animales. En estos estudios los cuellos uterinos de ratones fueron pintados con una sustancia carcinogénica (3.4 benzpyrene) dos veces a la semana (Rubio y Lagerhof (1974). Ellos encontraron que cambios consistentes con displasia leve se

desarrollaban en el epitelio cervical de los ratones en dos meses, la displasia moderada en cuatro meses, y la displasia severa, el carcinoma in situ y el cáncer microinvasivo después de cinco meses. Otros estudios experimentales interesantes incluyen estudios citogenéticos (Springs et al 1971); Estudios ultra estructurales (Murphy et al 1975) y estudios de cultivo de tejidos de células cancerosas (Richart 1964).

### **Estudios prospectivos de mujeres con CIN**

- La evidencia para sustentar el concepto de CIN como precursor del cáncer invasivo se ha obtenido de estudios prospectivos de mujeres con displasia que no fueron tratadas pero que se mantuvieron bajo observación citológica y/o colposcópica por periodos variables de tiempo. A pesar que estos estudios son considerados éticamente inaceptables hoy, proveen evidencia inequívoca que la displasia no tratada puede progresar con el tiempo a carcinoma in situ y cáncer invasivo. Estos también muestran que algunas displasias regresan. Muchos de estos estudios incluyen un pequeño grupo de mujeres que tuvieron seguimiento por un periodo corto de tiempo y las conclusiones basadas en sus resultados no son fiables.
- Se podría argumentar, que la encuesta más convincente es la llevada a cabo por Mc Indoe et al de Nueva Zelanda donde las mujeres con carcinoma in situ fueron seguidas rutinariamente con citología bajo la premisa que el riesgo de progresión era muy bajo (Green y Donovan 1970, Green 1974). El seguimiento prospectivo mostró que el riesgo de cáncer invasivo después del diagnóstico inicial de carcinoma in situ era muy alto en mujeres que fueron manejadas de esta forma. Dieciocho por ciento (18%) de las mujeres desarrollaron cáncer invasivo después de 10 años y 36% después de 20 años.
- Los estudios anteriormente descritos demuestran de forma convincente que las lesiones del CIN pueden progresar a cáncer invasivo. Sin embargo, también muestran que el CIN puede regresar al estado normal. Esta observación tiene implicaciones en el manejo de mujeres con CIN. Debido a que en los estudios citados

anteriormente, no se conocen los grados de las lesiones individuales en un particular punto en el tiempo, es difícil estar absolutamente seguro en qué estadio las posibilidades de regresión del CIN son mayores que el riesgo de progresión. Los clínicos tienden a estar de acuerdo que la posibilidad de regresión de la displasia leve (CIN1) es alto (30%) y están dispuestos a adoptar la política de "ver y esperar" (al menos por seis meses) antes de instaurar tratamiento cuando el CIN1 es diagnosticado citológicamente.<sup>15</sup>

## **INFECCION POR HPV**

La infección por HPV, está producida por el papiloma viral humano, pertenece a la Familia Papovaviridae de los géneros Papova. Tienen su DNA de doble cadena como material genético, el cual se halla cubierto por una capa de proteínas que forman la cápside. Los tipos y subtipos de HPV se diferencian por el grado de homología genética (Coggin, 1979; de Villiers, 2004). Se han identificado en promedio 130 tipos de HPV genéticamente diferentes y de ellos, 30 a 40 son los que infectan de forma predominante la porción inferior del aparato ano genital de la mujer.

### **Tipos de HPV**

Desde el punto de vista clínico, se clasifican los tipos de HPV en riesgo alto (HR, high-risk) o riesgo bajo (LR, low risk), con base en su carácter oncogeno y la potencia de asociación con el cáncer cervicouterino. Los tipos 6 y 11 de HPV de bajo riesgo ocasionan casi todas las verrugas en genitales y un corto número de infecciones subclínicas por HPV.

A diferencia de lo comentado la infección persistente por HPV de HR es una condición para que aparezca el cáncer cervicouterino. Los tipos de HPV de HR que incluyen, 16, 18, 31, 33, 35, 45 y 58 y otros menos frecuentes son los vinculados con casi 95% de los cánceres cervicouterinos a nivel mundial (Bosch, 2002; Lorincz, 1992; Muñoz, 2003). El HPV 16 es el más carcinógeno de todos y ello se debe tal vez a su mayor tendencia a persistir en comparación

con otros tipos de HPV (Schiffman, 2005). Explica el mayor porcentaje de lesiones de tipo CIN 3 (45%) Y cánceres cervicouterinos (55%) a nivel mundial y de cánceres vinculados con HPV en cualquier punto del aparato anogenital y en la oro faringe (Schiffman, 2010; Smith, 2007). La prevalencia HPV 18 es mucho menor que la de HPV 16 en la población general. Sin embargo, se le detecta en 13% de los carcinomas de células escamosas y también en una proporción todavía mayor de adenocarcinomas cervicales y en carcinomas adenoescamoso (37%) (Smith, 2007). En conjunto, HPV 16 y 18 son el origen del 70%, aproximadamente de los cánceres cervicouterinos. Los tipos de HPV detectados más a menudo en cáncer cervicouterino (HPV tipos 16, 18, 45 y 31) también son los más prevalentes en la población general. El HPV 16 suele ser el HPV más común en las lesiones de baja malignidad y en mujeres sin neoplasias (Herrero, 2000). La infección por HPV de tipo HR no causa neoplasia en muchas de las mujeres infectadas; ello indica que algunos factores del hospedador y ambientales que se agregan son los que rigen si dicho virus causara una neoplasia.

El efecto citopático del HPV involucra una proliferación aumentada de todas las capas epidérmicas excepto la basal, lo que conduce al:

- Engrosamiento del estrato espinoso (acantosis)
- Engrosamiento del estrato corneo (hiperqueratosis)
- Aparición de formas de queratinización caracterizada por retención de núcleos en el estrato corneo (paraqueratosis)
- Anomalías en la distribución de la queratina (disqueratosis)
- Profundización de las crestas interpapilares (papilomatosis)

Algunas de las células infectadas COILOCITOS, preferentemente las de las capas superficiales, muestran atipias morfológicas particulares:

- Halo para o peri nuclear,
- Citoplasma desplazado hacia la periferia
- Núcleo pleomorfo irregular angular frecuentemente binucleado o multinucleado
- Núcleo oligo o hiper Cromático con cromatina densa y granular

A medida que progresa el grado de severidad de la lesión, disminuye la coilocitosis y se va acentuando el efecto morfológico neoplásico caracterizado por la desorganización de la arquitectura tisular con atipia nuclear, contenido de DNA poliploidia o aneuploidia y mitosis anormales.

### **Epidemiología**

Aunque la transmisión perinatal es posible, el VPH genital es más común de transmisión sexual. Corta edad a la primera relación sexual y un mayor número de parejas sexuales recientes son factores de riesgo para el VPH. Riesgos para la infección por el virus del papiloma humano y el incidente de bajo grado de desarrollo lesión Intraepitelial escamosa en mujeres jóvenes. La prevalencia del VPH es común en mujeres adolescentes sexualmente activas, con prevalencias de 12% -64% en comparación con el 2% y 7% en las mujeres con edad > 35 años.

Aunque la incidencia de la infección por VPH anogenitales en los jóvenes sexualmente activos es alta, los estudios longitudinales han demostrado que el 80% -90% de las infecciones entre los jóvenes sin infección por el VIH podría ser transitorios y remiten espontáneamente. Un estudio longitudinal de la infección genital por virus del papiloma humano en una cohorte de seguimiento de cerca las adolescentes.

La infección persistente por VPH de alto riesgo se asocia con mayor riesgo de neoplasia Intraepitelial cervical (NIC) y el carcinoma cervical y vulvovaginal en mujeres y para la neoplasia Intraepitelial anal y cáncer anal en hombres y mujeres. Las tasas de todos estos tipos de cáncer asociado al VPH son más altas entre personas infectadas con VIH. Los niños y adolescentes difieren biológicamente de las mujeres adultas (por ejemplo, la metaplasia escamosa del cuello uterino) que pueden aumentar la susceptibilidad a infección persistente o enfermedad.<sup>1,16,17</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Formas clínicas son:

## Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital Materno Infantil San Pablo- 2017-2018

- *Fase latente* asintomática la lesión es considerada y llega a las capas profundas, detectable solo por biología molecular.
- *Forma subclínica* 3 a 6 semanas a 8 meses, son diagnosticadas por citología, colposcopia e histología.
- *Forma clínica* se diagnostica por microscopia o colposcopia y se confirma con anatomía patológica.

Tipos de VPH genital causa papilomatosis hiperplásica, y las lesiones verrugosas epiteliales escamosas en la piel y las membranas mucosas, incluyendo anal, genital, oral, nasal, conjuntival, GI, vejiga, y la mucosa del tracto respiratorio. Las lesiones de verrugas pueden aparecer en forma de pápulas, lesiones planas, lisas, o pediculados. A veces puede ser suave, de color rosa o blanco coliflor tumores sésiles en las superficies mucosas húmedas (condiloma acuminatum), o lesiones queratósicas en el epitelio escamoso de la piel con una capa gruesa y caliente. Dado que el VPH requiere el acceso a las células epiteliales basales a través de la interrupción del epitelio escamoso, los sitios comunes de verrugas en la piel son las manos, codos, rodillas y pies.<sup>2,3,18</sup>

Los **factores de riesgo** para la adquisición de enfermedades causadas por la infección por HPV depende del comportamiento sexual: número de parejas, inicio de relación sexual, contacto sexual con portadores de alto riesgo. La edad generalmente menor de los 20 años. Es frecuente en los casos inmunodeprimidos como en el HIV (+), embarazo, diabetes, quimioterapia, y pacientes con trasplante de órganos.<sup>19</sup>

Los **factores para la progresión** de la infección por HPV hacia una LIE o SIL depende también de estos últimos factores citados, así como además del tipo de HPV, la virulencia del HPV, y la defensa del huésped, (cofactores)

La **transmisión** es generalmente por vía sexual, pero puede ser por "fómites": instrumentales, guantes, sábanas, ropa interior, por auto transmisión, rascado, por heterotransmisión, como sucede en niños recién nacidos manoseados por enfermeras, niñeras (portadoras de condilomatosis). También pezón, labios. etc.



La inoculación se hace a través de microtraumatismos, a nivel del roce durante las relaciones sexuales, como en la vulva: horquilla-vestíbulo, cara interna de labios menores y mayores; en la vagina: en el tercio inferior o fondos laterales. En el periné: en la zona perianal, (coito anal) y en el pene: prepucio y frenillo.<sup>16.18</sup>

**La identificación del virus del HPV puede realizarse por:**

- Microscopia electrónica sólo identifica partículas.
- Manejo de un frotis atípico.

**Diagnóstico de infección por HPV**

Mayoría de las verrugas cutáneas y anogenitales se puede diagnosticar mediante un examen físico. El diagnóstico de los papilomas laríngeos requiere laringoscopia, y los niños con sospecha de papilomas las vías respiratorias deben ser evaluados por un otorrinolaringólogo pediátrico.

Si todas las infecciones cervical por HPV resultan en anomalías microscópicas describió como escamosa Intraepitelial lesiones (SIL) sigue siendo discutible. La mayor parte del ADN del VPH detecta a partir de muestras de cuello uterino está asociado con la citología cervical normal. Estas infecciones o bien tienen lesiones microscópicas no detectados por la prueba citológica insensibles o están latentes en verdad. La prueba de Papanicolaou (convencional o de base líquida) es una prueba de detección de VPH asociados a la enfermedad, incluyendo cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la histología sigue siendo el estándar de oro para confirmar la asociación con el VPH y las lesiones cervicales pre cancerosas y cánceres invasivos anal.

Biopsias para el diagnóstico histológico por lo general son dirigidas por colposcopia o anoscopia de alta resolución. No hay pruebas de detección para la enfermedad de vulva y la vagina, sin embargo, estas lesiones a menudo son diagnosticadas en mujeres remitidas a colposcopia para citología anormal o debido a anomalías señaló en el examen macroscópico. Histología también

debe ser confirmado por las lesiones escamosas intraepiteliales de vulva y vagina y el cáncer.

ADN del VPH puede ser detectado mediante varias plataformas. Las aplicaciones clínicas de las pruebas del VPH: un resumen de los meta-análisis de la vacuna de 2006;. La única prueba *aprobada por la FDA* es HybridCapture, que detecta cualquiera de los 13 tipos de alto riesgo del VPH y no es de tipo específico. Detección y tipificación del VPH no se recomienda para el diagnóstico o la gestión de las verrugas anogenitales o cutánea o papilomas. La prueba del VPH no se recomienda en ningún caso de las adolescentes (edad  $\leq$  20 años).<sup>19</sup>.

## **NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO**

### Pruebas de VPH – Genotipificación de VPH

Las pruebas disponibles de VPH – AR validados clínicamente se encuentran disponibles en el país: Captura Híbrida 2 (QIAGEN Inc., Gaithersburg, MD, USA), Cobas 4800 VPH (Roche Molecular Systems Inc., Alameda, CA, USA), Real Time High Risk VPH test (Abbott Molecular, Des Plaines, IL)

- Test de VPH alto riesgo

**Captura Híbrida 2 (CH2):** esta prueba permite la detección de VPH de alto riesgo con alta sensibilidad de 13 tipos de VPH – AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66) y brinda valores de carga viral relativa. Se encuentra disponible en el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción (IICS, UNA). También ofrece servicios de tipificación y caracterización molecular de VPH por el método de PCR.

**Test de VPH- AR por PCR:** disponible en el Laboratorio Central del MSP y BS. Tiene la ventaja de detectar separadamente los VPH 16 Y 18, y al mismo tiempo, el resto de los tipos de VPH – AR (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). En virtud de la Resolución N| 779/2013, el Ministerio de Salud Pública

y Bienestar Social dispuso integrar al Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) a la Red Regional de Laboratorios del VPH (Virus del Papiloma Humano) para apoyar los estudios de evaluación del impacto de la vacunación contra esta enfermedad en los países de la región.

### **Otros Biomarcadores**

Más recientemente se desarrollaron pruebas que detectan la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 de HPV – AR o sobre-expresión inducida por la presencia de infección por VPH, de algunas proteínas que participan en el ciclo celular. Entre los marcadores de alteraciones en la regulación celular inducida por VPH, se tiene el **biomarcador p16ink4a (p16) y el p16/Ki-67**. Estos estudios los realizan los anatomopatólogos dedicados a la especialidad y está disponible en el país.<sup>1</sup>

### **Prevención Primaria. Vacuna contra el VPH**

En junio de 2006, la FDA aprobó la primera vacuna preventiva para los tipos de VPH 16, 18, 6 y 11. VPH 16 y 18 causan cerca del 70% de los cánceres invasores del cuello uterino y el VPH 6 y 11 causan el 90% de las verrugas genitales externas. Administración de la vacuna es fundamental antes del inicio de la actividad sexual para que sea plenamente eficaz. Sin embargo, si la exposición previa a los tipos de vacuna contra el VPH se ha documentado, no se observó la eficacia de ese tipo, lo que subraya el hecho de que la vacuna no es terapéutica. Una vacuna contra el segundo para el VPH 16 y 18 ha tenido una eficacia similar

Aunque las vacunas se consideran seguros, los estudios en personas infectadas con VIH aún no están disponibles, por lo que la inmunogenicidad y la eficacia en esta población no se han establecido. Sin embargo, debido a que la vacuna tetravalente contra el VPH no es infecciosa, que puede ser administrada a mujeres que se encuentran inmunodeprimidas por enfermedad

(incluyendo VIH) o medicamentos (AI), la respuesta inmune y la eficacia de la vacuna puede ser menor que en personas. La primera dosis de la serie de vacunas contra el VPH se debe administrar a niñas de 11-12 años, pero puede administrarse a tan solo 9 años. La segunda dosis debe administrarse 2 meses después de la primera dosis, y la tercera dosis debe administrarse 6 meses después de la primera dosis. Infechadas por el VIH a las adolescentes y mujeres jóvenes de 13-26 años que no hayan sido vacunados anteriormente también deben ser vacunados con el esquema de vacunación de tres dosis contra el VPH.

La vacuna contra el VPH no tiene ningún beneficio terapéutico para los actuales relacionados con el VPH o lesiones en las mujeres infectadas por el VIH o no infectados por VIH. No hay estudios que utilizan la vacuna contra el VPH para prevenir la infección por VPH y las lesiones asociadas del ano, el pene o en la cavidad oral en los hombres se han publicado, y la vacuna no está aprobada para su uso en hombres en los Estados Unidos. Al igual que en las mujeres con VIH, no existen datos sobre la seguridad o eficacia de la vacuna contra el VPH en hombres infectados con VIH.

- **Tetravalente** (Gardasil) protege contra el HPV 16-18-6-11.

Gardasil: incluye los tipos de VPH 16 y 18 (que causan alrededor del 70% del cáncer de cuello uterino, así como el cáncer vaginal y vulvar), y los tipos 6 y 11 (que causan verrugas anogenitales), aprobado para las mujeres en edad de 9-26 años.

Gardasil también se ha aprobado para su uso con los varones en edad de 9-26 para la prevención de las verrugas genitales, no hay datos disponibles para evaluar la eficacia en la prevención de la displasia cervical o cáncer en las parejas femeninas.

- **Bivalente** (Cervarix) Protege contra el HPV 16-18

Cervarix: incluye los tipos de VPH 16 y 18, aprobados para las mujeres de edad 10-25 años.<sup>1,16.</sup>

## CONCEJERÍA EN PATOLOGÍA CERVICAL

Intenta orientar, informar y acompañar a las usuarias, en especial, en situaciones críticas, aliviar la ansiedad sentida por las mismas antes, durante y después de la prueba, así como mejorar la comunicación entre la usuaria y el personal de salud. Informar y explicar sobre el o los procedimientos a realizarse, la importancia de hacerse la prueba en forma periódica, y al entregar el resultado informar a la usuaria lo que significa, en caso de resultado positivo para lesiones precursoras y o cáncer, tranquilizarla, comunicarle los pasos a seguir para realizar el diagnóstico y los posibles tratamientos. Deberán recibir consejería:

- Las adolescentes en su primera consulta en Salud Sexual y Reproductiva.
- Las que todavía no se realizaron una prueba de Papanicolaou.
- Las que retiran sus resultados, sean negativos o positivos para lesiones intraepiteliales y/o cáncer.
- Aquellas que tengan antecedentes de verrugas ano-genitales, lesiones intraepiteliales, o cáncer de cuello uterino.
- Pacientes que se sometieron a algún estudio o tratamiento y no se les explicó sobre el procedimiento (por ejemplo Papanicolaou, colposcopia, biopsia o crioterapia, LLETZ).
- Pacientes que se las visita o se las llama para que acudan al servicio por resultados positivo.
- Aquellas pacientes que requieren seguimiento posterior a tratamiento de lesiones precursoras o de cáncer.
- Las mujeres que deberán realizarse tratamiento para cáncer de cuello uterino.

## **Objetivos**

### **Generales:**

Prevalencia las lesiones precursoras de Cáncer Cervical en mujeres jóvenes que acudieron a consultar al Hospital Materno Infantil San Pablo en el Servicio de Patología Cervical.

### **Específicos:**

- Describir las características socio demográficas de las pacientes.
- Determinar factores de riesgo según las costumbres sexuales y en el grupo de pacientes estudiados: edad de inicio de relaciones sexuales, número de compañeros sexuales en el momento del diagnóstico
- Investigar las lesiones colposcópicas y citológicas
- Indagar la asociación entre los hallazgos citológicos, colposcópicos y biopsias.
- Buscar los tipos más frecuentes de lesiones precursoras.

## **Metodología**

**Diseño del estudio:** retrospectivo observacional de corte transverso.

Muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

### **Población enfocada:**

- Pacientes adultas jóvenes de 20 a 30 años de edad con lesiones precursoras de cáncer.

**Población accesible:**

- Pacientes adultas jóvenes de 20 a 30 años de edad con patologías diagnosticadas en patología cervical del Hospital Materno Infantil San Pablo (HSP).

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes adultas jóvenes de 20 a 30 años de edad con diagnóstico de lesión precursora de cáncer.
- Adultas jóvenes de 20 a 30 años de edad que consultaron en el Departamento de Patología Cervical entre enero del 2017 a enero de 2018.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico dudoso
- Pacientes cuyos diagnósticos se hayan realizado fuera del servicio
- Pacientes cuyas fichas clínicas no se hallen debidamente completas.

**Variables:**

- Sociodemográficos
- Informe citológico actual
- Informe citológico anterior
- Hallazgos colposcópicos
- Biopsia
- Legrado endocervical
- Tipos de Tratamiento



**Gestión de datos:**

Los datos serán recabados del departamento de patología cervical del Hospital San Pablo y cargados en planilla Excel para análisis estadísticos.

**Calculo de Tamaño de muestra**

Para una población esperada de 2500 pacientes, con una prevalencia esperada de 3%, con un intervalo de confianza del 5% se necesitaran 258 pacientes como mínimo para un nivel de confianza del 95%.

**Control de calidad:**

Los datos fueron cargados con un tutor para minimizar el riesgo de error.

**Asuntos Éticos:**

En todo momento se mantuvo en anonimato la identidad de la paciente, 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 nuestro servicio.

## Resultados

Se estudiaron 492 fichas de pacientes entre 20 a 30 años de edad que acudieron al Departamento de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil San Pablo de enero del 2017 a enero del 2018.

La edad media de las pacientes que acuden a consultar a nuestro servicio fue de  $25\pm 3$  años.

**Tabla 1. Distribución por edad. (n=492)**

<b>EDAD</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>21</b>	55	11,18%
<b>23</b>	52	10,57%
<b>24</b>	48	9,76%
<b>27</b>	48	9,76%
<b>22</b>	46	9,35%
<b>26</b>	43	8,74%
<b>20</b>	42	8,54%
<b>28</b>	41	8,33%
<b>25</b>	40	8,13%
<b>29</b>	39	7,93%
<b>30</b>	38	7,72%

**Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

$\bar{X}=25\pm 3$  años  
años

P90= 30 años

P10= 21

La mayoría de las pacientes que acuden a consultar al servicio de Patología Cervical proceden del área Central, pero también acuden de varias zonas del país, como se refleja en la tabla número 2.

**Tabla 2. Procedencia de las pacientes del Servicio de Patología Cervical.  
(n=492)**

<b>PROCEDENCIA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Central</b>	301	61,18%
<b>Capital</b>	160	32,52%
<b>San Pedro</b>	9	1,83%
<b>Guaira</b>	4	0,81%
<b>Caaguazú</b>	3	0,61%
<b>Caazapá</b>	3	0,61%
<b>Cordillera</b>	3	0,61%
<b>Paraguarí</b>	3	0,61%

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

<b>Ñemby</b>	2	0,41%
<b>Canindeyú</b>	1	0,20%
<b>Chaco</b>	1	0,20%
<b>Concepción</b>	1	0,20%
<b>Pedro Juan Caballero</b>	1	0,20%

Se observó que las pacientes inician relación sexual muy precoz; con una edad promedio de  $17 \pm 2$  años.

**Tabla 3. Edad de inicio de relaciones sexuales (n=492)**

<b>IRS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>17</b>	110	22,36%
<b>18</b>	100	20,33%
<b>16</b>	84	17,07%
<b>15</b>	70	14,23%
<b>20</b>	37	7,52%
<b>19</b>	32	6,50%
<b>14</b>	18	3,66%

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

<b>21</b>	10	2,03%
<b>22</b>	10	2,03%
<b>23</b>	6	1,22%
<b>24</b>	4	0,81%
<b>12</b>	3	0,61%
<b>13</b>	3	0,61%
<b>25</b>	2	0,41%
<b>27</b>	2	0,41%
<b>28</b>	1	0,20%

$\bar{X}$ = 17±2 años  
años

P90= 21 años

P10= 15

Durante ese periodo de tiempo el 41,46% de las pacientes se encontraban cursando un embarazo.

**Tabla 4. Relación entre pacientes embarazadas y no embarazadas. (n=492)**

<b>Embarazadas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	289	58,74%
<b>Si</b>	203	41,26%

La mayoría de las pacientes presentaron 3 parejas sexuales.

**Tabla 5. Número de parejas sexuales (n=492)**

<b>NPS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>2</b>	128	26,02%
<b>3</b>	128	26,02%
<b>1</b>	105	21,34%
<b>4</b>	62	12,60%
<b>5</b>	33	6,71%
<b>6</b>	14	2,85%
<b>7</b>	9	1,83%
<b>10</b>	7	1,42%
<b>8</b>	3	0,61%
<b>9</b>	1	0,20%
<b>18</b>	1	0,20%
<b>20</b>	1	0,20%

$\bar{X}=2$

NPS: Número de parejas sexuales.

La tabla número 6 nos muestra los diversos tipos de métodos de planificación familiar elegidos por las pacientes de este rango etario siendo la más frecuente en un 25% (74 pacientes) la elección de inyectables.

**Tabla 6. Método anticonceptivo (n=289)**

<b>MAC</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Inyectable</b>	74	25,61%

**Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

<b>ACO</b>	67	23,18%
<b>Preservativo</b>	66	22,84%
<b>No presenta</b>	42	14,53%
<b>DIU</b>	31	10,73%
<b>Depoprovera</b>	9	3,11%

Durante la evaluación colposcópica la mayoría de las pacientes presentaban colposcopia normal correspondiente al 69,92%.

**Tabla 7. Relación entre colposcopia normal y anormal. (n=492)**

<b>COLPOSCOPIA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Normal</b>	344	69,92%
<b>Anormal</b>	148	30,08%

En el examen colposcópico se encontró 30,08% de hallazgos anormales, siendo el más frecuente el epitelio acetoblanco en 67 pacientes correspondiendo el 13,62% de los casos.

**Tabla 8. Hallazgos colposcópicos. (n=492)**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

<b>HALLAZGOS COLPOSCOPICOS</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Normal</b>	344	69,92%
<b>Anormal</b>	148	30,08%

**Hallazgos colposcopicos anormales. (n=148)**

<b>HALLAZGOS COLPOSCOPICOS ANORMALES</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>EAB</b>	67	13,62%
<b>IN</b>	23	4,67%
<b>EAB/M</b>	20	4,07%
<b>EAB/IN</b>	15	3,05%
<b>EAB/P</b>	5	1,02%
<b>EAB/IN/M</b>	4	0,81%
<b>P</b>	4	0,81%
<b>EAB/P/M</b>	2	0,41%
<b>IN/M</b>	2	0,41%
<b>P/M</b>	2	0,41%
<b>EAB/IN/P</b>	1	0,20%
<b>EAB/IN/P/M</b>	1	0,20%
<b>IN/P/M</b>	1	0,20%

**EAB:** Epitelio acetoblanco

**P:** Puntillado

**IN:** Iodo negativo

**M:** Mosaico



**Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

De las 492 pacientes que acudieron al servicio de Patología Cervical de nuestro servicio, se hallaron LIEBG en 42 pacientes, correspondiendo al 8,54% de los casos.

**Tabla 9. Hallazgos citológicos. (n=492)**

<b>CITOLOGIA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>NLIE</b>	147	29,88%
<b>Cambios reactivos</b>	301	61,18%
<b>LIEBG</b>	42	8,54%
<b>LIEAG</b>	1	0,20%
<b>Insatisfactorio</b>	1	0,20%

Analizando los hallazgos colposcopicos y la citología tomada de estas pacientes, encontramos falsos negativos en cuanto a hallazgos colposcopicos normales y resultados citológicos en 22 pacientes con LIEBG. Si comparamos ambas variables vemos que la diferencia entre ambos no es estadísticamente significativo ( $p=0,02$ )

**Tabla 10. Relación entre colposcopia y citología (n=492)**

<b>COLPOSCOPIA</b>	<b>CITOLOGIA</b>			
	<b>NLIE</b>	<b>Cambios reactivos</b>	<b>LIEBG</b>	<b>LIEAG</b>
<b>Anormal</b>	35	92	20	1
<b>Normal</b>	112	209	22	0

**Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

Durante la evaluación colposcópica 201 pacientes requirieron toma de biopsia, de éstas, 42 pacientes fueron sometidas a dicho procedimiento en ese momento, dando como resultado histológico más frecuente en 18 pacientes CIN I correspondiendo al 3,67% y 3 pacientes con CIN III correspondiente al 0,61%

**Tabla 11. Hallazgos mediante biopsias realizadas. (n=492)**

<b>BIOPSIA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>-No requiere Biopsia (colposcopia negativa)</b>	290	59,06%
<b>-Biopsia no realizada (lesión no penetra canal)</b>	112	22,81%
<b>-Biopsia + LEC no realizado (lesión penetra canal)</b>	25	5,09%
<b>-LEC no realizado (lesión penetra canal con Biopsia realizada)</b>	22	4,48%
<b>-Cervicitis crónica</b>	14	2,85%
<b>-Cervicitis Mixta</b>	6	1,22%
<b>-CIN I</b>	18	3,67%
<b>-CIN II</b>	0	0%
<b>-CIN III</b>	3	0,61%
<b>-CIN II - CIN III</b>	1	0,20%

**Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

Analizando los hallazgos citológicos y los resultados de las biopsias realizadas ante colposcopia anormal durante la consulta, encontramos falsos negativos de lesiones precursoras, 7 pacientes con citología Negativa para Lesión Intraepitelial (NLIE) y 13 pacientes con cambios reactivos pero con colposcopia anormal fueron sometidas a la toma de biopsia dando como resultado Lesiones Precursoras de Cáncer de Cuello Uterino. Comparando estas variables encontramos que es estadísticamente significativo ( $p \leq 0,005$ ).

**Tabla 12. Relación entre hallazgos citológicos y resultados de biopsias realizadas. (n=492)**

CITOLOGIA	BIOPSIA						No requiere Bx	Bx + LEC No realizada
	Cervicitis crónica	Cervicitis Mixta	CIN I	CIN II CIN III	CIN III	No requiere Bx		
<b>NLIE</b>	7	2	3	1	3	120	11	
<b>Cambios reactivos</b>	8	2	13	0	0	271	7	
<b>LIEBG</b>	0	2	2	0	0	37	1	
<b>LIEAG</b>	0	1	0	0	0	0	0	
<b>Insatisfactorio</b>	0	0	0	0	0	1	0	

En la tabla número 13 se observa que 12 pacientes requirieron como tratamiento someterse a la Electrofulguración y 7 pacientes requirieron someterse al LEEP

**Tabla 13. Pacientes tratadas mediante (n=19)**

<b>ELECTROFULGURACION</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Electrofulguración</b>	12	63,15%
<b>LEEP</b>	7	36,8 %
<b>Pendiente realizar</b>	3	15,7%

Los diversos tratamientos realizados a las 43 pacientes que presentaban resultados histológicos de biopsia por colposcopia positiva, como se puede observar en las tablas 14 Y 15.

**Tabla 14. Relación entre biopsia y tratamiento realizado mediante electrofulguración. (n=43)**

<b>BIOPSIA COLPOSCOPIA</b>	<b>POR</b>	<b>TRATAMIENTO ELECTROFULGURACION</b>		
		<b>No</b>	<b>Pendiente realizar</b>	<b>Si</b>
<b>Cervicitis Mixta</b>	4	0	0	2
<b>Cervicitis crónica</b>	14	0	0	0
<b>CIN I</b>	8	1	1	10
<b>CIN II</b>	1	0	0	0
<b>CIN III</b>	3	0	0	0

Tabla 15. Relación entre biopsia y tratamiento realizado mediante LEEP. (n=43)

BIOPSIA POR COLPOSCOPIA	TRATAMIENTO - LEEP		
	No	Pendiente realizar	Si
Cervicitis crónica	13	0	1
Cervicitis mixta	6	0	0
CIN I	15	2	2
CIN II - CIN III	0	0	1
CIN III	0	0	3

**ANEXOS**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**



**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**



**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

## DISCUSIÓN

La mayoría de las pacientes estudiadas que acudieron a consultar al Departamento de Patología Cervical del Hospital Materno Infantil San Pablo eran de alrededor  $25\pm 3$  años de edad, sabemos que las edades de máxima prevalencia son entre los 20-30 años para NIE I, 30-34 años para NIE II, y 35-49 años para NIE III. <sup>1, 2,3</sup> La mayoría de estas procedían del área Central en un 61,18%, teniendo en cuenta que nuestro servicio a pesar de tener su población de influencia, es el centro del programa nacional de lucha contra el cáncer de

cuello uterino, por lo cual es punto de referencia de otros servicios más alejados de la capital.

Según éste trabajo la edad más frecuente del inicio de las primeras relaciones sexuales es de 17 años, resultado que se asemeja al realizado en Perú en hospitales Honorio Delgado y Goyeneche por Herrera y col, y como se afirma en el Programa de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cervicouterino, los grupos de alto riesgo incluyen aquellas adolescentes que han comenzado sus relaciones sexuales antes de los 20 años y de manera marcada las que comenzaron a tenerla antes de los 18 años. Estos resultados coinciden con otros autores <sup>3,7</sup>, los cuales afirman que tener las primeras relaciones sexuales en edades tempranas constituye un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer cervical.<sup>2,5,6</sup>

Se ha visto diferencia significativa en el número de parejas sexuales de mujeres con cáncer cervicouterino y mujeres sanas. Esto constituye uno de los mejores indicadores para estimar la probabilidad de infectarse con VPH en mujeres sin infección. Del mismo modo, el mayor número de parejas en el hombre determina mayor probabilidad de infectarse y transmitirlo a una mujer. Según éste estudio las pacientes tuvieron una frecuencia de 3 parejas sexuales, aunque este dato no es muy confiable porque las pacientes pueden ocultar el número de compañeros sexuales por pudor hacia el personal de salud. Autores nacionales e internacionales plantean que los múltiples compañeros sexuales son factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer cervical, lo que coincide con este análisis.<sup>1, 4,5</sup>

Dentro de las 492 pacientes estudiadas en este periodo de tiempo, se observó que el 49,8% (245 pacientes) de las mismas no presentaban método anticonceptivo en el momento del estudio, no obstante el 41% (203 pacientes) se encontraban embarazadas durante ese momento, del 58,7% (289 pacientes) restante, la mayoría de las pacientes se encontraban planificadas en un 50% de los casos (247 pacientes), de éstas eligieron en un mayor porcentaje los métodos hormonales como método de planificación familiar, 25% inyectable y 23% ACO, sin embargo estas no son consideradas como método para prevenir las infecciones de transmisión sexual, el método de barrera que fue elegido por

el 22% de las pacientes, previene el contacto y reduce el riesgo de la transmisión de la infecciones por el VPH que son de alta frecuencia y de acuerdo a estudios, se estima que aproximadamente el 80% de la población posee o ha tenido exposición a la infección por VPH en algún momento de sus vidas, especialmente al inicio de la actividad sexual.<sup>1</sup> Las zonas de activa proliferación celular son el blanco preferido del virus y el asiento más frecuente de las lesiones preneoplásicas del cuello uterino<sup>2</sup>, motivo por el cual es importante la prevención, la detección precoz, el tratamiento y seguimiento de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino.<sup>1</sup> La metaplasia escamosa alcanza mayor actividad durante la adolescencia y el embarazo y ello podría explicar que el comienzo temprano de la actividad sexual y el primer embarazo constituyen factores de riesgo de cáncer cervicouterino.

Al ser un Centro de referencia de Patología Cervical, nuestro servicio realiza en forma rutinaria la toma de citología mediante la técnica del Papanicolau y la evaluación colposcópica, la cual es realizada por profesional de salud especializado y entrenado en esta disciplina.<sup>1</sup> La prevalencia de alteración citológica en la población de estudio fue del 8,54% para LIEBG y 0,20% para LIEAG, y alteración histológica de 3,67% para CIN I y 0,61% para CIN III, lo que resulta significativamente mayor a los resultados del estudio realizado en Colombia en el programa de Medellín donde ha sido de 3,9% para LIEBG y de 1,9 para LIEAG<sup>21</sup> y al estudio realizado en Perú en hospitales Honorio Delgado y Goyeneche donde ha sido de 6,8% para LIEBG<sup>22</sup>, han presentado resultados desfavorables en términos de la magnitud del problema y las diferencias reportadas corroboran la necesidad de conocer las prevalencias específicas de cada grupo como base para las acciones en salud.

Encontramos el 69% (344 pacientes) presentaron colposcopia normal y solo el 30% (148 pacientes) presentaron algunos hallazgos patológicos, siendo el de mayor frecuencia el epitelio aceto blanco en un 13% (67 pacientes). Analizando los hallazgos colposcópicos y la citología tomada de estas pacientes, se encontraron falsos negativos en cuanto a hallazgos colposcópico normales y resultados citológicos positivos en 22 pacientes con LIEBG; falsos positivos en cuanto a hallazgos colposcópico anormales y resultados

**Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

citológicos negativos en 92 pacientes con cambios reactivos y 35 pacientes con NLIE. Creemos que los falsos negativos de este estudio se deben a los factores de riesgo presentes en dichas pacientes.

Durante la evaluación 201 pacientes presentaban Colpitis independientemente de los hallazgos colposcopicos requirieron toma de biopsia, de éstas, 42 pacientes fueron sometidas a dicho procedimiento en ese momento, dando como resultados positivos en 18(3,6%) pacientes CIN I, 3(0,61%) pacientes CIN III y en 1(0,20%) paciente CIN II-CIN III; de las 159 pacientes que requerían toma de biopsia y no pudieron realizarse en ese momento, algunas se encontraban cursando un embarazo y fueron citadas para su control y posterior biopsia y otras no fueron tomadas por no encontrarse en condiciones o no contar con los instrumentales adecuados en ese momento.

Analizando los hallazgos citológicos y los resultados de las biopsias realizadas ante colposcopia anormal durante la consulta, encontramos falsos negativos de lesiones precursoras, 7 pacientes con citología Negativa para Lesión Intraepitelial (NLIE) pero con colposcopia anormal fueron sometidas a la toma de biopsia dando como resultado en 3 pacientes CIN I, en 1 paciente CIN II/CIN III y en 3 pacientes CIN III; 1 paciente con CIN III diagnosticada por citología, dio como resultado ante toma de biopsia de Cervicitis Mixta descartando su diagnóstico citológico; 13 pacientes cuyos resultados citológicos fueron Inflamatorio dieron como resultado CIN I bajo toma de biopsia.

Es frecuente que las pacientes se realicen el diagnostico pero no el tratamiento completo ni el seguimiento posterior en nuestro servicio debido a la distancia de su lugar de residencia, al igual que muchas pacientes diagnosticadas en otros servicios fueron derivadas para su tratamiento y seguimiento a nuestro Departamento de Patología Cervical que es centro de referencia.

El porcentaje de detección de las lesiones precursoras fue mucho más alto que el riesgo de desarrollar un carcinoma invasor, calculando en dichas

## **Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

pacientes que acudieron a nuestro servicio, lo que sugiere que no todas las lesiones precursoras se desarrollan hacia un cáncer invasor a lo largo de la vida del paciente. Las lesiones precursoras sin tratar no necesariamente se desarrollan en cáncer invasor en un periodo de meses o años y esto está refrendado por la literatura. Las lesiones intraepiteliales de bajo grado o SIL de bajo grado CIN I es la que menos probabilidades tiene de evolucionar hacia una lesión más importante.<sup>1,5,10,17,</sup>

Las terapéuticas ofrecidas y realizadas a las pacientes que presentaron Lesiones precursoras fueron la Electrofulguración y el LEEP; la primera fue indicada a 13 pacientes, de las cuales 12 fueron realizadas, siendo la indicación el tratamiento de lesiones de bajo grado<sup>1</sup>, de éstas 10 pacientes fueron diagnosticadas por biopsia previa como CIN I y 2 pacientes que presentaban Cervicitis Mixta a repetición; la desventaja de este procedimiento es que está contraindicada en el embarazo y no se obtiene material para estudio anatómico-patológico<sup>1</sup>. El LEEP fue indicado a 9 pacientes, fueron realizadas a 7 pacientes, de las cuales 3 pacientes tenían diagnóstico previo por biopsia de CIN III, 1 paciente con CIN II-CIN III, 1 paciente CIN I, 1 paciente con citología repetida de CIN I y 1 paciente con Cervicitis crónica, esta terapéutica está indicada para extirpar las lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino y en todas las LIE de alto grado por citología, con colposcopia de lesión anormal, que no se extiende al canal endocervical y confirmada por biopsia.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

La prevalencia de éste trabajo en mujeres jóvenes en cuanto a hallazgos citológicos es de 8,54% para LIEBG y 0,20% para LIEAG, y alteración histológica de 3,67% para CIN I y 0,61% para CIN III.

La mayoría de las pacientes que consultaron en el servicio de patología cervical presentaban  $25\pm 3$  años de edad, procedían del Departamento Central y en la mitad de los casos se encontraban cursando una gestación en el momento de la consulta. en este grupo etario se presenta regresión de la lesión en la mayoría de los casos debido a los procesos de control inmune normales de las personas frente a la infección por el VPH; por su parte, las LIE de alto grado se presentan 5-10 años posteriores a la infección y reflejan la persistencia del virus.



## **Lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

Las pacientes iniciaron las relaciones sexuales en su mayoría durante la adolescencia y poseían un promedio de 3 parejas sexuales hasta el momento de la consulta.

La lesión más encontrada durante el examen colposcópico fue el Epitelio Acetoblanco; en cuanto a los hallazgos citológicos el más frecuente fue el de cambios reactivos y el de LIEBG, lo cual concuerda con la estadística mundial. Debido a la escasa cobertura Nacional de los programas de tamizaje, siendo éste gratuito pero no accesible para todas las mujeres las estadísticas no reflejan la situación real de nuestro país.

Los hospitales públicos de 4to nivel como el Hospital del cáncer, el Hospital de Clínicas, en centro materno infantil, el IPS, tiene su propio laboratorio de citopatología, pero son muchas las áreas del país que no cuentan con respaldo del programa Nacional de Prevención y Control de Cáncer Cervicouterino de la Dirección de Programas de la Salud del MSP y BS, por éste motivo la población de esas áreas vulnerables tienen falta de información acerca de la importación del tamizaje oportuno y las posibles complicaciones ante la detección tardía, ya que el 50% se detecta en etapas avanzadas esto se refleja en la alta mortalidad en los países subdesarrollados. Otro de los problemas actuales también pero que corresponde al área Central es la falta de otros laboratorios de citopatología y personal capacitado para el procesamiento y lectura de las láminas, ya que actualmente el mayor porcentaje de citologías se procesan en el laboratorio del MSP y BS donde cuentan con un solo personal que realiza éste proceso, lo que conlleva a problemas de tiempo de entrega de resultados de casi 3 meses actualmente y posibles falsos positivos por el gran número de informes a procesar por la misma persona.

## RECOMENDACIONES

Yo sugiero que el MSP y BS aumente su presupuesto para el programa nacional de prevención primaria y secundaria de cáncer cervicouterino para poder llegar a más áreas del país y equipar, tanto para la realización de tamizaje como la realización de los tratamiento destructivos locales que se realizan en forma ambulatoria y que actualmente muchas mujeres del interior por no contar con los medios para acudir a los centros especializados, no realizan el tratamiento oportuno de las LIEBG, es por éste motivo que nuestro país se encuentra entre los primeros lugares en América Latina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual Nacional De Normas Y Procedimientos Para La Prevención Y El Control Del Cáncer Del Tracto Genital Inferior Femenino. Paraguay 2015.
2. IBARRA H Y COLABORADORES. Ginecología-Avances diagnósticos y terapéuticos.EFACIM. Primera edición. Paraguay; 2005; 7:111-2.
3. ACOSTA A Y COLABORADORES. Ginecología y Obstetricia. EFACIM. Paraguay; 2004; 5:108-14.
4. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual Nacional de normas y procedimientos para la prevención y el control del cáncer de cuello uterino. Paraguay 2010
5. Muñoz N, Bosch X, Castellsagué X, Diaz M, Sanjosé S, Hammouda D et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen: the international perspective. Int J Cancer 2004;11(2):278-85
6. PAHO. Human Papillomavirus vaccines: a new tool for cervical cancer prevention. [monografía en Internet]. S.I: PAHO; 2005 [acceso 23 de abril 2007]. Disponible en: <http://www.opsoms.org/English/AD/FCH/IM/HPVFactSheet1.pdf>
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Aula KA, Giuliano AR et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6,11,16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized doubleblind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncology 2005;6(5):271-8.

8. Linhares AC, Villa LL. Vaccines against rotavirus and human papillomavirus (HPV). *J Pediatr* 2006; 82(3): S 25-34
9. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Departamento de Bioestadística. MSPBS, Morbilidad del consultorio externo por cáncer de cuello uterino, 2007
10. MSP y BS, OPS/OMS, USAID, UNPFA. Manual nacional de normas y procedimientos para la prevención y control del cáncer de cuello uterino. Asunción: El Ministerio; 2006.
11. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942011000400026](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400026)
12. <http://sociedaddecitologia.org.ar/sac/consenso-de-nomenclatura-histologica-para-lesiones-intraepiteliales-del-tracto-anogenital-inferior/2016>
13. E. J. MAYEAUX, JR., MD. J. THOMAS COX, MD. Citología e histología de las anomalías cervicovaginales. Colposcopia Texto y Atlas. Tercera Edición. 2013
14. MUNOZ N, CASTELLSAGUÉ X, DE GONZÁLEZ AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(S3):S1-S10
15. <https://www.eurocytology.eu/es/course/471>
16. SMITH EM, SWARNAVEL S, RITCHIE JM, ET AL. Prevalence of human papillomavirus in the oral cavity/oropharynx in a large population of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:836-40
17. SCHIFFMAN M, CASTLE PE, JERONIMO J, RODRIGUEZ AC, WACHOLDER S. Human papillomavirus and cervical cancer. *TheLancet* 2007; 370(9590):890–907. [Pub Med]
18. Hoffman. Schorge. Schaffer. Halvorson. Bradshaw. Cuningham. Williams Ginecologia. Segunda Edicion.2014.
19. Kaplan JE, Libman H, et al.; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1; 49(5):651-81.

**lesiones precursoras cáncer de cuello uterino en pacientes jóvenes del Hospital  
Materno Infantil San Pablo- 2017-2018**

20. Supporting HIV Education for Health Care professionals. Cervical Displasia. AETC National Resource Center January 2011. [www.aids-etc.org](http://www.aids-etc.org). link
21. Cardona-Arias JA, Valencia-Arredondo M. Prevalencia de alteraciones oncológicas en la citología cervicovaginal de pacientes de una institución prestadora de servicios de salud de Medellín, 2010-2012. Rev CES Med. 2014; 28(1): 7-20.
22. Gustavo Herrera, Efraín Camargo, Gustavo Chávez. Lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años, 1999. Ginecología y Obstetricia © Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología. 45 (1) : 33 - 37