

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN-LEON**



TESIS
Para optar al título de:

Especialista en Patología.

**EVOLUCIÓN DE LAS PACIENTES DIAGNOSTICADAS CON
INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN EL
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA DEL HEODRA, ENERO 2004-
DICIEMBRE 2007.**

AUTORA:

Dra. DAMARIS RAQUEL ARGUETA BERMÚDEZ
Médico y Cirujano.

TUTORA:

Dra. OFELIA ROJAS BERRIOS.
Médico y Cirujano.
Anátomo-Patóloga.

ASESOR:

Dr. ARNOLDO TORUÑO T.
Médico y Cirujano.
Máster en Salud Pública.

LEÓN, Febrero 2009.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme prestado vida y fuerzas para poder culminar una etapa tan importante en mi vida.

A mi Esposo James, por ser el principal apoyo Psicológico, sentimental....

A mis niñas Naara y Jessiel, por iluminar con sus lindas sonrisas, mis días y darme ánimos aún en los tiempos en los que parece nada tener sentido.

A mis padres por su apoyo incondicional, aún en medio de todas las adversidades.

A la Dra. Ofelia Rojas, tutora y pilar importante en la elaboración de este trabajo.

Al Dr. Edgar Orozco, amigo y bastión importante en mi formación como patóloga.

Al Dr. Arnoldo Toruño, por su tiempo y dedicación invertida en el presente trabajo.

A los docentes del Departamento de Patología, por la incansable labor de enseñar y la preocupación que seamos profesionales capaces y de bien.

Al personal de Patología en general por enseñarme y sobretodo por compartir a mi lado momentos inolvidables.

A todos ellos es también dedicada esta monografía.

RESUMEN

El cáncer del cuello uterino, es altamente prevalente en nuestra población. En el 95 % de los casos, existe una infección previa por el virus del papiloma humano, está a su vez es la infección de transmisión sexual más frecuente, el objetivo de este trabajo fue: describir la evolución que han seguido las pacientes diagnosticadas con infección por virus del papiloma humano, luego de su diagnóstico citológico.

Se revisaron los reportes citológicos desde enero 2004 a diciembre 2007, se seleccionaron a todas las pacientes diagnósticas con infección por virus del papiloma humano mediante citología cérvico-vaginal y que tenían estudio citológico o histológico posterior.

Se encontraron 1101, reportes positivos citológicamente para VPH, de los cuales 413 tenían seguimiento. La prevalencia fue de 1.8%, el grupo etario mayormente afectado lo constituyó, el grupo de 20 a 29 años, el porcentaje de regresión, persistencia y progresión para LIBG fue de 8.8, 66.3 y 24.9 % respectivamente y para las LIAG fue de 52.3, 27.4 y 20.3% respectivamente. Se concluye que la evolución de las pacientes diagnosticadas con infección por virus del Papiloma Humano en nuestra población de estudio, es preocupante; debido a que el porcentaje de persistencia y progresión hacia una lesión intraepitelial escamosa de mayor grado es alta, en cambio el porcentaje de regresión es bajo, éste comportamiento es marcado principalmente en las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

Palabras claves: Cáncer de cuello uterino, Virus del Papiloma Humano, Regresión, persistencia, progresión.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINAS
Introducción.....	1-2
Antecedentes.....	3-5
Justificación.....	6
Planteamiento del problema.....	7
Objetivos.....	8
Marco Teórico.....	9-29
Diseño metodológico.....	30-31
Resultados.....	32-35
Discusión.....	36-40
Conclusión.....	41
Recomendaciones.....	42
Referencias bibliográficas.....	43-51
Anexos.....	52-53

Introducción

El cáncer del cuello uterino, sigue siendo uno de los principales tipos de cáncer que causa aproximadamente 290.000 muertes de mujeres a nivel mundial cada año ¹. Al elevado riesgo de enfermar y morir por esta dolencia se debe agregar los efectos de tipo psicosocial, la actitud de rechazo por la pareja, lo que en muchos casos constituye la causa para una ruptura familiar, trayendo consigo el bajo control familiar, mala formación de los hijos, drogadicción, delincuencia, etc. En efecto, esta patología es más frecuente en una etapa en la cual la mujer constituye el núcleo del grupo familiar ².

A diferencia de otros, el cáncer de cérvix tiene una etiología viral conocida ³. En la gran mayoría de los casos existe una infección previa por el virus del Papiloma Humano (VPH); la infección usualmente sucede cuando las mujeres son jóvenes. Se considera que en un 80-90 por ciento de los casos, se resuelve espontáneamente. Pero en el 10-20 por ciento de las mujeres de entre 35-40 años el VPH persiste en la mucosa y provoca lesiones escamosas intraepiteliales o cáncer in situ, que pueden progresar a cáncer invasor ⁴. Hasta el momento no podemos determinar:

- 1.- Quienes van a progresar a cáncer.
- 2.- Quienes permanecerán infectadas por dicho virus sin desarrollar cáncer.
- 3.- Quienes se curarán espontáneamente de la infección viral.

Se busca encontrar en el futuro próximo una forma de medir y combinar con precisión todos los factores de riesgo de cáncer de cérvix, para poder predecir los resultados oncogénicos del virus del papiloma humano, sobre las pacientes infectadas individualizando cada caso y poder tratar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar un cáncer. La actual clasificación solo mide el estado de gravedad de la lesión intraepitelial escamosa pero no predice su evolución futura.

Hasta la fecha, solamente podemos hablar de virus de alto riesgo oncogénico y de lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado, no conocemos el comportamiento futuro con precisión de estas lesiones en cada paciente y no podemos evaluar como

afectarán los otros cofactores oncogénicos, como son los genéticos, inmunes, hormonales, las conductas y hábitos de la mujer e incluso las coinfecciones por otros virus, para poder clasificar el verdadero riesgo biológico de padecer cáncer ⁵.

Cuando el cáncer de cérvix se diagnostica en estadios iniciales, la supervivencia a los cinco años es buena. Para las pacientes con cáncer in situ, es del 100 por cien y en estadíos I, 80 por ciento. Sin embargo, en estadíos localmente avanzados las opciones terapéuticas disminuyen y el pronóstico de las pacientes empeora drásticamente, reduciéndose la supervivencia a cinco años, a menos del 20 por ciento. A pesar de todos los avances médicos y los nuevos protocolos de quimioterapia, no se han conseguido mejorar las cifras de supervivencia desde hace unos 30 años ^{3,4}.

El desarrollo de vacunas contra el VPH es muy importante, sin embargo esta solamente beneficiará a personas sexualmente inactivas y aquellas que no sufran de infección. Por tanto aunque la vacuna se implemente en nuestro medio muchas pacientes no podrán ser beneficiadas y por otro lado, fundamentalmente por su elevado costo, no contamos aún con métodos para tipificar los principales serotipos de HPV de nuestra población, por lo que su pesquisa a través de la citología cervical convencional (Papanicolaou), ha sido la herramienta más significativa para evaluar el seguimiento de las pacientes infectadas por el virus ^{5,6,7,8}.

Antecedentes

A nivel mundial se han realizado un sin número de trabajos sobre el virus del papiloma humano y su relación con el cáncer, sin embargo los expertos consideran que nunca es suficiente lo que se estudie sobre este tópico. Basados en esto, no somos los primeros y tampoco los últimos en hablar de este tema tan importante que afecta a las mujeres y que es una realidad palpable.

La historia de la patología cervical podemos dividirla en 2 grandes períodos⁸, el primero que termina en la década de los años 70 y el segundo, que comienza a principios de la década de los 80.

En el primer período, el diagnóstico de la patología cervical se basaba en tres pilares fundamentales: La citología como método de rastreo, la colposcopia como instrumento que dirige la biopsia y la Anatomía Patológica como diagnóstico definitivo.

La gran difusión de esta metodología de detección y el aumento de los centros dedicados al diagnóstico de la patología preneoplásica del cuello uterino, trajo como consecuencia una disminución del carcinoma invasor. El fervor del diagnóstico precoz, fundamentalmente en los países occidentales, logró disminuir los índices de mortalidad por carcinoma invasor a un tercio de lo que eran hace 50 años. Pese a esta disminución, existen países donde el cáncer de cuello uterino representa actualmente más de la mitad de todos los carcinomas de la mujer.

El segundo período, comienza a principios de los años 80 con la aparición en escena de los virus del Herpes Simple y del Papiloma Humano (HPV) como oncógenos de relevancia. Observamos que a la metodología exploratoria clásica se le agregan los estudios de inmunohistoquímica y tipificación viral.

Si mencionamos la primera vez que se habla de tan morbosa asociación nos remontamos a 1976, cuando Zur Hausen en Europa, sugirió una asociación entre el virus de VPH y los carcinomas ano genitales⁸.

Luego de esto, se realizaron muchos estudios por ejemplo en México, en donde se estudio a 1603 mujeres con los siguientes diagnósticos: 1447 normales, 52 atipias celulares, 77 displasia leve, 427 displasia moderada severa. Para conocer la prevalencia de VPH en los diferentes grupos, se utilizo la técnica de reacción de cadena de la polimerasa (PCR). Los resultados demuestran claramente, el incremento en la frecuencia de VPH al haber cambios en las células y al progresar la lesión ⁸.

En Vancouver, estudiaron muestras de mujeres que acudieron a la clínica de colposcopia por presentar un resultado de citología anormal. Se reportó un incremento en la frecuencia del virus al aumentar el grado de la lesión.

En Estados Unidos se muestrearon cada 2 meses en 3 ocasiones, a 206 mujeres con diagnósticos citológicos de infección por VPH, NIC I-II-III. Los resultados concluyeron que este virus se encuentra asociado a la progresión de la lesión ⁸.

En Jamaica, Rattray estudió a 174 pacientes que acudieron a valoración a una clínica de displasias. En este trabajo, al igual que otros mencionados anteriormente, se observó que la prevalencia del VPH se aumentaba a la par de la severidad de la lesión ⁸.

Con los resultados de los estudios anteriormente descritos se estableció claramente que la prevalencia de VPH es mayor en las mujeres con algún tipo de patología cervical que en las mujeres sanas y que la infección precede al desarrollo de las lesiones.

En nuestro país se han realizados estudios como el de Boanerges Méndez Rojas ⁹, cuyo fin fue determinar la frecuencia del condiloma cervicouterino en los diagnósticos realizados en el departamento de patología en el HEODRA, para conocer la eficacia del método citológico en relación al histológico en el diagnóstico del mismo, así como la relación de esta entidad con lesiones premalignas y malignas.

Otro de los estudios relacionados es el de C. López ^{10, 11} quien investigó la evolución de las neoplasias intraepiteliales cervicouterinas y el seguimiento que se les dio a las pacientes.

En fin hay un sin número de estudios tanto a nivel mundial como nacional que hablan y demuestran esta asociación, dejando de ser un hecho controversial pero no con menos importancia.

Justificación

Actualmente la infección de transmisión sexual más frecuente, es la infección por el virus del papiloma humano, y este a su vez, es el factor de riesgo más importante para desarrollar lesiones preneoplásicas y cáncer del cuello uterino.

Aunque en nuestro país y en el resto del mundo se han realizado diversos estudios para identificar cuales son los factores de riesgo para desarrollar CACU y estos han comprobado que la infección por este virus es el más importante; hasta la fecha en nuestro país, no se ha hablado de la evolución de las mujeres infectadas por VPH.

Basado en este contexto, la información generada con los resultados de este trabajo, permitirá conocer mejor el comportamiento de la infección por VPH en el municipio de León y dirigir esfuerzo al seguimiento de este grupo de paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la Evolución de mujeres diagnosticadas con infección del virus del Papiloma Humano mediante citología cervicovaginal convencional en la ciudad de León?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Describir la evolución que han seguido las pacientes diagnosticadas con infección por virus del papiloma humano, mediante citología, biopsia, colposcopia, conobiopsia o histerectomía, valorando el grado de lesión a lo largo del período de estudio.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Conocer la prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres a quienes se realizaron citología cervical convencional en el período de estudio.
2. Describir el número de casos de infección por el virus del papiloma humano de acuerdo a edad.
3. Evaluar la persistencia del virus de papiloma humano.
4. Valorar progresión o regresión de las lesiones citohistológicas, producidas por la infección del virus del papiloma humano.

MARCO TEÓRICO

El cuello uterino se ve afectado por múltiples agentes infecciosos de diversos orígenes. Las infecciones constituyen una presentación clínica frecuente de afectación del mismo, sin embargo el cáncer sigue siendo un problema potencial en nuestro medio. El cáncer cervical por si solo es el responsable de aproximadamente del 4% al 6% de las muertes por cáncer en las mujeres ².

El cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero. De forma cilíndrica o cónica, mide de 3 a 4 cm. de largo y 2,5 cm. de diámetro. Lo sostienen el ligamento redondo y los ligamentos útero sacros, que van de las partes laterales y posterior del cuello uterino a las paredes de la pelvis ósea; la mitad inferior del cuello uterino, llamada hocico de tenca o porción vaginal, penetra en la vagina por su pared anterior, mientras la mitad superior queda por encima de la vagina. El conducto cervical desemboca en la vagina por el llamado orificio cervical externo ¹².

El tamaño y la forma del cuello uterino varían según la edad, el número de partos y el momento del ciclo hormonal de la mujer. El de las mujeres que han tenido algún hijo es voluminoso, y el orificio externo se presenta como una ancha hendidura transversal. El orificio cervical externo de las nulíparas presenta el aspecto de una pequeña abertura circular en el centro del cuello uterino. La porción supravaginal se une al cuerpo muscular del útero en el orificio cervical interno. La porción del cuello uterino exterior al orificio externo se llama exocérvix. Es la parte más fácilmente visualizable en la exploración con espéculo. La porción del cuello uterino interior al orificio externo se denomina endocérvix, para cuya visualización es preciso estirar o dilatar el orificio externo. El conducto cervical, que atraviesa el endocérvix, conecta la cavidad uterina con la vagina y se extiende del orificio interno al externo, por el que desemboca en la vagina. Su longitud y anchura varían según la edad y el momento del ciclo hormonal de la mujer. El espacio de la cavidad vaginal que rodea el cuello uterino se denomina fondo de saco vaginal, y se subdivide en laterales, anterior y posterior ¹³.

El estroma del cuello uterino consiste en un tejido denso, fibromuscular, atravesado por la compleja trama de un plexo vascular, linfático y nervioso. La vascularización arterial del cuello uterino procede de las arterias ilíacas internas, a través de las divisiones cervical y vaginal de las arterias uterinas. Las ramas cervicales de las arterias uterinas descienden por las paredes laterales del cuello uterino en posición de las 3 y las 9 del reloj. Las venas del cuello uterino discurren paralelamente a las arterias y desembocan en la vena hipogástrica. Los vasos linfáticos del cuello uterino desembocan en los ganglios ilíacos comunes, externo e interno, obturador y parametriales. La inervación del cuello uterino procede del plexo hipogástrico. El endocérnix tiene muchas terminaciones nerviosas, que son escasas en el exocérnix. En consecuencia, la mayoría de las mujeres toleran bien procedimientos como la biopsia, sin anestesia local. Como en el endocérnix también abundan las fibras simpáticas y parasimpáticas, el legrado endocervical puede a veces producir una reacción vasovagal. El cuello uterino está recubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizante y por epitelio cilíndrico. Estos dos tipos de epitelio confluyen en la unión escamoso-cilíndrica ¹⁴.

Normalmente el exocérnix está recubierto en gran parte por epitelio escamoso estratificado no queratinizado que contiene glucógeno. La arquitectura histológica del epitelio escamoso del cuello uterino presenta, en el fondo, una única capa de células basales redondas, con núcleos grandes de coloración oscura y poco citoplasma, pegadas a la membrana basal, que separa el epitelio del estroma subyacente. La unión epitelio-estromal suele ser rectilínea. A veces es ligeramente ondulada, con cortas proyecciones de estroma a intervalos regulares denominadas papilas. Las partes del epitelio introducidas entre las papilas se denominan invaginaciones.

Las células basales se dividen y maduran para formar las siguientes capas celulares, llamadas parabasales, que también tienen núcleos relativamente grandes y oscuros, y citoplasma basófilo de color azul verdoso. Estas células siguen diferenciándose y madurando hasta constituir capas intermedias de células poligonales con citoplasma abundante y núcleos redondos pequeños que forman un entramado como una cesta. Al proseguir la maduración, se forman las células

grandes y sensiblemente planas, de núcleo pequeño, denso, picnótico y citoplasma transparente, de las capas superficiales. En términos generales, de la capa basal a la superficial, estas células aumentan de tamaño mientras se reduce el de su núcleo 14,15.

La maduración del epitelio escamoso del cuello uterino depende de la presencia de estrógeno. En ausencia de estrógeno no se produce maduración. En consecuencia, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se acumulan en capas múltiples de células planas. El epitelio se vuelve delgado y atrófico.

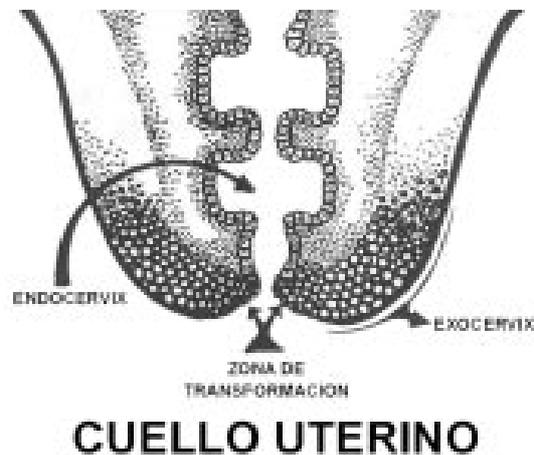
El conducto cervical está recubierto de epitelio cilíndrico, compuesto de una única capa de células altas, con núcleos oscuros, cerca de la membrana basal. En su límite distal o superior se fusiona con el epitelio endometrial en la parte inferior del cuerpo del útero. En su límite proximal o inferior se fusiona con el epitelio escamoso en la unión escamocilíndrica.

El epitelio cilíndrico no forma una superficie aplanada en el conducto cervical, sino que forma pliegues longitudinales múltiples que sobresalen en la luz del conducto, dando lugar a proyecciones papilares. También forma invaginaciones en el estroma cervical, dando lugar a la formación de criptas endocervicales (a veces llamadas glándulas endocervicales). Las criptas pueden llegar a tener entre 5 y 8 mm desde la superficie del cuello uterino. Esta arquitectura compleja, con pliegues mucosos y criptas, da al epitelio cilíndrico una apariencia granular a la inspección visual.

En la zona de transformación que en las mujeres en edad fértil esta situada justo por fuera del orificio cervical externo, ocurre una transición brusca entre el epitelio estratificado y el cilíndrico. Antes de la pubertad y después de la menopausia, esta zona se encuentra dentro del conducto endocervical. La zona de transformación puede considerarse normal cuando presenta metaplasia escamosa, junto con zonas o islotes de epitelio cilíndrico, sin signos de carcinogénesis cervical. Se denomina zona de transformación anormal o atípica (ZTA) cuando en ella se

observan signos de carcinogénesis cervical, como cambios displásicos. Identificar la zona de transformación tiene gran importancia en la colposcopia, pues casi todas las manifestaciones de carcinogénesis cervical ocurren en esta zona ¹⁴.

Figura 1



Citología Cervical o Papanicolaou (PAP).

La citología cervical consiste en la toma de muestra de células ecto y endocervicales. Comúnmente se le conoce como prueba de Papanicolaou. Para la toma satisfactoria de la citología cervical es necesaria la observación directa del cuello del útero mediante el auxilio con un espéculo vaginal. Una vez identificada la unión escamo-columnar (unión del epitelio exo-cervical con el endo-cervical). Con una espátula Ayre o Aylesbur de madera o de plástico para toma del exocervix, se introduce la parte más larga de la espátula en el conducto endocervical y se rota 360 grados, la muestra se extiende longitudinalmente en una mitad de la laminilla, la cual ha sido ya rotulada con lápiz diamante o lápiz grafito en su borde esmerilado. A continuación, para la toma de muestra endocervical se introduce el cepillo colector a través del orificio hasta que desaparezcan las cerdas y se gira 360 grado posteriormente se saca el cepillo y se extiende la muestra longitudinalmente en la otra mitad de la lámina. Inmediatamente después se fija la muestra rociándola con Citospray a una distancia de 20 cm. o sumergiéndola en alcohol de 96 grados. Las muestras fijadas son colocadas en cajas transportadoras y se envían al laboratorio

de citología, adjuntando a ellas la tarjeta que contiene los datos clínicos gineco-obstétricos más importantes de la paciente ^{16,31}.

La muestra es teñida mediante la técnica de tinción de Papanicolaou, la cual permite evaluar la calidad del espécimen e identificar los elementos celulares normales y anormales en el frotis por el talento humano que establece el diagnóstico citológico presuntivo ^{16,17}.

La terminología utilizada en nuestro país para el reporte citológico es la nomenclatura de Bethesda. El sistema de Bethesda se originó en Bethesda, Maryland, en 1988, en un seminario taller organizado por el National Cancer Institute de los Estados Unidos ¹⁸. Los participantes concluyeron que la clasificación de Papanicolaou no se considera aceptable en la práctica moderna de la citología, por cuanto no corresponde a los conocimientos actuales sobre lesiones cérvico-vaginales ¹⁸. El fin principal de este sistema es comunicar al médico solicitante **la mayor información posible** para ser utilizada en el manejo de la paciente, a través de un informe descriptivo en el que se **incluyan todos los aspectos citológicos** (a nivel hormonal, morfológico y microbiológico).

Parámetros del reporte de citología cérvico-vaginal.

1.- Valoración de la idoneidad de la muestra para su estudio diagnóstico

Información importante que no se había tomado en consideración.

- **Frotis adecuado** para diagnóstico con presencia de: células endocervicales conservadas; células de metaplasia escamosa.
- **Frotis limitado por:** datos incompletos; material celular escaso; fijación deficiente; hemorragia; presencia de exudado inflamatorio; ausencia de células endocervicales.
- **Frotis inadecuado para diagnóstico por:** presencia de hemorragia intensa; mala fijación.

2.- INFECCIONES: Su presencia puede sugerirse a partir del examen citológico: Flora normal, Flora mixta, Gardnerella, Leptotrix, Clamidia, Tricomonas, Candida, Otros.

3.- ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES. Las nuevas directrices en estos criterios, se resumen a continuación:

Categorización Bethesda:

- Células del epitelio escamoso *sin cambios inflamatorios, ni sugestivos de malignidad, con alteraciones por inflamación leve, con alteraciones por inflamación moderada, con alteraciones por inflamación severa.*
- **Atipias:** Este término se emplea exclusivamente cuando los hallazgos citológicos son de significado indeterminado. **ASCUS** (*Atipias epiteliales de significado indeterminado*), **ASGUS** (*Atipias glandulares de significado indeterminado*).

Cambios citológicos relacionados con exposición a Radio –Quimioterapia.

- **Lesiones Intraepiteliales Escamosas.** Se designaron dos términos diagnósticos dentro de esta categoría:
 - a) **Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LIBG):** Incluye los casos con cambios celulares asociados con Infección del Virus del Papiloma Humano VPH y los asociados con displasia leve: NIC I.
 - b) **Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado (LIAG):** Incluye los casos con cambios celulares que sugieran displasia moderada o grave, así como el carcinoma in situ.

4.- EVALUACIÓN HORMONAL Define si el patrón hormonal es o no compatible con la edad e historia de la paciente. Células Basales/ intermedias/superficiales.

5.- RECOMENDACIONES:

Repetir examen, Referir a hospital, Control no antes de 3meses, Control no antes de 6 meses, Control no antes de 1año, Colposcopia, Biopsia ^{18,19}.

Sensibilidad y especificidad del PAP

Sensibilidad: Proporción de todos aquellos con la enfermedad a los cuales la prueba identifica correctamente como positivos.

Especificidad: Proporción de todos aquellos sin la enfermedad (normales) a los cuales la prueba identifica correctamente como negativos.

Sensibilidad = 51% para CIN I o mayor.

Márgenes, de 37% a 84% ²⁰.

Especificidad = 98% para CIN I o mayor.

Márgenes, de 86% a 100% ²⁰.

Fortalezas de la citología:

- Éxito histórico en los países desarrollados.
- Una alta especificidad, lo cual significa que la prueba identifica correctamente a las mujeres sin anomalías cervicales cuando los resultados son normales.
- Un método de tamizaje bien caracterizado.
- Puede ser rentable en los países de medianos ingresos.

Limitaciones de la citología:

- Sensibilidad de moderada a baja.
- Una tasa elevada de resultados falsos negativos.
- Las mujeres deben someterse al tamizaje con frecuencia.
- Dependiente del evaluador.
- Requiere de una infraestructura compleja.
- Los resultados no están disponibles de inmediato.
- Requiere visitas múltiples.
- Es probable que sea menos precisa entre las mujeres posmenopáusicas.

cuadro 1: Correlación entre NIC (neoplasia intraepitelial cervical, NIC o CIN según sus siglas en inglés), displasia y terminología Bethesda.

NIC 1	NIC 2	NIC 3
Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa Carcinoma <i>in situ</i>
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LIEBG)	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIEAG)	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LIEAG)

Figura 2

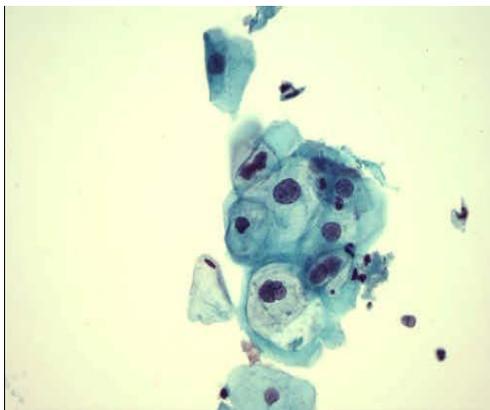


Figura 3

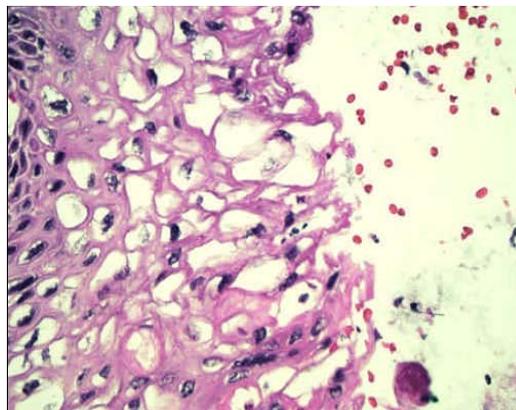


Fig. 2 Imagen Citológica: Halos perinucleares con bordes agudos además de anomalías nucleares. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

Fig. 3 Imagen Histológica del mismo caso mostrando NIC I con cambios coilocíticos.

Figura 4

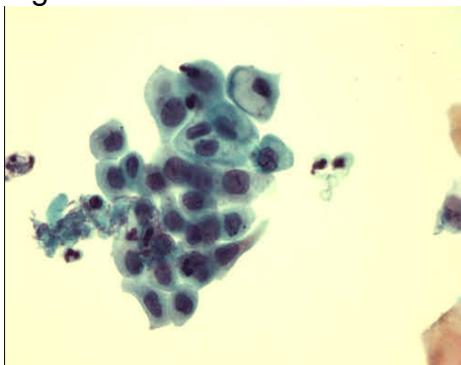


Figura 5

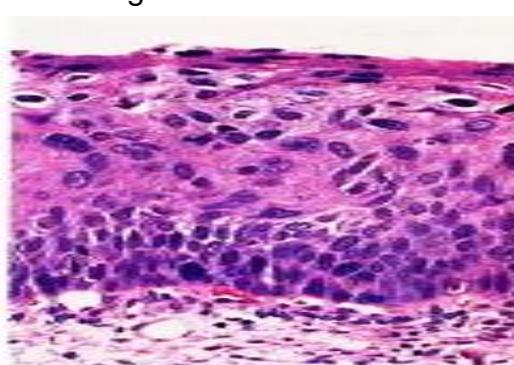


Fig.4 Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC II) Se puede observar hiper cromasia con aumento de la relación N/C.

Fig. 5 Imagen histológica NIC II.

.Figura 6

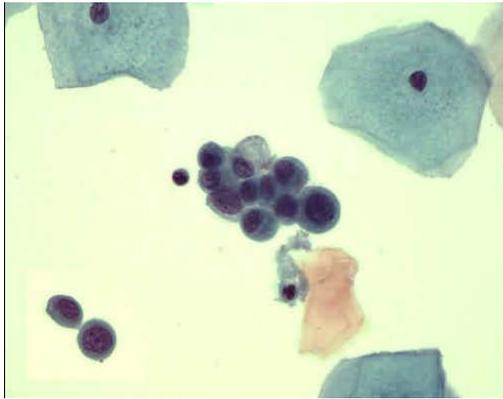


Figura 7

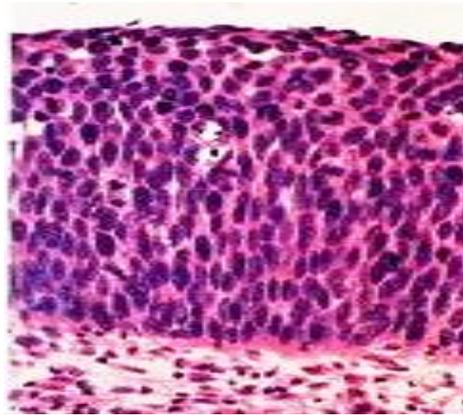


Fig. 6 Imagen citológica: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC III).

Fig. 7 Imagen histológica NIC III.

Virus del Papiloma Humano.

El interés por el virus del papiloma humano (VPH), surgió desde muchos siglos atrás. Los condilomas acuminados han sido documentados desde la época de Hipócrates y las verrugas cutáneas fueron reportadas desde el primer siglo a. c. En 1891 Payne reconoció que las verrugas cutáneas se podían transmitir. En 1901 Heidingsfeld describió la transmisión de los condilomas acuminados a través del contacto sexual. En 1907 Ciuffo estableció la etiología viral de las verrugas humanas. El primer virus papiloma fue aislado por R. Shope en conejos en 1933.

En 1949, Strauss y col. aislaron el agente responsable de las verrugas, el virus del papiloma humano y desde este tiempo ha sido ampliamente reconocido como un patógeno humano. Por muchos años el perfil epidemiológico de las mujeres con cáncer cervical ha sido reconocido como parte de un proceso de transmisión sexual y varios gérmenes se han implicado sin establecerse una asociación de causa a efecto clara. Hacia los años 1956 Koss y Durfee encontraron unos cambios celulares en las citologías que denominaron coilocitos. Luego Meissels fue quien encontró asociación entre coilocitos y VPH, posteriormente Zur Hausen en los años ochenta

fue el primero en sugerir una asociación entre VPH y cáncer cervical. El desarrollo de la tecnología permitió detectar la presencia de ADN del papiloma virus desde la década de los ochentas, lo que hizo posible establecer un rol etiológico definitivo del VPH en el cáncer cervical ²¹.

Los virus del papiloma se encuentran en muchas especies de vertebrados, desde las aves hasta los hombres. La infección por el virus puede asociarse a lesiones benignas y malignas ²¹.

El virus del papiloma humano (VPH), es un virus pequeño de 55nm de diámetro, de la familia Papoviridae, con ADN de doble cadena, no envuelto, de cápsula icosaédrica formada por 72 capsómeras. El genoma se compone de un ADN de doble hebra circular. La información genética se localiza sólo en una hebra. El genoma contiene tres regiones: tardía (L), temprana (E) y no codificante (NC). La región L (casi 40% del genoma) codifica dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor. La primera constituye más del 95% de ella, con un peso molecular de 57kD, y se conserva en gran parte en diferentes tipos de VPH. L2 constituye menos de 5% de la cápside, su peso molecular es de 70kD y porciones de ella a saber 210 aminoácidos a partir del extremo N, y 30 desde el extremo C, también se conservan mucho. La región E (45% del genoma) codifica hasta 8 proteínas; sus cuadros de lectura abierta se superponen mucho. La región NC (también llamada reguladora de corriente ascendente o región de control larga) contiene secuencias reguladoras y el origen de la replicación del ADN.

Los genes E se denominan tempranos de E1 a E8, pero sólo E1, E2, E4, E6 y E7 se encuentran en todos los VPH estudiados a la fecha. Las proteínas E1 y E2 participan en los pasos tempranos de la replicación viral, los cuadros de lectura abierta de E2 codifican proteínas que actúan como reguladoras de la transcripción viral. La proteína E4 se expresa en etapa tardía del ciclo de crecimiento del virus y al parecer participa en su maduración. Así su asignación dentro de los productos tempranos de genes es incorrecta, a pesar de su presencia en la región E. Los genes E5 independientemente pueden causar transformación tumorigénica in vitro, generalmente secundaria a modificación de factores de crecimiento. Los cuadros de lectura E6 y E7 del VPH codifican las oncoproteínas virales, indispensables para la

transformación celular y la conservación de dicho estado, y son las únicas proteínas del VPH constitutivamente expresadas en las células transformadas. La regulación ascendente de E6 y E7 es una característica constante del cáncer asociado a VPH.

De acuerdo al tiempo en que los genes virales se expresan, son designados como tempranos o tardíos. Los genes tempranos (E1, E2, E4, E5, E6, E7) son regulatorios no estructurales y están relacionados con el control de la replicación del ADN viral y la expresión genética del virus.

Los genes tardíos L1 y L2 se expresan en las fases finales de la infección y codifican proteínas estructurales relacionadas con el ensamblaje de las partículas virales (proteínas de la cápside). La transcripción de estos genes parece estar mediada por reguladores celulares de la transcripción, producidos sólo cuando la célula escamosa se diferencia (célula intermedia y superficial), lo que explica su baja concentración en LEI de alto grado o carcinomas invasivos.

El virus del papiloma humano no se ha logrado cultivar ni existe un modelo animal pues son muy específicos. El conocimiento que se tiene de ellos no es por técnicas virológicas usuales sino por técnicas de biología molecular. La secuencia genómica de muchos tipos se conoce completamente, sin embargo, poco se conoce del ciclo de vida del virus.

Existen diversos tipos llamados genotipos porque su clasificación se basa en las secuencias de nucleótidos del genoma. Dichas secuencias de los genes L1, E6 y E7 de cualquier tipo distintivo deben tener menos del 90% de identidad con otro tipo. Los nuevos virus aislados con una homología entre 90 y 98% con un tipo ya conocido se consideran subtipos. Cuando se aísla un nuevo virus, con más de 98% de homología, se considera variante del tipo relacionado. Se han identificado más de 100 genotipos de VPH hasta la fecha. Con base en su tropismo se dividen en mucosos y cutáneos, una división que no es absoluta; por ejemplo el tipo VPH 16 que es el más importante de las mucosas ha coexistido con cáncer de la piel ²².

Hay más de 30 tipos mucosos que pueden dividirse en de bajo riesgo y de alto riesgo. Esta designación está basada en la frecuencia de detección de los tipos en lesiones malignas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificaron la infección por VPH como tipos humanos carcinógenos (16 y 18), probablemente carcinógenos (31 y 33) y posiblemente carcinógenos (otros tipos VPH excepto 6 y 11). Se han encontrado otros tipos de riesgo como le 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. El resto de tipos genitales 6, 11 y 42 a 44 son considerados de bajo riesgo o ningún riesgo oncogénico.

Se cree que el virus entra al organismo a través de pequeños cortes o abrasiones de la piel o las mucosas. El virus debe llegar a la capa basal del epitelio o a células de metaplasia escamosa inmadura. Dependiendo de una variedad de factores, pobremente entendidos, la infección puede permanecer latente o volverse productiva. La infección latente se define como el mantenimiento de una infección viral sin la producción de virus infeccioso, en la que el ADN viral permanece en el núcleo como una molécula libre, circular llamada episoma. En general los efectos citopáticos del virus no están presentes en estas células.

En la infección productiva la replicación del ADN viral ocurre de manera independiente al ADN cromosomal, lo cual produce grandes cantidades de material genético del virus y lleva a la producción de viriones. Este proceso ocurre especialmente en las células superficiales, estimulado por los factores transcripcionales específicos de diferenciación celular y en relación con la maduración epitelial y a su vez con la producción de queratina y otras proteínas de envoltura como la involucrina, terminando con la producción de proteínas de la cápside y el ensamble de nuevas partículas virales. Estas células muestran los efectos citopáticos característicos de la infección por VPH y pueden ser detectadas citológicamente o histológicamente y el ADN puede presentarse en forma episomal o integrada. Estos efectos aparecen aproximadamente tres meses luego de la infección genital con el virus, con un período de incubación de 3 semanas a 8 meses, aunque puede prolongarse por años. El inicio de la replicación viral puede observarse en el estrato basal del epitelio, en donde sólo se expresan los genes de la región temprana, pero la producción de partículas virales completas ocurre sólo en

el estrato superficial, cuando la célula deja de dividirse y pasa a la diferenciación terminal, lo que implica una conexión entre la diferenciación celular y la conexión genómica viral.

Se considera que la integración del ADN viral al genoma celular es de extraordinaria importancia para el desarrollo de células tumorales. Suele haber integración en la región E1/E2 del genoma. La división del gen E2 produce su inactivación. La pérdida de la función E2 permite el refuerzo de los productos E6 y E7, que lleva a la inactivación de las proteínas celulares p53 (factor regulador importante en la proliferación celular) y pRb y algunos sucesos posteriores (se estimula la producción de la maquinaria replicativa de la célula en ausencia de una progresión normal de G1 a S del ciclo celular). Sin embargo, la integración del ADN viral no siempre es condición previa para la aparición del cáncer cervicouterino. En primer lugar, la integración se encontró no sólo en cáncer cervicouterino sino también en lesiones de neoplasia intraepitelial cervical III. En segundo lugar un porcentaje significativo de las biopsias de cáncer cervical se ha encontrado ADN episómico viral. Debido a la falla de los mecanismos de control celular producidos por la actividad de E6 y E7 no se impide el crecimiento celular, ni se repara el daño del ADN. Tanto la desestabilización genética inducida por E6 y E7 como la actividad de carcinógenos externos participan en el avance del cáncer. Las células transformadas pierden la capacidad de expresar proteínas de la cápside del virión y por tanto no son permisivas para la producción del virus.

Todo lo anterior va a influir finalmente en la evolución de la infección al inmortalizar las células epiteliales que les permite adquirir una acumulación gradual de cambios celulares específicos, requeridos para la génesis del tumor y que van a reflejar el largo período de tiempo que se describe entre el inicio de la infección y la aparición de lesiones invasivas del cérvix. Se ha encontrado que E6 y E7 son activamente transcritos en el cáncer cervical, lo que sugiere que se requiere la expresión permanente, y no regulada, de estos genes para mantener el fenotipo transformado. In vitro se ha observado que al inhibir las funciones de E6/E7 las células transformadas vuelven a la normalidad.

Especialmente las proteínas E6 y E7 trabajan aparentemente en gran coordinación, potenciando sus respectivas funciones y debido a que son constantes y necesarias en el mantenimiento del fenotipo maligno, se constituyen en el blanco más importante de las futuras estrategias terapéuticas basadas en vacunas ^{21, 22, 23}.

Historia natural de la infección por el VPH.

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sábana, en cuyos casos el ADN viral puede recuperarse del cuello uterino, vulva, vagina, canal anal, pene y escroto.

Socialmente pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población de prostitución, en la población reclusa asociada al consumo de drogas y en los grupos infectados por el VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana).

La prevalencia de ADN de VPH está asociada a la edad. Típicamente la prevalencia es más alta en las edades inmediatas al inicio de las relaciones sexuales y responden al patrón de comportamiento sexual de la comunidad. En las poblaciones liberales donde el número de compañeros sexuales distintos y ocasionales es elevado, la prevalencia puede ser tan elevada como del 30-40 % en los grupos de 15-25 años de edad. Este primer pico de prevalencia va seguido por una disminución muy marcada de modo que en las edades intermedias (25-40 años) la detección viral se estabiliza a niveles entre el 3 y el 10 %. Esta fracción prevalente se interpreta como medida indirecta del grupo de mujeres portadoras crónicas de la infección viral, y el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica.

La resolución espontánea de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo tipo de VPH. Los determinantes conocidos de la progresión son el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular. Las

infecciones por VIH constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los periodos que cursan con inmunosupresión. Factores ambientales adicionales de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, la alta paridad y el tabaquismo. Factores posibles son la coinfección por otras enfermedades transmitidas sexualmente, en particular por *Chlamydia trachomatis* y por el virus de Herpes simplex tipo 2.

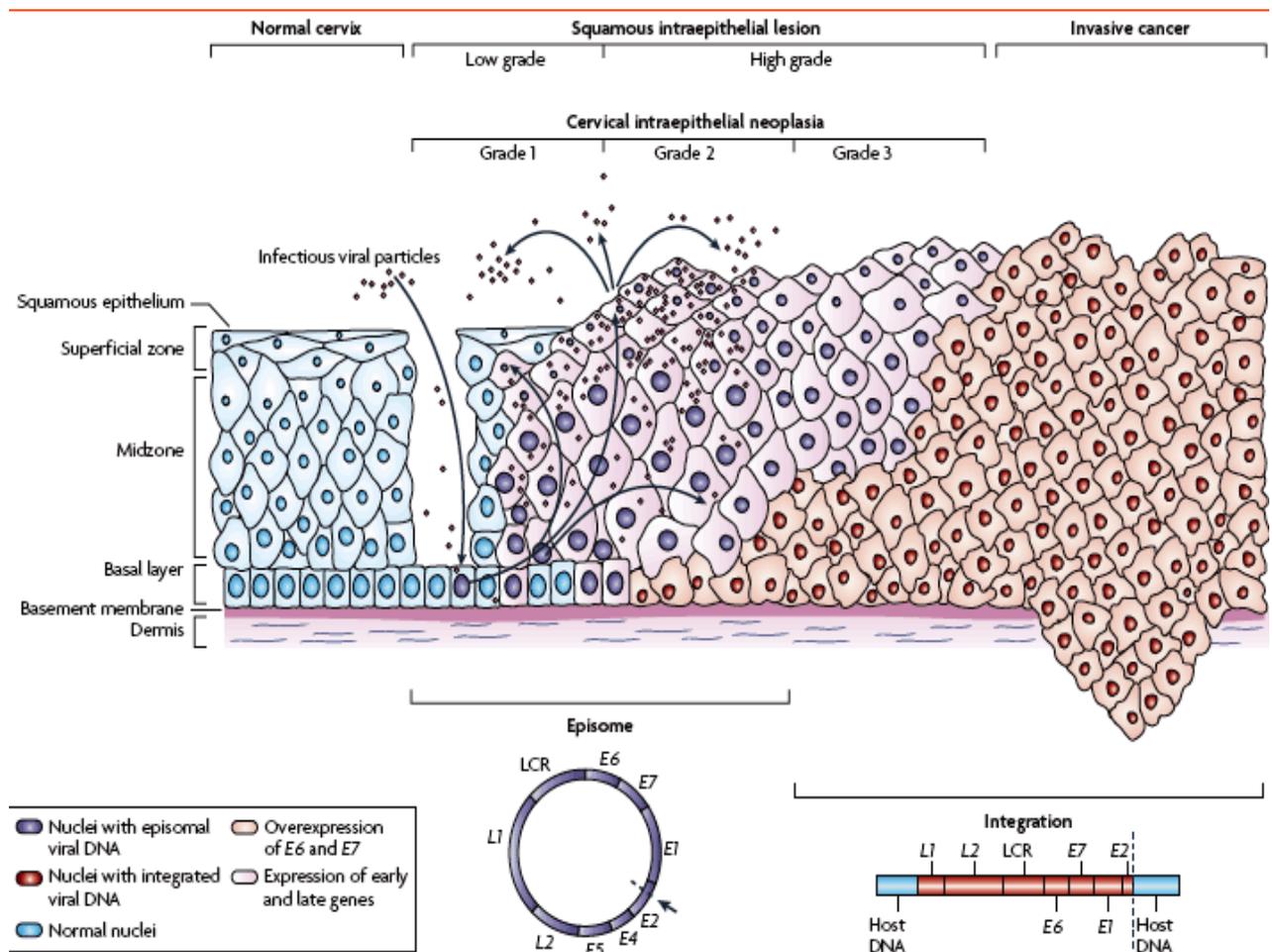
Las características de la historia natural de la infección por VPH están también relacionadas con el tipo viral. El grupo de VPHs asociados a alto riesgo neoplásico (unos 15 tipos virales) tienden a establecer infecciones persistentes y a progresar con mayor frecuencia que los tipos de riesgo bajo. La duración media estimada de las infecciones por virus de alto riesgo es de 8-12 meses. Las infecciones por VPH 16 o 18 tienden a persistir por periodos más prolongados entre 16-24 meses^{15, 24}.

Las infecciones por VPH y el riesgo de cáncer de cuello uterino.

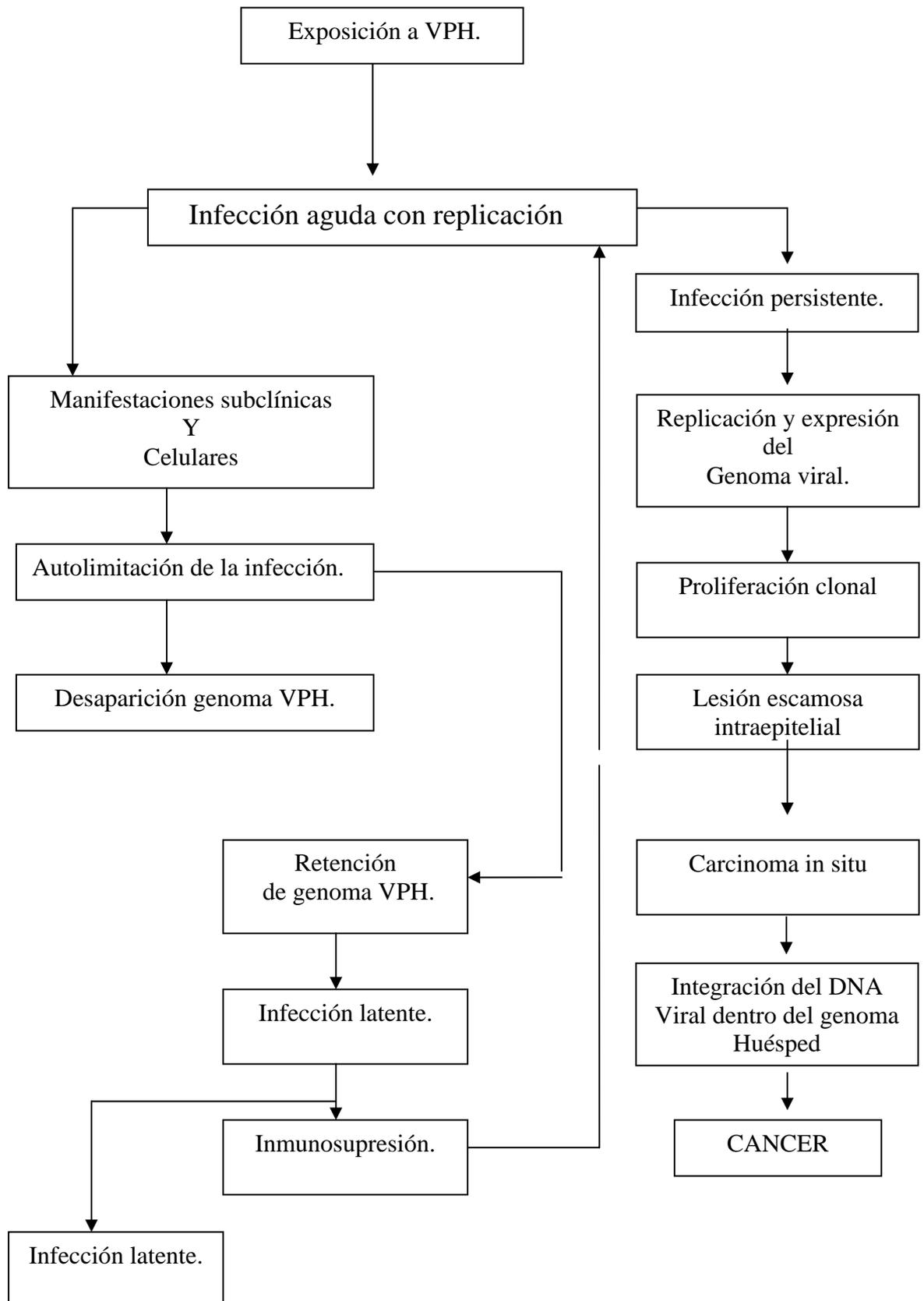
Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad. Formalmente ha llegado a descartarse la existencia de cánceres cervicales no asociados a VPH. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o LIAG y, en una menor proporción (50-70%), en las LIBG. Las LIAG incluyen a las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales o NIC 2 (displasia moderada) y CIN 3 (displasia grave y carcinoma in situ). Las LIBG incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección VPH y NIC 1 o displasia leve. Estas últimas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que raramente van a progresar. Finalmente, en la primera de las clasificaciones citológicas de Bethesda se definió una categoría de lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS –Células Escamosas de Significado Incierto -) en las que la detección de VPH es cercana al 50% en una lectura citológica experta.

Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad) ²⁴.

Figura 8.



Historia natural de la infección VPH.



Métodos de detección del VPH

La detección de la infección por VPH puede realizarse mediante distintos métodos. Podemos clasificar básicamente estos métodos en tres grupos:

- Diagnóstico morfológico.
- Detección de proteínas del VPH (métodos inmunohistoquímicos).
- Detección de secuencias genómicas del VPH (técnicas de biología molecular).

Detección de proteínas del VPH (métodos inmunohistoquímicos)

La demostración de la infección por VPH puede efectuarse mediante la detección inmunohistoquímica de la cápside del virus. Este método presenta en la actualidad grandes limitaciones y aporta escasos datos adicionales sobre la morfología. La detección del antígeno de la cápside se correlaciona muy estrechamente con la presencia de coilocitos y tiene, por tanto, la misma baja sensibilidad del examen morfológico. Dado que la producción de la cápside tiene lugar únicamente en las células maduras superficiales, la proporción de casos positivos para dicho antígeno es inversamente proporcional al grado de la lesión, es decir, es positivo con relativa frecuencia en casos de SIL de bajo grado, habitualmente negativo en los casos de SIL de alto grado y casi constantemente negativo en los carcinomas invasores. Se empiezan a disponer de anticuerpos específicos de tipo, e incluso es posible detectar serológicamente anticuerpos contra antígenos específicos de la cápside.

Detección de secuencias genómicas del VPH (técnicas de biología molecular).

Estas técnicas consisten en un análisis cualitativo del DNA. Todas ellas se basan en la detección específica de secuencias de DNA del VPH en tejido o bien en tomas de material procedente del área a estudiar (cérvix), y **permiten, por tanto,**

identificar el tipo de virus presente en la lesión. Básicamente, todas ellas consisten en enfrentar el DNA de una determinada muestra con un fragmento conocido de un ácido nucleico cuya secuencia es complementaria de la secuencia de DNA que intentamos detectar. Dicho fragmento conocido se denomina sonda y el proceso hibridación.

Existen numerosas técnicas de análisis cualitativo del DNA y una gran diversidad de variaciones y modificaciones de estas técnicas. Estas diferentes técnicas presentan entre ellas diferencias en cuanto a su sensibilidad, complejidad, y reproductibilidad. Algunas de ellas se encuentran disponibles comercialmente. A continuación se discuten brevemente las técnicas de biología molecular más empleadas en el estudio del virus del papiloma.

- Hibridación *in situ*
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)
- Captura de híbridos

Hibridación *in situ*

La hibridación *in situ* consiste en aplicar sondas complementarias marcadas con sustancias radioactivas o con colorantes que permitan su posterior visualización sobre un corte del tejido problema o sobre una extensión citológica. Esta técnica se puede aplicar tanto en toma citológica, como en biopsias, tras su procesamiento habitual. Existen varios tests de detección de VPH por hibridación *in situ* comercializados. Estos tests pueden ser de cribado, los cuales incluyen un cóctel de sondas que permite detectar a un amplio grupo de tipos sin diferenciarlos, o de tipificación. Los tests de tipificación comercializados incluyen tres sondas cada una de las cuales detecta a dos o más tipos de virus agrupados según el riesgo de desarrollo de neoplasia (sonda 6-11 de virus de bajo riesgo, sonda 16-18 de virus de alto riesgo, y sonda 31-33-51 o de riesgo intermedio).

La principal ventaja de este método consiste en que es el único **que permite visualizar la morfología de las células en las que se halla el VPH**, mientras que el

resto de técnicas se realizan en extractos de DNA, por lo que no permiten la valoración morfológica. Una segunda ventaja es su gran *especificidad*: la detección de VPH mediante esta técnica se asocia constantemente a la presencia de lesiones citológicas e histológicas. Las infecciones latentes (con epitelio normal) son casi constantemente negativas con esta técnica. Sin embargo, el gran inconveniente de esta técnica es su baja sensibilidad, puesto que necesita un número elevado de copias (entre 20 y 25 en cada célula) para ser positivo. Así, la hibridación *in situ* es capaz de detectar y tipificar el virus solamente en un 40-70% de las lesiones de SIL. Aunque en algunos métodos más recientes la hibridación *in situ* se combina con una amplificación por PCR previa, su complejidad los ha hecho poco populares.

Técnicas basadas en la PCR (reacción en cadena de la polimerasa)

Su fundamento consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de DNA si está presente en la muestra. Este proceso, que se conoce como amplificación se produce mediante la reacción en cadena de la polimerasa, hace que sea una técnica extraordinariamente sensible capaz de detectar la presencia de muy pocas copias de DNA del virus (entre 10 y 100 en una muestra), aunque estén presentes en una sola célula entre varios miles.

Se pueden utilizar diferentes estrategias, pero en la actualidad tienden a aplicarse métodos capaces de amplificar regiones muy conservadas del genoma del VPH (*primers* de consenso o generales) con lo que con una sola amplificación pueden detectarse gran parte de los diferentes tipos de VPH. Tras esta amplificación, la tipificación viral puede realizarse mediante hibridaciones con sondas específicas para cada virus, con sondas que permitan separar solamente virus de alto o bajo riesgo, o mediante digestión con enzimas de restricción, que proporcionan patrones diferentes para cada tipo. Existen tests comerciales que utilizan estas diferentes estrategias.

Las técnicas basadas en la amplificación por PCR son rápidas y relativamente poco laboriosas. Pueden ser realizadas con el mismo material recogido en el

momento de la toma citológica y no requieres, por tanto, más molestias para la mujer que esta siendo estudiada. Son técnicas muy sensibles capaces de detectar SIL de alto grado no detectados con la citología. Sin embargo, esta gran sensibilidad que es su gran virtud es también su principal debilidad, puesto que detectan un número elevado de pacientes con infecciones no progresivas y mujeres con infección latente sin alteraciones citológicas, cuya evolución desconocemos, pero que probablemente se resuelvan en gran parte de forma espontánea. Cuando se aplican técnicas de PCR sensibles, el porcentaje de mujeres con VPH detectadas puede llegar al 20%. Las técnicas basadas en la PCR tampoco permiten cuantificar adecuadamente el DNA viral presente en la muestra. Otro de sus defectos es la elevada probabilidad de contaminaciones y falsos positivos, aunque este se ha reducido notablemente en los estudios mas recientes.

Captura de híbridos

En estas técnicas se utilizan sondas de RNA capaces de detectar varios tipos de VPH. Cuando la muestra presenta infección vírica se produce un híbrido RNA-DNA que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA que utiliza un compuesto quimioluminiscente para revelar la reacción y que proporciona incluso información sobre la cantidad de DNA viral presente en la muestra, que parece tener relación con la presencia de lesiones de alto grado. La técnica dispone de dos sondas, una para virus de bajo riesgo y otra para virus de alto riesgo, aunque una práctica habitual consiste en aplicar únicamente la sonda para detección de virus de alto riesgo con lo cual se reducen notablemente los costos ²⁵.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio:

Descriptivo longitudinal.

Área de estudio:

El estudio se realizó en el departamento de patología del HEODRA. El departamento esta constituido por 9 patólogos(as), 8 residentes, 4 citotecnólogas y 3 histotecnólogos(as). Cuenta con un área de citología y un laboratorio de histopatología.

Población de estudio:

Se incluyeron en el estudio a 413 pacientes que se les diagnosticó infección por el virus del papiloma humano (LIBG o HPV asociado a LIAG), por medio de citología del cuello uterino, y que tuvieran posteriormente un reporte de seguimiento citológico o histológico.

La población de León cuenta aproximadamente con 355,720 mujeres, de esta el 24% esta en edad fértil ²⁶, la mayoría de nuestra población son mujeres con pocos recursos económicos. La mediana de inicio de las relaciones sexuales es de 18.1 años y la tasa global de fecundidad en de 2.5 hijos por mujer. En cuanto a la exposición a Infecciones de transmisión sexual, como en todo el mundo estamos mas vulnerables de contraer una infección de este tipo.

Procedimiento de recolección de los datos:

Los casos fueron obtenidos de los libros de actas de citología del departamento de patología realizadas en el período de Enero 2004 a Diciembre 2007, se seleccionaron todas las pacientes cuyo diagnóstico citológico HPV (LIBG) o HPV asociado a LIAG, luego se buscaron en el registro del departamento para valorar su evolución, llenando una ficha de recolección de datos, diseñada para dicho fin, la que contenía datos de la paciente como edad, reporte citológico así

como de sus controles subsecuentes ya sea citológico o histológico y tiempo transcurrido entre cada reporte.

Consideraciones éticas:

Se solicitó, al jefe del departamento de patología, autorización para extraer la información requerida para la realización del trabajo, los datos que se extrajeron fueron confidenciales y su uso fue con fines científicos.

Procesamiento y análisis:

Se elaboró una base de datos en Microsoff Access 2007, para el procesamiento de los datos obtenidos. El análisis se realizó con frecuencia, distribución y porcentaje, reflejando los resultados en gráficos y tablas.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

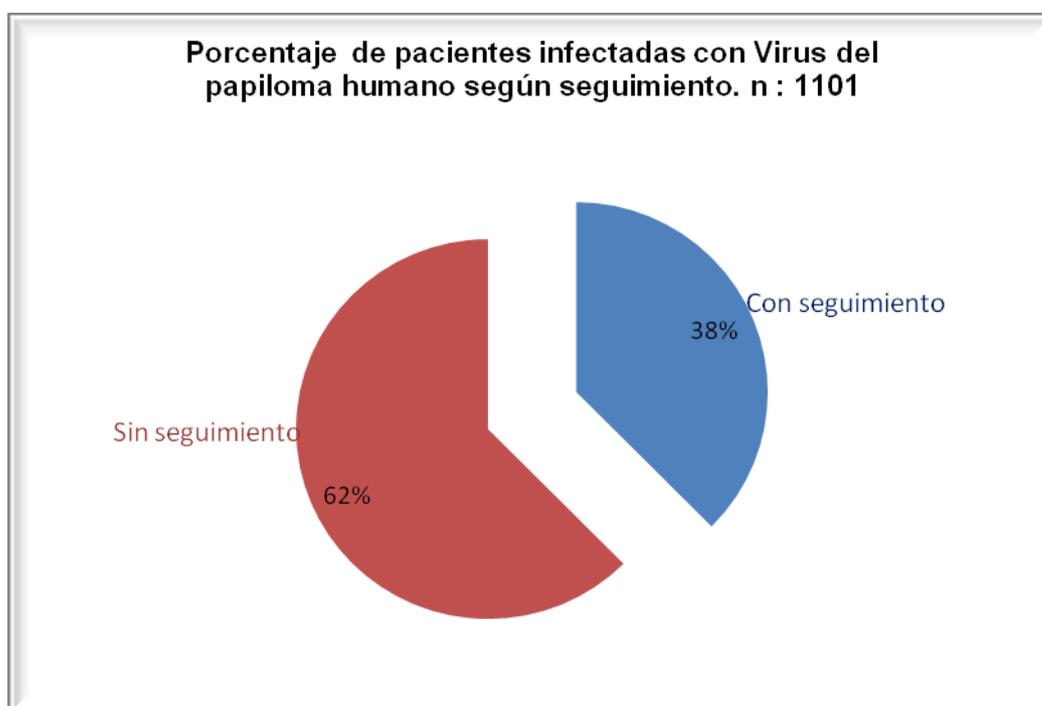
Evolución de infección por HPV

- **Persistencia:** pacientes que se diagnosticaron en más de una ocasión con Lesión intraepitelial de bajo grado o de alto grado asociado a HPV.
- **Regresión:** pacientes que se curaron espontáneamente de la infección viral o retornaron de una lesión intraepitelial de alto grado a lesión intraepitelial de bajo grado asociada a HPV.
- **Progresión:** pacientes que desarrollarán una lesión de mayor grado que la diagnosticada primariamente.

Resultados

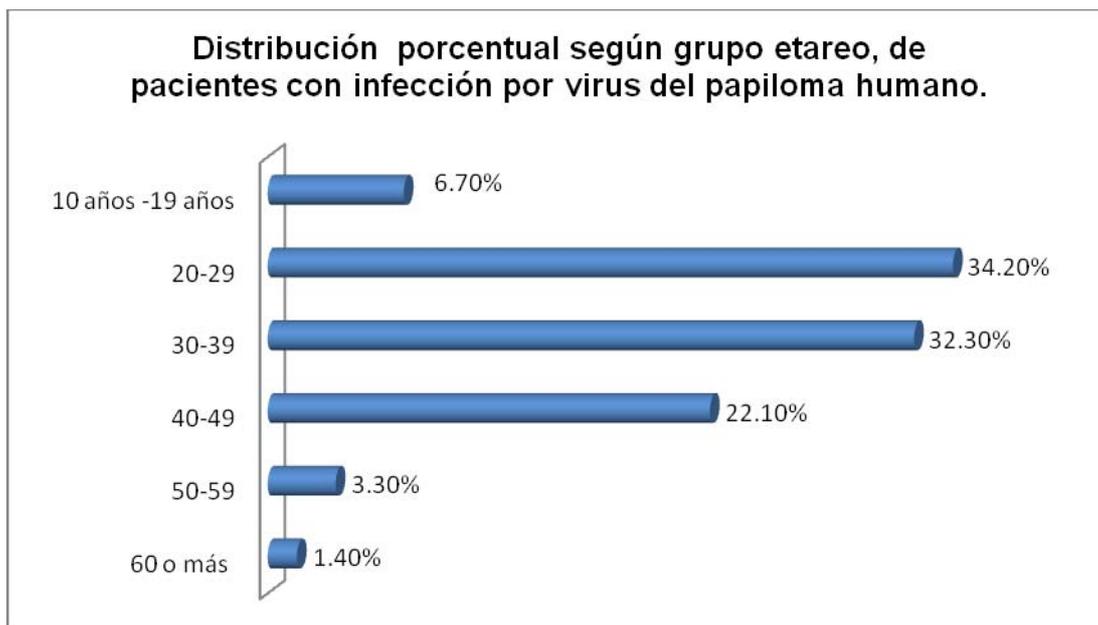
Se revisaron un total de 61,213 reportes de citología cérvico-vaginal convencional, representando el total de reportes emitidos entre el período de enero del año 2004 a Diciembre del 2007, de los cuales 1,101 pacientes fueron diagnosticados con cambios citológicos por infección del virus del papiloma humano (LIBG o HPV asociado a LIAG), para una prevalencia de 1.8 por cada 100 mujeres. De los 1,101 pacientes diagnosticados se encontró que sólo 413 pacientes tenían más de un reporte citológico y/o histológico de seguimiento (Ver Gráfico 1).

Gráfico 1



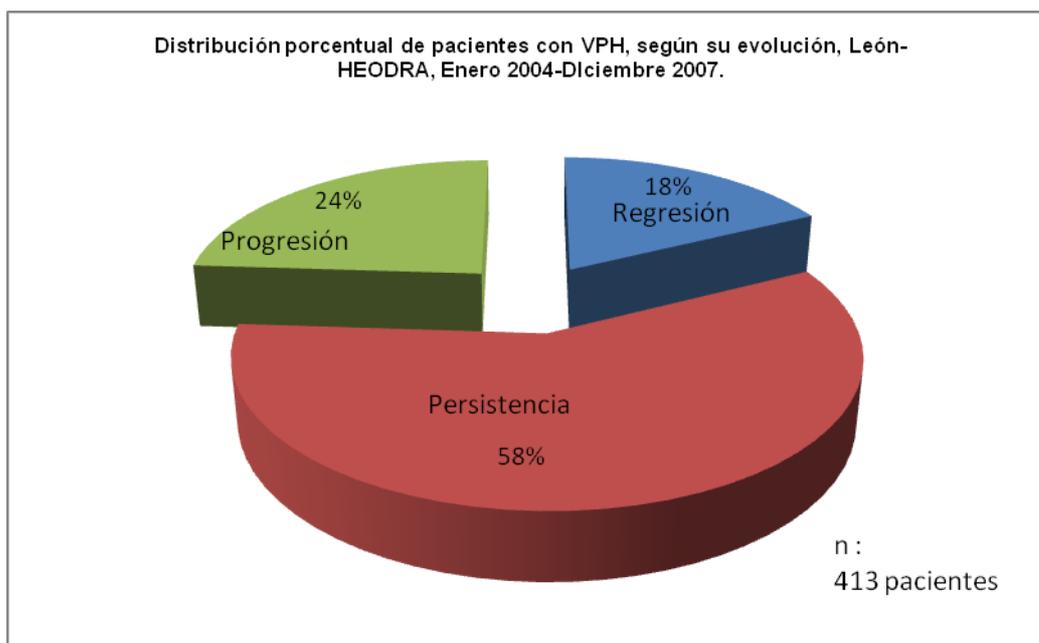
La distribución específica por edad de pacientes infectadas con virus del papiloma humano se puede apreciar en el gráfico 2, predominando en el grupo etario de 20 a 29 años, seguido del grupo de 30 a 39 años, el grupo menos afectado fueron las pacientes mayores de 60 años. (Ver gráfico 2).

Gráfico 2



La evolución general de las pacientes con seguimiento luego del diagnóstico de infección por virus del papiloma humano (LIBG o HPV asociado a LIAG), mostró un alto porcentaje de persistencia, seguido de progresión de los casos y pobre regresión (Ver gráfico 3).

Gráfico 3



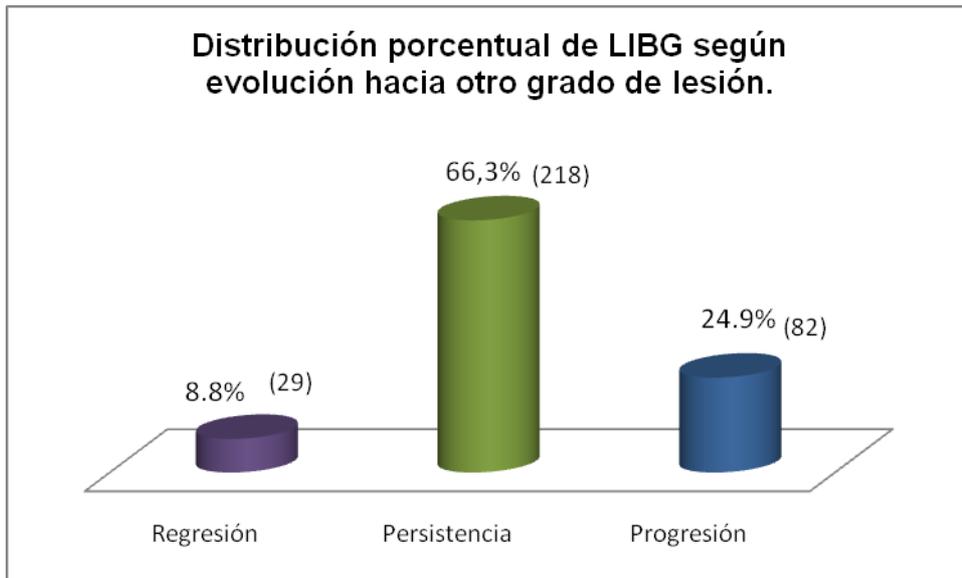
El porcentaje de regresión, progresión y persistencia de pacientes infectados con virus del papiloma humano de acuerdo a meses de evolución se muestra en la tabla 1, lo importante a destacar es que 361 (87.4%) pacientes tenían control de seguimiento antes de los 12 meses y que el porcentaje de regresión aumenta proporcionalmente al tiempo de evolución, el de persistencia disminuye relativamente a medida que aumenta el período de observación.

Tabla

Porcentaje de Regresión, Progresión y persistencia de casos diagnosticados con infección por virus del papiloma humano.					
Seguimiento (meses)	N	% Regresión	% Persistencia	% Progresión	Total
3	109	11.1	76.1	12.8	100.0
6	146	22.6	58.2	19.2	100.0
12	106	37.4	41.8	20.8	100.0
24	47	25.5	53.2	21.3	100.0
36	20	40.0	50.0	10.0	100.0

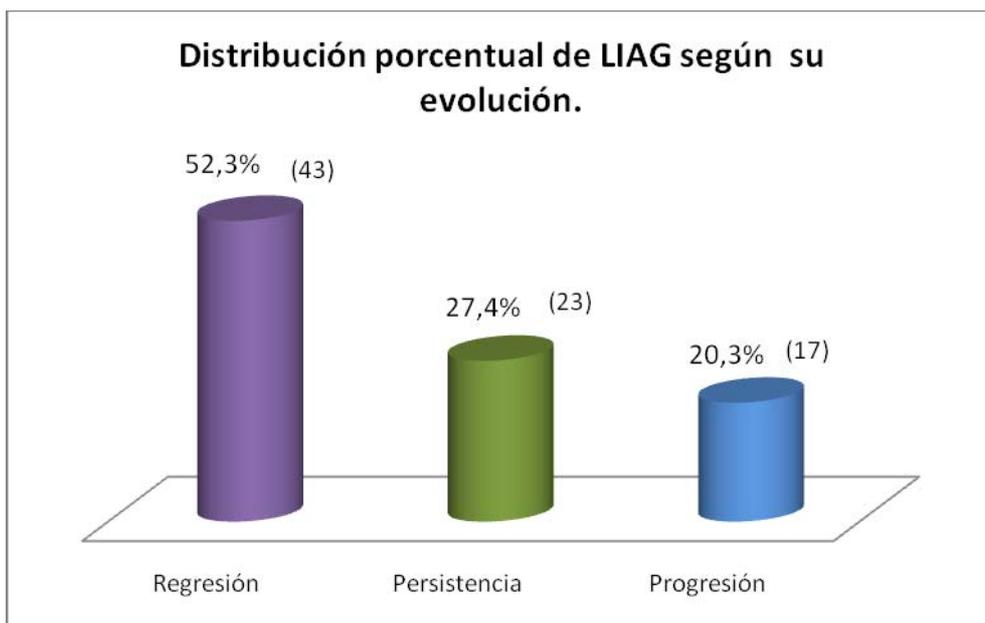
Dividimos las lesiones escamosas intraepiteliales en LIBG Y LIAG, encontrando que 329 (80%) pacientes tenían diagnóstico de LIBG y 84 (20%) pacientes diagnóstico de LIAG, dentro de esta categoría no se encontró ningún reporte citológico inicial de Carcinoma In Situ que tuvieran las características de la población en estudio. El comportamiento de las LIBG, lo observamos en el gráfico 4, en cuanto a la progresión, de los 82 casos que progresaron: 24 progresaron a Carcinoma Escamoso In Situ, para un 7,3% de progresión de LIBG hacia Carcinoma In Situ, los 58 casos restantes progresaron hacia LIAG, para un porcentaje de 17,6%.

Gráfico 4



En cuanto a las LIAG, en el gráfico 5 se presenta el comportamiento de estos casos, de la categoría de regresión observamos que solo en 2 casos (2,3%) no se detectó en los controles posteriores cito-histológicos la presencia del virus del papiloma humano y que 42 casos (50%) sufrió regresión hacia LIBG.

Gráfico 5



DISCUSION

Entre nuestros resultados es de resaltar que la prevalencia de infección por virus del papiloma humano es baja en la población de estudio (1.8 por cada cien mujeres), los datos mundiales refieren una prevalencia global que van desde 3.3% en Londres^{32, 33} hasta 43.4% Suecia³⁴, en países latinoamericanos como México y Brasil es de 17 y 18.3%, respectivamente^{35, 36, 37}.

Las principales causas de esta aparente prevalencia baja, puede ser debida principalmente a la existencia de un subregistro, y a un grupo de casos contemplados en el reporte de PAP según la clasificación de Bethesda de Células Escamosas Atípicas de importancia no determinada (ASCUS por sus siglas en inglés). El pronóstico de las pacientes con citología ASCUS depende del grado de anormalidad observado en el cérvix, que abarca tanto procesos inflamatorios cuyo curso será benigno, como lesiones de alto grado e invasivas asociadas a VPH^{38, 39}. Entre 10 y 20% pueden encontrarse NIC II y III, y carcinoma invasivo en uno de cada mil reportes⁴⁰. Otras literatura han reportado que aproximadamente 11% de los ASCUS se transformarán en LIBG y el 6% en LIAG^{41, 42, 43}, si trasladamos esto a nuestro trabajo podemos inferir que la prevalencia aumentaría así como el tipo de lesión intraepitelial encontradas.

Existen casos en los que no se observa efecto citopático viral, por ejemplo en casos solapados por el intenso proceso inflamatorio o inadecuado muestreo, y que posteriormente se demuestra presencia viral por PCR⁴⁴. A esto se debe agregar también la diversidad de criterios clínicos y morfológicos entre observador y la posibilidad de una infección latente difícil de diagnosticar en la práctica diaria. Por otro lado, los resultados obtenidos en esta población pueden no ser generalizables.

Esta supuesta baja incidencia trae problemas, porque existe el riesgo que los programas no reciban la atención necesaria y permanecer esta epidemia relativamente invisible. Es de suma importancia conocer la epidemia local, siendo por tanto los registros adecuados y el seguimiento de las pacientes infectadas con VPH, vital para la salud de las mismas. En nuestra población de estudio el 37.5%

presentó seguimiento mediante dos o más estudio citológico o histológico. Esto significa que más del 50% de las pacientes infectadas con virus del papiloma humano no tienen seguimiento, por lo menos no dentro de nuestros escasos sistemas de registro.

En cuanto a la edad, en nuestro trabajo, al igual que en muchas series,^{45, 46, 47, 48,49} el virus del papiloma humano predomina en el grupo etario de 20 a 39 años, constituyendo más del 60% de pacientes afectadas, algunos estudios sugieren que en las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de lesiones subclínicas por VPH pueden afectar hasta en un 40% de la población femenina y luego se reduce según la edad aumenta^{46, 50}. Sin embargo, en un estudio pequeño efectuado en Canadá, el 7.7% de las mujeres entre 45 a 49 años, negativas para VPH, tuvieron resultados positivos un año después, similar a las mujeres entre 20 a 25 años⁴⁷, según los autores, estas cifras altas para este grupo de edad, podían deberse a una tasa más alta de lo previsto de nuevas relaciones sexuales o infidelidad por parte del cónyuge, pero también contemplan la posibilidad de una reaparición de infecciones latentes^{47, 49}.

Se pudo detectar que el 24% de las pacientes experimentaron progresión, este dato coincide con lo encontrado en la literatura, donde se encuentran reportados amplios rangos de progresión de las lesiones entre 6 y 34%^{45, 51}, explicando esta amplitud de rango por los distintos métodos de detección, diferentes medios socioculturales entre otros.

La regresión de las lesiones en general fue del 18%, esta cifra es variable si tomamos en cuenta que la regresión es la no persistencia del virus, nuestra cifra disminuye a 7.5%, sin embargo vemos que el dato de regresión está bajo en comparación con la literatura la cual reporta porcentajes con grandes rangos desde 50 a 90%^{52,53} en otros estudios reportan de 20 a 85%^{54, 55, 56, 57}; estos porcentajes dependen de si la infección por HPV, está o no asociada a una neoplasia intraepitelial cervical (NIC)⁵⁸. También se debe tomar en cuenta que esta cifra puede ser aún más baja o más alta porque nuestros reportes se basan en cambios citológicos o histológicos y no realizamos otras pruebas como inminohistoquímica,

PCR o captura híbrida para descartar de esta forma casos solapados que aún persistan con la infección por el virus del papiloma humano.

Como bien es conocido por todos, nuevas infecciones por VPH pueden ser adquiridas a cualquier edad. La mujer está expuesta desde la primera relación sexual y a lo largo de su vida sexual activa⁵⁹. Los VPH oncogénicos pueden afectar tanto a mujeres jóvenes como a mayores⁶⁰, bien como una infección inicial, por infecciones posteriores por VPH oncogénicos o como consecuencia de una infección latente por VPH⁶¹, por tanto la infección cervical persistente por determinados serotipos de VPH es reconocida como el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix uterino^{62, 63}; en nuestro estudio el porcentaje de persistencia fue del 58%, la literatura reporta universalmente un porcentaje de persistencia de entre 5 a 30% sólo o asociado a NIC^{47, 48}, sin embargo reportan que esto depende del parámetro utilizado para definir persistencia. La definición de persistencia varía considerablemente a través de los distintos estudios, la mayoría de los mismos definen persistencia como VPH positivos en 2 o más visitas⁶⁴, también se ha definido en tiempo como la presencia de VPH cervical mantenida por un lapso mayor a 12 meses^{62,63}, esto también es relativo porque va a depender del observador. En algunos estudios se toman 6 meses como el tiempo para rotular un caso persistente⁶⁴, hay que hacer notar que en la mayoría de estas series usan PCR para la detección del VPH o captura híbrida, en nuestro estudio el análisis fue citológico o histológico, y el período de menor observación fue de 3 meses, por lo que la cifra de 58% puede disminuir si ampliamos o hacemos un control a los 12 meses de las pacientes que tenían control de seguimiento a los 3, 6 y 9 meses. Si en cambio tomamos sólo a las pacientes observadas a los 12 meses o mas, tendríamos un porcentaje de persistencia de 17.6% lo que sería similar a los porcentajes reportados en la literatura⁶⁴.

Se hace necesario evaluar el comportamiento de las lesiones escamosas intraepiteliales por separado: LIBG y LIAG, esta división en dos grupos se justifica por la evidencia que las LIBG corresponden básicamente a infecciones víricas autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, en cambio las

LIAG corresponden a verdaderos cambios premalignos. El porcentaje de regresión, persistencia y progresión para LIBG, se reportan de 56, 32 y 12%, respectivamente ^{65, 66}, en nuestro estudio los porcentajes de regresión son más bajo (8.8%) y los de persistencia más alta (66,3%); así mismo el porcentaje de progresión en nuestro estudio hacia Carcinoma In Situ fue alto con 7,3 %, en algunos series reportan el 1% ^{65, 66}. Estos resultados dependen de la edad de la paciente, de la prueba de detección para VPH, del tipo de VPH, de variabilidad interobservador y es más elevada aún entre distintos laboratorios. Es posible que en algunas mujeres con solo LIBG en la citología cérvico-vaginal y que presentaron una progresión tan rápida sea debido al pequeño tamaño inicial de la lesión, o bien a que la toma no fue adecuada siendo la citología poco representativa ⁶⁷. En cuanto a LIAG los resultados de evolución son similares a los reportados por la literatura tanto para regresión, persistencia, progresión así como progresión a carcinoma In Situ ^{68, 69, 70}.

Como vemos las LIAG se comportan igual que en otros trabajos sin embargo las LIBG no lo hacen. Afortunadamente, la mejor coincidencia, sensibilidad y especificidad se logran con las LIAG, aún sin técnicas de biología molecular o Inmunohistoquímica. La mayor parte de resultados falsos positivos en histología ocurre en relación con la LIBG ^{71, 72, 73, 74}. Por otro lado hay que tomar en cuenta el período de estudio de las pacientes el cual en este trabajo fue desde 3 meses hasta 3 años, la mayoría de pacientes se repitieron controles en los primeros 12 meses, diversa bibliografía marca una tendencia de mantener una conducta expectante durante 24 meses para evitar, en las LIBG muchos tratamientos innecesarios ^{75, 76}.

En cuanto a las limitaciones, la principal limitación de este estudio fue el tiempo y la no utilización de pruebas para determinar el tipo de virus del papiloma humano en nuestra población. En cuanto a tiempo se refiere mientras se amplía el tiempo de observación el porcentaje de persistencia disminuye y el de regresión aumenta ⁶⁹.

Otra limitación estuvo relacionada con la falta de un buen registro. En nuestro servicio se inició a computarizar los resultados citológicos hasta el año 2007, ingresándola en una base de datos para tal fin; anterior a este año, se archivaban copias de los resultados haciendo tomos de libros de actas de citología, lo que dificultó la búsqueda de la información. En cuanto al sistema de archivo de muestras histológicas, hubo la imposibilidad de buscar a las pacientes con su nombre

completo, por ejemplo, lo que nos deja la inquietud de mejorar nuestro sistema de archivo y llevar un control o un programa de pacientes infectadas con VPH, para su seguimiento adecuado.

A todo lo anterior se suma la diversidad de términos utilizados tanto en el reporte citológico como histológico. En los reportes revisados en citología se marcan algunas veces dos categorías y en los reportes de histología no todos los patólogos utilizan la misma terminología. El sistema Bethesda introdujo nuevos términos para lesiones que desde hace años han tenido diferentes denominaciones. Todos estos cambios además de representar una nueva terminología, también implican cambios en el concepto de cada grupo, siendo el resultado de la interpretación que cada observador hace sobre la misma lesión, hay muchos autores que concuerdan que los NIC I son equivalentes a LIBG, debido a que los cambios tanto citológicos como histológicos podrían ser producto de la acción del virus per se, y asimilan a ambos como una equivalencia. Sin embargo hay autores que consideran inadecuado a las neoplasias intraepiteliales II, III y a los carcinomas In Situ en la categoría de LIAG, ya que ello significa sobrediagnóstico para un grupo de lesiones, sin embargo otros coinciden con la opinión que pueden ser equivalente sobre todo si se toma en cuenta que diferenciar un NIC III de un carcinoma In Situ es difícil y que ambos corresponden a un proceso continuo y que el tratamiento de ambos es en todo caso similar ^{77, 78, 79, 80, 81.}

A pesar de las limitaciones el estudio representa un esfuerzo más para mejorar la atención de las pacientes que padecen de infección en el cérvix uterino por virus del papiloma humano y realizar actividades para poder intervenir dejando la inquietud en los lectores que tenemos que buscar como cambiar nuestros sistemas de archivos, registros, etc.

CONCLUSION

La evolución de las pacientes diagnosticadas con infección por virus del Papiloma Humano en nuestra población de estudio, es preocupante; debido a que el porcentaje de persistencia y progresión hacia una lesión intraepitelial escamosa de mayor grado es alta, en cambio el porcentaje de regresión es bajo, éste comportamiento es marcado principalmente en la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.

RECOMENDACIONES

- ✓ Implementar programas de control y seguimiento, de las pacientes diagnósticas con infección por virus del papiloma humano.
- ✓ Mejorar nuestros sistemas de Registros y designar a personal capacitado para tal fin.
- ✓ Se recomienda el uso de la nomenclatura Bethesda para reportes citológicos e histológicos, pues brinda ciertas ventajas como por ejemplo evitar la discordancia entre diferentes patólogos al definir únicamente 2 variables, mejora la comprensión para clínicos y pacientes entre otras.
- ✓ Realizar una segunda revisión de los casos positivos o dudosos preferentemente en una discusión conjunta citólogo-patólogo.
- ✓ Revisión regular de los casos con discrepancia citohistológica.
- ✓ Reforzar el estudio histopatológico convencional con técnicas complementarias.
- ✓ Educación continua a la población para que sean participes directas de la prevención del Carcinoma Cervical.
- ✓ En base a la evidencia encontrada, proponemos que se impulsen más estudios de seguimiento a las pacientes infectadas con virus del papiloma humano ayudado de técnicas complementarias, para determinar el tipo de virus (de bajo o alto potencial oncogénico), que afecta a nuestra población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Análisis de la situación de cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Marzo 2004.
2. Organización panamericana de la salud. El control de las enfermedades transmisibles. Decimoséptima edición. Washington, 2001.
3. Gynecologic oncology Group study, cancer April 1, volume 69, No. 7, 1992.
4. Tiepu Liu. A Longitudinal Analysis of Human Papillomavirus 16 Infection, Nutritional Status and Cervical Dysplasia Progression. Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention Volume 4, 373-380. June 1995.
5. Anna R. Giulino. Human Papillomavirus Infection at the United States- Mexico Border: Implications for Cervical Cancer Prevention and Control. Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention. Vol. 10, 1129-1136, November 2001.
6. Cox, T. Guía provisional sobre el uso del test de VPH en combinación con citología en el cribado cervical. Primario En HPV Today, No. 6 Abril 2005.
7. Hernán Cortés Yepes, M.D. papiloma virus y cáncer de cérvix. Artículo de revisión. España Diciembre 10, 2002.
8. María del Refugio González Losa. Factores de Riesgo para Desarrollar la Infección por Virus del Papiloma Humano en un grupo de mujeres que acuden a la clínica de displasias del Hospital General de Colima. Facultad de Medicina Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas. Colima Diciembre 2000.
9. Boanerges Méndez Rojas. Estudio comparativo citológico e histológico del condiloma cervicouterino frecuencia y relación con lesiones premalignas y malignas 1992-1994.

10. Cristela López Pérez. Evolución y seguimiento de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervicouterino en el programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino diagnosticada en el departamento de patología. HEODRA, León, Agosto, 1996.
11. Ballesteros Quintero Manuel Alfonso. Diagnóstico citológico cervico-uterino en mujeres en edad fértil de la comunidad de San Bartolo Quilalí. HEODRA, León, Septiembre 2006.
12. Ross. Kaye. Pawlina. Histología Texto y Atlas color con Biología celular y Molecular. Cuarta edición. Capítulo 22. Página 728.
13. María Beatriz Soza. HPV. La Batalla Continúa. Congreso de mujeres Médicas. Buenos Aires Argentina. Noviembre 2005.
14. Sternberg. Histology for Pathologists. Third Edition. Cap 42. Page 797, 2007.
15. Sternbergs. Diagnostic Surgical Pathology. Fourth Edition. Volume 2. Page. 2,377, 1999.
16. Secretaría de Salud. NOM 014-SSA2-1994 Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Detección, Diagnóstico, Tratamiento, Control y Vigilancia del cáncer cérvico-uterino. D.O.F. México, marzo 2 de 1998.
17. Bonfiglio TA., Erozán S.Y. Gynecologic Cytopathology. Philadelphia: Lippincott, 51, 1997.
18. Diane Solomon. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Second Edition. Abril 2005.
19. Hernán Cortés Yepes, M.D. papiloma virus y cáncer de cérvix. Artículo de revisión. España Diciembre 10, 2002.

20. Rockville, MD. Evaluation of cervical cytology. AHCPR, 1999.
21. María del Pilar Arango A. El virus del Papiloma Humano. Facultad de Medicina, Universidad de Manizales, Archivos de Medicina No. 29, 2002.
22. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Infección por Virus del Papiloma Humano y Carcinoma Cervicouterino. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. McGraw-Hill Interamericana. Páginas 339-353, 2000.
23. Ackerman. Surgical Pathology. Eighth Edition. Volume two. Page 1353, 2003.
24. Isabel Pachón del Amo y col. Virus del papiloma humano, situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa de Registro de vacunaciones, España 2007.
25. Dr. Jaume Ordi. Virus del papiloma Humano y Carcinogénesis Cervical. Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Barcelona, 2008.
26. Encuesta Nicaragüense de demografía y salud. Endesa 2001.
27. Maura Castañeda. El cáncer cervical como problema de salud pública en mujeres mexicanas y su relación con el virus del papiloma humana. Tesis México octubre 2005.
28. Evelio Cabezas Cruz. Programa diagnóstico Precoz del cáncer del cuello del útero. Cuba 1999.
29. Nubia Muñoz y E Xavier Bosch. Relación causal entre virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino y consecuencias para la prevención. Bol. Oficina Sanit Panam 121(6), 1998.
30. Dr. José Cordero Martínez. Nomenclatura y Diagnóstico de las lesiones Intraepiteliales cervicales. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". San José de las Lajas. Revista de Ciencias Médicas La Habana 12 (1) ,2006.

31. Normas de Promoción, Prevención y atención del cáncer cervico uterino. Junio 2005.
32. Cuzick et al. A Systematic review of the role of Human Papillomavirus Testing within a Cervical Screening Programme. *Health Technol Assess* 3: 1-196, 1999.
33. Cuzick et al. Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening. *British Journal of Cancer* 92, 1591-1592, 2005.
34. Zebbe I, Voglino G. Risk of Cervical Cancer and geographical variations of Human Papillomavirus 16 E6 Polymorphisms. *Lancet* 352 (9138), 1441-1441, Oct 1998.
35. Franco EI, Villa LL, Ruiz A. Indications, Interpretation du test HPV et des marqueurs Moléculaires. Springer Cap 3, page 169-187, 2006.
36. Sergio Andrés Tonon. Infección genital por HPV en población blanca urbana y aborígen Guaraní. *Revista Argentina de Microbiología* 35(4), 205-213, 2003.
37. M del Refugio González Losa, Torroella et al. Molecular variants of HPV type 16 E6 among Mexican women with LSIL and invasive cancer. *Journal of clinical virology* volume 29, Issue 2, pages 95-98, 1998.
38. Jones HW. Clinical treatment of women with atypical squamous cells of undetermined significance or atypical glandular cells of undetermined significance cervical. *Cytology* 43: 381- 393, 2000.
39. Donald E. Greydanus, Mary Ellen Rimsza. HPV, tinción PAP y Mujer Universitaria, Clínicas Pediátricas de Norteamérica. Elsevier Saunders, vol. 52 No. 1 pág. 164-170, 2005.

40. Salomon D, Schiffman M et al. Comparison in three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. *J Natl cancer Inst*, 93: 293-299, 2001.
41. Juskevicius R. An analysis of factors that influence the ASCUS/ SIL ratio in pathologists. *Am J Clin Pathol*, 116: 331- 335, 2001.
42. Cheung AN. Atypical squamous cells of undetermined significance on cervical smears: Follow-up study of an Asian population. *Cancer* 102: 74-80, 2004.
43. Schiffman M. Findings to date from the ASCUS- LSIL triage study (ALTS). *Arch Pathol Lab Med* 127: 946-9, 2003.
44. Gerrero Alva Ivonne, Velazco Peña Rodolfo, et al. ADN del PVH detectado en células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) empleando la PCR: Reporte de caso. *Acta Cancerológica*, Vol. 30 No.2, Diciembre 2000.
45. Dr. Felipe Serman. Cáncer Cervicouterino: Epidemiología, Historia Natural y Rol del Virus Papiloma Humano. *Perspectivas en Prevención y Tratamiento. Revista Chilena de Ginecología* 67(4): 318-323, 2002.
46. F.X Bosh, S: de Sanjosé, X. Castellsagué. Virus del Papiloma Humano: riesgo oncogénico y nuevas oportunidades para la prevención. Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer (SERC). Institut Catalá d'Oncología. L'Hospitalet. 24 (1): 7-13, 2001.
47. Matthew J. et al. Cervical Human Papillomavirus Screening among Older Women. *Emerging Infectious Diseases* 11(11): 1680-1685, Nov 2005.
48. Drs. Jorge Varela P., Ricardo Rojas. Infección por Virus del Papiloma Humano Persistente y Neoplasia Cervicouterina. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 68 (5): 371-375, 2003.

49. Evan R. Myers et al . Mathematical Model for the Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Carcinogenesis. American Journal of Epidemiology vol. 151, No. 12, page 1158-1173, 2000.
50. Olga L. Rincón, BSc. Luis René Pareja, M.D, Sergio Jaramillo MD. Virus del Papiloma Humano, respuesta inmune y cáncer cervical: una relación compleja. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol V.58 N.3 Bogotá Jul. / Set. 2007.
51. Rachel L. Winer, Shu-Kuang Lee et al. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. American Journal of Epidemiology 157: 218-226, 2003.
52. Moscicki AB. et. al. The natural history of Human Papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. J. Pediatr 132, 277-284, 1998.
53. Evander M et al. Human Papillomavirus infection is transient in young women: a population- based cohort study. S Infect Dis 171: 1026- 1030, 1995.
54. Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated HPV. Eur J Obstet Reprod Biol 65: 45-53, 1996.
55. Syrjänen KJ. Biological behavior of cervical of cervical intraepithelial neoplasia. Oxford. Blackwell Science, 93-106, 1996.
56. Kataja V et al. Prospective follow up of genital HPV infections survival analysis of HPV. EUR J Epidemiol 6:9-14, 1990.
57. Syrjanen K et al. Natural History of Cervical Human Papillomavirus lesion does nor substantiates the biologic relevance of the Bethesda System. Obstet Gynecol 79: 675-682, 1992.

58. Jesús González Merlo, Jesús González Bosquet. Ginecología Oncológica. Lesiones Premalignas de cérvix, NCI, lesiones escamosas intraepiteliales, Capítulo 6, Páginas 125-126, 2000.
59. Burd EM. Human Papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 16; 1-17, 2003.
60. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 32 (suppl 1) 516-524, 2005.
61. Ferlay J et al. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No 5, Version 2.0. IARC Press, Lyon, 2004.
62. Ho GY, Bieman J et al. Historia natural de la infección cervicovaginal del papilomavirus en mujeres jóvenes. N Engl J Med, 338: 423-428, 1998.
63. Park TW, Fujiwara H. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. Cancer 76: 1902-1913, 1995.
64. Jill Koshiol, Lisa Lindsay, Jeanne M. Pimenta et al. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Epidemiol Vol.162, No. 2, page 123- 137, 2008.
65. JK Chan et al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for “natural” regression of CIN 2 and 3. British Journal of Cancer 89: 1062-1066, 2003.
66. Albert Singer, John M, Monaghan. Lower Genital/ tract Precancer. Colposcopy, Pathology and Treatment. Blackwell Science. Second Edition, page 15-26, 2000.
67. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequence for cervical cancer screening: a prospective study. Lancet 1999; 354: 20-25, 1999.

68. Dr. Fernando Hernández Torres, Ruiz Santiago. Factores predictivos en el diagnóstico y la evolución de las Neoplasias Cervicales Intraepiteliales. Universidad de Granada, Biblioteca virtual Miguel de Cervantes, 1997.
69. T. Nyári, et al. Screening for human papillomavirus infection in asymptomatic women in Hungary. *Human Reproduction* Vol.16, No.10 pp.2235-2237, 2001.
70. Sama D. Cotignoli T et al. Intralaboratory reproducibility of cervical cytology diagnosis in the external quality assurance scheme of the Emilia- Romagna region of Italy. *Gynecol Oncol* GO (3):404-408, 1996.
71. Cocker J, Fox H, Langley FA. Consistency in the histological diagnosis of epithelial abnormalities of the cervix uteri. *J Clin Pathol* 21:67, 1968.
72. Robertson AJ et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J Clin Pathol* 42:231-8, 1989.
73. De Vet HC et al. Interobserver variation in histopathological grading of cervical dysplasia. *J Clin Epidemiol* 43:1395-8, 1990.
74. Woodhouse SL et al. Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions: results of the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 123:1079-84, 1999.
75. Lee SS et al. Conservative treatment of low grade squamous intraepithelial lesions (LISL) of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 60: 35-40, 1998.
76. Luis M. Puig-Tintoré, Aureli Torné. Lesión de Bajo Grado, ¿Observación o Tratamiento? Seguimiento con Colposcopia Digital. Sección de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). Hospital Clínico. Universidad de Barcelona 1ra Ponencia, 2008.

77. Clement P.;Young R. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. Saunders Company- Philadelphia- Pág. 90/ 94 – 2000
78. Sama D et al. Intralaboratory reproducibility of cervical cytology diagnoses in the external quality assurance scheme of the Emilia-Romagna region of Italy. Gynecol Oncol. 60 (3): 404/ 8 - 1996.
79. Raab S.S et al. Interobserver variability of a Papanicolaou smear diagnosis of atypical glandular cells of undetermined significance. Am. J. Clin. Pathol. 110 (5): 653 / 9 - 1998.
80. Davey D.D et al. Atypical epithelial cells and specimen adequacy: current laboratory practices of participants in the college of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. Arch. Pathol. Lab. Med.124 (2): 203/ 11 - 2000.
81. Lonky N.M et al. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. Am. J. Obstet. Gynecol. 181(3): 560/ 6 - 1999

ANEXOS

Ficha de Recolección de Datos.

1. Nombre de la paciente:

2. Edad:

Procedimiento diagnóstico	Fecha	Meses transcurridos entre los reportes	Diagnóstico
PAP 1			
PAP 2			
Biopsia			
Conobiopsia/ Histerectomía			

- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado: 1
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado: 2
- Carcinoma In Situ: 3
- Carcinoma Invasor de células escamosas: 4

El número correspondiente a cada diagnóstico se ubicó en la columna "Diagnóstico", en la fila correspondiente.