

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL GRADO I EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DOMINICANA, EN EL
PERIODO JULIO 2018-SEPTIEMBRE 2019.



Trabajo de grado presentado por Sarah Elizabeth Paniagua Burgos y
María del Pilar Arguelles Marrero para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA.

Distrito Nacional: 2019

CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatorias

Resumen

Abstract

I. Introducción	10
I.1. Antecedentes.....	11
I.2. Justificación	15
II. Planteamiento del problema	16
III. Objetivos.....	17
III.1. General.....	17
III.2. Específicos	17
IV. Marco teórico.....	18
IV.1. Neoplasia intraepitelial cervical grado I	18
IV.1.1. Historia.	18
IV.1.2. Embriología del sistema reproductor femenino.	21
IV.1.3. Anatomía del sistema reproductor femenino.	22
IV.1.4. Histología del cérvix.	24
IV.1.5. Definición de la NIC.....	25
IV.1.6. Clasificación de la NIC.	26
IV.1.7. Fisiopatología	27
IV.1.8. Factores de riesgo.....	29
IV.1.8.1. Infecciones vaginales	29
IV.1.8.2. Antecedentes obstétricos.	32
IV.1.8.3. Anticonceptivos hormonales orales.....	32
IV.1.8.4. Dietilestilbestrol.	33
IV.1.8.5. Sexarquía	33
IV.1.8.6. Edad.....	34
IV.1.8.7. Circuncisión.....	34
IV.1.8.8. Número de embarazos.	34
IV.1.8.9. Numero de compañeros sexuales.....	35
IV.1.8.10. Cofactores.....	35
IV.1.8.10.1. Tabaco.	35

IV.1.8.10.2. Inmunodeficiencia.	35
IV.1.8.10.3. Problemas higiénicos.	36
IV.1.8.11. Otros factores de riesgo.	36
IV.1.8.11.1. Dieta.	36
IV.1.8.11.2. Radicales libres.	36
IV.1.8.11.3. Alcohol.....	37
IV.1.8.11.4. Antecedente familiar de cáncer de cuello uterino.....	37
IV.1.8.11.5. Menopausia.....	37
IV.1.9. Epidemiología.....	38
IV.1.10. Características Clínicas:.....	41
IV.1.11. Diagnostico.....	41
IV.1.11.1. Citología cervical convencional.....	41
IV.1.11.2. Citología cervical en base líquida.....	42
IV.1.11.3. Técnica de detección para VPH.....	43
IV.1.11.4. Colposcopia.....	45
VI.1.11.4.1. Soluciones.....	45
IV.1.11.5. Biopsia.....	47
IV.1.11.5.1. Biopsia ectocervical.....	47
IV.1.11.5.2. Obtención de muestras endocervicales.....	47
IV.1.11.6. Sistema Bethesda 2014.....	48
IV.1.12. Tratamiento.....	50
IV.1.12.1. Modalidades por ablación.....	50
IV.1.12.1.1. Criocirugía.....	50
IV.1.12.1.2. Ablación con láser de bióxido de carbono.....	51
IV.1.12.2. Modalidades por extirpación.....	51
IV.1.12.2.1. Métodos de extirpación con asa electroquirúrgica.....	52
IV.1.12.2.2. Conización con criobisturí.....	52
IV.1.12.2.3. Conización con láser de bióxido de carbono.....	52
IV.1.12.2.4. Histerectomía.....	53
IV.1.12.3. Vigilancia después del tratamiento.....	53
IV.1.13. Evolución.....	54
IV.1.14. Prevención.....	55
IV.1.14.1. Prevención primaria.....	55

IV.1.14.2. Prevención secundaria.....	57
IV.1.14.3. Recomendaciones de cribado.....	58
V. Operacionalización de las variables.....	59
VI. Material y métodos.....	62
VI.1. Tipo de estudio.....	62
VI.2. Área de estudio.....	62
VI.3. Universo.....	62
VI.4. Muestra.....	62
VI.5. Criterios:.....	63
VI.5.1. De inclusión:.....	63
VI.5.2. De exclusión:.....	63
VI.6. Instrumento de recolección de datos:.....	63
VI.7. Procedimiento:.....	63
VI.8. Tabulación.....	64
VI.9. Análisis.....	64
VI.10. Consideraciones éticas:.....	64
VII. Resultados.....	66
VIII. Discusión.....	78
IX. Conclusiones.....	81
X. Recomendaciones.....	82
XI. Referencias.....	83
XII. Anexos.....	87
XII.1. Cronograma.....	87
XII.2. Instrumentos de recolección de los datos.....	88
XII.2.1. Cuestionario inicial.....	88
XII.2.2 Cuestionario de seguimiento.....	89
XII.3. Consentimiento informado.....	90
XII.4. Costos y recursos.....	91
XII.4.1. Humanos.....	91
XII.4.2. Equipos y materiales.....	91
XII.4.3. Información.....	91
XII.4.4. Económicos.....	91
XII.5. Evaluación.....	92

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Queremos comenzar nuestra dedicatoria con un agradecimiento grande y sincero dirigido a todas las personas e instituciones que de una manera u otra sirvieron como instrumento para la realización de nuestra investigación. También queremos destacar que, por medio de este trabajo en conjunto, nuestra amistad ha crecido y se ha fortalecido de igual manera que nuestros deseos de ayudar a la mujer dominicana.

A nuestros asesores, el Dr. Rubén Darío Pimentel y a la Dra. Ruth Villegas por su disposición y guía en la elaboración de esta investigación, gracias.

Como doctoras y mujeres es nuestro cometido utilizar todos los conocimientos adquiridos para asistir y educar a las damas de nuestras comunidades en la prevención y tratamiento de la Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado I, de esta manera en un futuro lograr disminuir significativamente la incidencia en busca de la erradicación de este mal.

Soñábamos con convertirnos en doctoras, esta investigación representa nuestro triunfo profesional, hazaña que no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional de nuestros padres y seres queridos. Ellos inculcaron en nuestro ser el deseo de superarnos, de ser personas productivas y de servir al prójimo. Ellos han sido inspiración y apoyo, pañuelo para nuestras lágrimas y trampolín de nuestros sueños. Queremos dedicar nuestra tesis a los seres que Dios escogió para ser nuestra mayor bendición, a nuestros padres. ¡Desde el fondo de nuestros corazones muchas gracias!

María del Pilar Arguelles Marrero.
Sarah Elizabeth Paniagua Burgos.

DEDICATORIAS

Una vez terminada la obra es una práctica muy común solo felicitar al arquitecto por la grandeza de su creación y con precisa costumbre se olvida reconocer a todos los demás que contribuyeron con la realización del proyecto.

En mi caso será diferente, quiero agradecer desde lo más profundo de mi ser, a mi incondicional amigo y compañero de lucha, mi amado esposo, César Vega. Como de igual forma a Mayra y Alberto Vega, por su apoyo y ayuda a lo largo de esta carrera, y adoptarme en su familia como una hija más. Al regalo máspreciado que la vida me ha dado, mi adorada hija Ana Vega, que gracias a mi Anita lucho cada día por seguir adelante y ser una mejor persona. A mi padre Carlos Arguelles, por siempre inculcar en mí los deseos de superación, y por haberme llevado de la mano por la vida y convertirme en la mujer profesional que soy hoy.

Igual que los anteriormente mencionados se comprometieron con mi educación y realización de mi tesis, yo me comprometo por medio de la misma a siempre dar lo mejor de mi como persona y doctora demostrando mi agradecimiento de esta manera.

María del Pilar Arguelles Marrero.

A mis padres, Rafael Paniagua y Virgilia Antonia Burgos, por apoyarme en mis momentos de debilidad, por guiarme en todos mis proyectos y enseñarme a ser persona una persona de bien, agradezco infinitamente a Dios por darme el privilegio de ser su hija.

A mis amigos Michelle Ramírez, Andy Santana, Melanie Mejía, Valentina Shen Wu y Carliris Lara por ser una parte importante de vida, su confianza y amistad me impulsa todos los días.

A Yaneidi Nuñez, una de las primeras personas que conocí en mi primer cuatrimestre, quien se convirtió en mi mejor amiga, en mi punto de apoyo, quien me hizo tener los pies en la tierra en todos los momentos difíciles, a quien considero mi hermana de otra madre, eres una estrella Beibi.

A Darianny Alcántara, por ser la voz de la razón, apoyo incondicional, tu amabilidad, por tu dedicación para quien te necesita, tú gran corazón me hicieron quererte y espero que esta amistad sea para muchos años.

A María del Pilar Vega, mi compañera de tesis, por ser brillante, madura, responsable, por tus consejos acertados, por ser una maravillosa amiga, eres la mejor María del Pilar.

A Yolanda Megias, por tu bondad, tu sinceridad, tus ganas de apoyar a los demás y tú sentido de la justicia, sé que llegarás lejos.

A Gileidi Cuello Por ser graciosa, honesta, luchadora, por todos esos momentos de felicidad que me brindaste y ser la amiga más inesperada que he tenido, me alegras los días.

A Elizabeth Domínguez, aunque nos conocimos al final de la carrera, los momentos que vivimos juntas son invaluable, tu risa alegra todos los sitios en los que te encuentras. Sos una bendición en la vida de las personas nena.

A Rafael Pardo, por ser el pastor de nuestro rebaño, siempre te extrañaremos.

En esta carrera de resistencia necesitamos compañeros, que con el pasar del tiempo se convierten en amigos para toda la vida. Solo me queda atesorar los mejores momentos de nuestra carrera, de nuestra amistad. Ustedes me han inspirado y me han enseñado que hay colegas que se convierten en tu familia. Les deseo éxitos y estoy segura de que su futuro será brillante, las amo.

Sarah Elizabeth Paniagua Burgos.

RESUMEN

Introducción: Según la Sociedad Dominicana de Obstetricia y ginecología se estima un promedio de 1500 casos nuevos de cáncer de cuello uterino cada año y 600 muertes atribuidas a esta patología. Una detección precoz de lesiones de bajo grado (LIEBG) mediante la realización periódica de la citología cervical y biopsia cervical, conlleva un manejo temprano y un mejor pronóstico. La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) recomendó la observación como primera opción ante el diagnóstico de LIEBG debido a su tendencia a la remisión.

Objetivo: determinar la persistencia y progresión de neoplasia intraepitelial cervical grado I, en el Hospital de la Mujer Dominicana Julio 2018 a septiembre 2019.

Método: es un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal, para determinar la persistencia y progresión en las pacientes diagnosticadas con NIC I por el departamento de Patología de Cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana, a través de los reportes obtenidos de las biopsias realizadas en el momento de diagnóstico y en el seguimiento a los 6 meses.

Resultado: se evaluaron 111 pacientes, de estas, el 25,2 por ciento se evidencio tener lesiones persistentes de NIC I y 9,9 por ciento presentó un progreso de la lesión. El rango de edad más afectado por el NIC I fue de 40-49 años. Los antecedentes obstétricos más relevantes para la persistencia y progresión del NIC I fueron el número de gestaciones y partos. En cuanto a la menarquía en la mayoría de las pacientes estuvo entre el rango habitual (11-14 años), las pacientes menopáusicas evaluadas fueron 24,0 por ciento con tendencia a la remisión; referente a la sexarquía, fue de manera precoz (antes de los 18 años) en el 78,6 por ciento de la población en la cual persistió la lesión y de 81,9 por ciento en el grupo de progresión. El hábito tóxico más común fue el consumo de alcohol frecuente en un 79,2 por ciento.

Conclusión: la persistencia de la neoplasia intraepitelial cervical grado I en la población de estudio fue de 25,2 por ciento mientras que la progresión fue de 9,9 por ciento, teniendo en cuenta que la tasa de seguimiento fue de 94,9 por ciento, a los seis meses.

Palabras clave: NIC I, Persistencia, Progresión, VPH, Cáncer cervicouterino.

ABSTRACT

Introduction: According to the Dominican Society of Obstetrics and Gynecology, an average of 1500 new cases of cervical cancer are estimated each year and 600 deaths attributed to this pathology. An early detection of low-grade lesions (LIEBG) through periodic cervical cytology and cervical biopsy, leads to early management and a better prognosis. The American Society of Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) recommended follow-up without treatment as the first option for the diagnosis of LIEBG due to its tendency to remission.

Objective: to determine the persistence and progression of cervical intraepithelial neoplasia grade I (CIN I) in the Dominican women's hospital.

Method: it is an observational, descriptive and cross-sectional study, with the objective of determining persistence and progression in patients diagnosed with CIN I by the Department of Neck Pathology at the Dominican women's hospital., through the reports obtained of the biopsies performed at the time of diagnosis and at 6-month follow-up.

Result: 111 patients were evaluated, of these, 25.2 percent were shown to have persistent NIC I lesions and 9.9 percent presented a progress. The age range most affected by IAS I was 40-49 years. The most relevant obstetric history for the persistence and progression of IAS I was the number of gestations and deliveries. Regarding menarche in the majority of patients, it was within the usual range (11-14 years), menopausal patients evaluated were 24.0 percent with a tendency to remission; Regarding sexarchy, it was early (before the age of 18) in 78.6 percent of the population in which the injury persisted and 81.9 percent in the progression group. The most common toxic habit was frequent alcohol consumption by 79.2 percent.

Conclusion: The persistence of cervical intraepithelial neoplasia grade I in the study population was 25.2 percent, while the progression was 9.9 percent, taking into account that the follow-up rate was 94, 9 percent at six months.

Keywords: CIN I, Persistence, Progress, HPV, Cervical Cancer.

I. INTRODUCCION

El cáncer representa un gran reto para la sociedad contemporánea y cuando hablamos de cáncer en las mujeres la mayoría nos enfocamos en el cáncer de mama de manera inmediata, sin detenernos a pensar en un enemigo que afecta la salud y el estilo de vida de muchas mujeres tanto a nivel mundial como en la Republica Dominicana: el cáncer cervicouterino.¹

Cáncer cervicouterino o cáncer cervical una patología que afecta a una gran parte de la población femenina, es el cuarto cáncer más frecuente en mujeres, con un estimado de 570,000 casos nuevos en 2018. Aproximadamente 90 por ciento de las muertes ocasionadas por este ocurre en países en vía de desarrollo.²

El 80 por ciento de estos casos se encuentran en África, América Central, y América del Sur, su aparición depende de múltiples factores de riesgo prevenibles, requiriéndose por ello evidentemente aplicar políticas nacionales de salud sexual y reproductiva, con énfasis en la reducción de los factores de vulnerabilidad, comportamientos de riesgo, estímulo de los factores protectores y la atención a los grupos con necesidades específicas.¹

Su progreso suele ser silente sin síntomas ni signos relevantes en sus primeros años de evolución, por ello su diagnóstico suele ser tardío, conllevando a tratamientos radicales e invasivos, comprometiendo así la calidad de vida de las mujeres. Ya que su desarrollo suele ser lento este inicia según la comunidad médica-científica con la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) la cual se evidencia cuando se encuentran células anormales en la superficie del cuello uterino, no es cancerosa, la causa está asociada a una infección por ciertos tipos de virus papiloma humano (VPH), de transmisión sexual, que se resuelve mayormente de forma espontánea y sin consecuencias. Esta infección se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que va desde la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, según sus siglas en inglés) antes de progresar a carcinoma invasor.³

El diagnóstico precoz del CCU influye en el pronóstico, evolución, complicaciones y tratamiento; a pesar de ello existe un vacío en el conocimiento por parte del personal sanitario y de la propia usuaria lo cual ha conllevado que

inexorablemente se abandone del proceso de diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los casos. Existen distintos métodos que diferencian el enfoque dado sobre esta patología y difieren de acuerdo con los países en los que se apliquen entre los que se destacan: nivel de experiencia de los profesionales de la salud, baja cobertura de citología del cuello uterino, limitada capacidad de consultorios para la toma de citología, laboratorios de lectura dispersos sin adecuado control de calidad, entre otros.¹

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) recomendó en pacientes con diagnóstico histológico de LIEBG y colposcopia satisfactoria, el seguimiento sin tratamiento como la primera opción.⁴

I.1. Antecedentes

La prevención del cáncer de cuello uterino depende del cribado, la biopsia dirigida por colposcopia y la erradicación de las lesiones precursoras. Esta estrategia requiere de múltiples visitas que cuando no se llevan a cabo puede implicar el desarrollo de este cáncer, cuya mortalidad puede atribuirse, entre otros factores, a la falta de adherencia al seguimiento recomendado después de un resultado de prueba de cribado anormal. La falta de adherencia es un tema prioritario de salud pública y tanto los pacientes como los proveedores comparten la responsabilidad. En un estudio llevado a cabo por Lía Barrios, Eliana Retamoso y Luis Reinaldo Alvis realizado en Cartagena, Colombia durante el 2013, decidieron analizar las variables demográficas y clínicas más frecuentemente asociadas a no-adherencia a seguimiento, concluyendo que la nuliparidad y el inicio temprano de las relaciones sexuales fueron las causas más frecuentes de no seguimiento. De las mujeres ingresadas al manejo conservador, 42,5 por ciento incumplieron con las citas de seguimiento, 35 (%) nunca pudieron ser contactadas. Solo 25 por ciento pacientes acudieron a control cito-colposcópico según lo recomendado.⁵

En Guadalajara en 2013 los Dres. Jorge Pérez Casas y Luis Pérez Casas Lozoya se realiza una investigación con el propósito de valorar la eficacia de la citología convencional frente a la citología en base líquida en cuanto a su sensibilidad, especificidad y resultados como métodos de pesquizaje. Para esto se tomaron muestras dobles a cada una de las participantes del estudio. La citología en base líquida se encontraron menos casos sin exudado inflamatorio,

más con exudado moderado, y se diagnosticaron más casos de infección por virus de papiloma humano. Ahora un 94,2 por ciento de las muestras analizadas mediante citología en base líquida fueron validadas como muestras de excelente calidad mientras que un 36,5 por ciento correspondientes a la citología convencional fueron clasificadas como excelentes y 58,7 por ciento fueron clasificadas como buenas. El diagnóstico más frecuente fue: citología negativa a malignidad en 78 casos (75%) en los casos de citología líquida y 80 casos (77%) de citología convencional, en 5 estudios (4.8%) se reportó una discordancia ya que en la primera muestra fue diagnosticada como negativo, pero en la segunda resultó con LIEBG.⁶

Debido a que la realización de la prueba citología es generalmente infrecuente en mujeres menores de 25 años Fernández *et al.*, realizan un estudio que se propone evaluar la incidencia, la tendencia temporal y la evolución histológica de las lesiones intracervicales en este grupo de edad durante el periodo 2003 al 2014, en la provincia de Palmar de río en Cuba. Este estudio consto de dos etapas la primera para determinar la incidencia de las lesiones y la segunda para determinar la evolución histopatológica de las mismas. Como resultado se evidencio un incremento el número de mujeres con neoplasias intraepiteliales cervicales: tasa global de 19.3 (2003) vs 573.0/100000 mujeres (2014). La tasa promedio anual fue de 200.1 lesiones/100 000 mujeres. Se encontró asociación entre la edad de la primera relación sexual, el número de parejas sexuales y la presencia del virus del papiloma humano con la presencia de neoplasias intraepiteliales cervicales.⁷

En el 2014 un estudio realizado en Venezuela por María Gabriela Lima, Mercedes Herrera y Ivis Graterol Silva, con el objetivo de analizar las características sociodemográficas, los factores de riesgo y los síntomas de presentación en pacientes con enfermedad preinvasoras de cérvix. Encontraron que los factores predominantes fueron un inicio de vida sexual, siendo el promedio para este estudio 16 años, y las múltiples parejas sexuales. Otros factores de riesgo encontrados fueron: multiparidad, enfermedades de transmisión sexual asociada, tabaquismo y el uso de anticonceptivos orales. Los síntomas de presentación fueron inespecíficos siendo los más frecuentes prurito, ardor y flujo vaginal. Asimismo, concluyeron que la NIC inicialmente es asintomática, remite espontáneamente y puede ser detectada por citología y

colposcopia, pero existen falsos positivos y falsos negativos, requiriendo un estudio histopatológico de la biopsia cervical es necesario para diagnosticar lesión de alto grado, que son los verdaderos precursores del cáncer invasor.³

En un estudio llevado a cabo en Panamá, por Concepción *et al.* cuyo propósito fue evaluar de forma retrospectiva los resultados del tratamiento ablativo versus el tratamiento observacional, se incluyeron todas las mujeres atendidas en el Departamento de Ginecología–Clínica de Colposcopia del Hospital Santo Tomás (Panamá) para el manejo y tratamiento de LIEBG (diagnóstico confirmado por biopsia y reportado como infección por virus de papiloma humano [IVPH], NIC I/Displasia leve), desde enero 2010 hasta enero 2014; las cuales fueron reevaluadas a los 12 meses desde su captación mediante citología exfoliativa de cérvix. Después de evaluar pacientes de las cuales un 49 por ciento opto por el tratamiento y un 51 por ciento opto por un manejo observacional. Se pudo observar que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, ya que un 82 por ciento con ambos manejos presento remisión de NIC I, un 18 por ciento de las pacientes de manejo observacional presentaron persistencia en comparación con un 13 por ciento de las pacientes sometidas a tratamiento ablativo, solo un cinco por ciento de las pacientes sometidas a tratamiento ablativo presentaron una progresión.⁸

Numerosos estudios han abordado el impacto del modo de administración en la historia natural de las lesiones intraepiteliales escamosas en mujeres embarazadas, sin embargo, la literatura sigue siendo contradictoria, debido a esto se realizó un estudio en el Hospital General de Viena, Austria, entre 2010 y 2015 por Schuster *et al.*, donde analizaron los datos de 63 mujeres embarazadas con frotis cervicales anormales. La recopilación de datos incluyó datos demográficos, la vía de administración y los resultados diagnósticos de las lesiones cervicales mediante citología, colposcopia, pruebas del virus del papiloma humano (VPH), informe histológico de biopsia por punción y, si procede, biopsia de cono 63 por ciento tuvieron un parto vaginal y 37 por ciento se sometieron a cesárea. La regresión posparto de la displasia cervical se documentó en 23 por ciento mujeres que dieron a luz por vía vaginal y en 15 por ciento que tuvieron una cesárea. Entre las mujeres que dieron a luz por vía vaginal, cinco por ciento tuvieron progresión y en 35 por ciento mujeres las

lesiones persistieron después del parto. En el grupo de mujeres con cesárea, una tuvo progresión y las lesiones de 19 por ciento mujeres persistieron después del parto. Ninguna mujer tuvo progresión a enfermedad invasiva. El modo de parto no influye significativamente en la historia natural de las lesiones displásicas cervicales en mujeres embarazadas. El número de regresiones espontáneas a la citología cervical normal durante el embarazo fue similar en ambos grupos.⁹

En un estudio realizado entre 2010 y 2014 en el Hospital de la Mujer Dominicana por la Dra. Saldivar Mena, buscaba determinar la frecuencia del diagnóstico del NIC I por el departamento de patología de cérvix de dicha institución, determinó que, de 14761 pacientes referidas, solo 166 (1.2%) pacientes fueron diagnosticadas con NIC I. En cuanto a su evolución y seguimiento 43.4 por ciento presentaron una regresión de la lesión.¹⁰

Con el objetivo de determinar el comportamiento de las lesiones de bajo grado de cérvix, para obtener cuántas pacientes de las que se sometían a manejo expectante, presentan remisión espontánea, se realizó un estudio prospectivo en la Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia durante un periodo 2012-2013 por Lizardo et al. con un total de 274 pacientes diagnosticadas, el 84 por ciento continuo con el seguimiento. Un 57 por ciento presentaron remisión espontánea, un 28 por ciento, persistencia y un 15 por ciento, progresión.¹¹

La citología y la colposcopia son procedimientos indispensables para el diagnóstico de las lesiones intraepitelial cervicales De igual forma es necesario mencionar que ambos estudios son complementarios y que ninguno sustituye al otro, por lo que someterse al papanicolaou no implica que la persona no deba someterse a otro tipo de pruebas, como puede ser la colposcopia.

En 2015 las Dras. Paniagua y Mateo Soto decidieron comprobar el grado de correlación que existe entre ambas pruebas para el diagnóstico de patologías de cuello uterino, el estudio se llevó a cabo de enero a diciembre del año 2015 con las pacientes que asistían al Departamento de patología de cuello del Hospital Regional General Dr. Marcelino Vélez Santana. En este se evaluaron un total de 606 usuarias a las cuales se les tomo una muestra para citología y una colposcopia, en cuanto a sus resultados un 85 por ciento fueron sugestivas

de LIEBG por citología y un 69.2 por ciento mediante colposcopia, concluyendo que estos estudios tienen una correlación de 84.2 por ciento.¹²

I.2. Justificación

A nivel internacional como parte del abordaje diagnóstico de las lesiones intraepiteliales en cuello uterino, la tamización con la citología cérvico vaginal ha sido efectiva al posibilitar la reducción de la prevalencia y mortalidad aproximadamente en un 75 por ciento en países desarrollados. Sin embargo, a pesar de sus resultados favorables en términos del desempeño diagnóstico, sencillez y bajo costo, su impacto ha sido menor en los países en vías de desarrollo como el nuestro, debido a varios escenarios como: la mala o nula definición de la población objeto de la tamización, la aplicación inoportuna en mujeres con factores de riesgo evidentes, los problemas en la técnica de laboratorio, la inadecuada retroalimentación de los resultados a la usuaria y al médico que los solicita, las barreras socio-culturales y la falta de evaluación permanente de los programa de detección y tratamiento.¹³

Al revisar las estadísticas proporcionadas por la Sociedad Dominicana de Obstetricia y ginecología se estima un promedio de 1500 casos nuevos de cáncer de cuello uterino cada año y 600 muertes atribuidas a esta enfermedad, pero estudios de organismos internacionales, reportan que cada año en República Dominicana se diagnostican 13000 nuevos casos de cáncer. Prácticamente todos los casos (99 %) están relacionados con la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH), que es la infección viral más común del tracto reproductivo.¹⁴

Ya que el cáncer de cérvix es asintomático, no presenta ningún tipo de síntoma excepto cuando está muy avanzado que invade algunos órganos como vejiga, recto, uréteres, vagina, presentando sangrados transvaginales, problemas para evacuar, dolor lumbar bajo entre otros. Es de interés aportar datos recientes al igual que conocer las estadísticas de seguimiento a las revisiones posteriores al diagnóstico, como los resultados obtenidos mediante la simple observación de la evolución de las lesiones de bajo grado en la población.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino en el ámbito mundial es un problema de salud pública, ya ocupa el sexto lugar entre las primeras causas de muerte por cáncer en mujeres. Además de su elevada magnitud esta es una patología prevenible en el 100 por ciento de los casos si se realizara un diagnóstico precoz y oportuno, con una supervivencia a cinco años promedio de 91,5 por ciento de los casos de mujeres con cáncer localizado, reduciéndose a un 12 por ciento cuando ha presentado metástasis. Las repercusiones de esta neoplasia son variadas y alteran indudablemente múltiples campos como son: las de orden psicológico, familiar, laboral y económico, entre otros.¹⁵

La edad y las relaciones sexuales promiscuas son factores de riesgo para la displasia cervical, explicándose tal aseveración debido a que las mujeres jóvenes tienen una zona transicional inmadura y extensa, y de ellas el rango de edad de mayor predisposición para evidenciarse estas lesiones intraepiteliales de alto grado fluctúan entre 20-50 años. Además, la falta de una implementación adecuada de programas de tamizajes tempranos enfocados tanto a la promoción de la salud como a una detección y tratamiento tempranos no mejora el panorama.¹⁶

La pregunta que orientaron el estudio se plantea a continuación:

¿Cuál es la persistencia y progresión de neoplasia intraepitelial cervical grado I, en el Hospital de la Mujer Dominicana Julio 2018-agosto 2019?

III. OBJETIVOS

III.1. General

1. Determinar la persistencia y progresión de neoplasia intraepitelial cervical grado I, en el Hospital de la Mujer Dominicana Julio, 2018-agosto, 2019.

III.2. Específicos

1. Determinar la evolución del NIC I según la edad.
2. Describir la relación entre los antecedentes obstétricos con la evolución del NIC I.
3. Describir la relación entre los antecedentes ginecológicos como la menarquia, sexarquía y menopausia con la evolución del NIC I.
4. Determinar la influencia de hábitos tóxicos como el tabaco y el consumo de alcohol frecuente.
5. Describir la relación entre el número de parejas sexuales con la evolución del NIC I.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Neoplasia intraepitelial cervical grado I

Las enfermedades preinvasivas del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a carcinoma invasor.¹⁷

Según la comunidad médica-científica la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), entre la cual se encuentra el NIC I, se evidencia cuando se encuentran células anormales en la superficie del cuello uterino, no es cancerosa, la causa está asociada a una infección por ciertos tipos de virus papiloma humano (VPH), de transmisión sexual, que se resuelve mayormente de forma espontánea y sin consecuencias.³

IV.1.1. Historia.

Leopold Koss, en la tercera edición de su obra Base de Diagnostico, Citología e Histología señala que la citología es el arte y la ciencia de la interpretación de las células del cuerpo humano, sean de descamación exfoliadas de las superficies epiteliales o bien obtenidas de los diferentes tejidos por procedimientos diversos.

La historia de la citología, a nuestro entender, está íntimamente relacionada con la aparición de dos grandes creaciones, el microscopio y la definición del concepto de célula.

Fueron Hans y Zacharías Janssen quienes construyeron, en Middleburg, Holanda, el primer microscopio compuesto, al montar dos lentes en un tubo, una bicóncava para el ocular y otra biconvexa para el objetivo; fue ésta una adaptación del telescopio de Galileo.

El conocimiento sobre el microscopio se difundió rápidamente por el mundo y así, por ejemplo, Marcelo Malpighi, en 1660, lo usó para ver los capilares. Hertel, en 1717, inventó el espejo de iluminación del microscopio.

Robert Hooke, en 1665, introdujo el término cells en su obra Micrografía, pero sin el concepto adecuado y Felipe Fontana en un dibujo, en 1780, mencionó la existencia del núcleo dentro de las células.

En 1839, Theodor Friedrich Schwann inicia la teoría celular, con su obra Investigaciones microscópicas sobre la coincidencia de los animales y las plantas en la estructura y crecimiento, y Jan Evangelist Purkinje, en 1840, propuso el nombre de protoplasma, exceptuando el núcleo. El término de citoplasma usado actualmente se debe a Albert von Kolliker, quien además demostró que el óvulo y el espermatozoide son células, Max Schultze, en 1861, definió a la célula como un protoplasma dotado de las propiedades de la vida, en la que existe el núcleo.

Se considera al fisiólogo alemán Johannes Muller como el verdadero iniciador de la citología clínica, publicando en 1838 su monografía sobre la naturaleza y las características del cáncer. Señaló que, en el cáncer, las células estaban libres y separadas unas de otras; así mismo diferenció los carcinomas de los sarcomas.

Julius Vogel, en 1843, fue el primero en hacer diagnóstico por medio de lo que se conocería un siglo después como citología exfoliativa; tomando muestras de un tumor ulcerado de mama observó la presencia de células diferentes al pus y los glóbulos rojos.

Alfred Donné, en 1849, describió por primera vez la presencia de tricomonas en secreción vaginal. Bennet fue el primero en examinar el líquido ascítico de una mujer con cáncer de ovario.

Donalson, en 1853, realizó una de las primeras comunicaciones en la literatura sobre observaciones citológicas, al describir la presencia de células atípicas en líquidos tumorales

Rudolf Virchow, en 1855, trasladó la teoría celular al campo de la patología, con su frase célebre *omnis cellula e cellula*, defendiendo su teoría de que toda enfermedad expresa en definitiva una disfunción celular.

En la línea del estudio del cuello uterino, Hans Hinselmann, en 1925, en Alemania, inventa el colposcopio y Schiller, en 1933, introdujo la prueba de lugol en el examen del cérvix uterino.

George Papanicolaou, realizó investigaciones en la Universidad de Cornell de Nueva York, utilizando el frotis vaginal para estudiar la fisiología del ciclo menstrual en animales. Posteriormente haría estos estudios en mujeres, publicando en 1933 *The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears*. En 1925, Papanicolaou inicia el estudio de la citología

hormonal, al descubrir las células naviculares en la gestante.

Por otra parte, Hans Peter Hinselmann (1884-1959), profesor de ginecología de la Universidad de Bonn, Alemania, publicó en 1930 un capítulo sobre la etiología, los síntomas y el diagnóstico del cáncer uterino, en la tercera edición del libro *Handbook and Gynecology*; sin embargo, no quedó satisfecho con los métodos de palpación e inspección visual para realizar el diagnóstico del cáncer cervical y deseaba poder analizar imágenes ampliadas del cérvix con una visión binocular y tridimensional. Esto lo llevó a la construcción del colposcopio, el cual usó por primera vez en diciembre de 1924; el desarrollo y la utilidad del colposcopio como tal lo publicó al año siguiente. Sus esfuerzos continuaron para mejorar las imágenes obtenidas; se propuso eliminar el moco cervical para obtener un mejor campo visual, por lo que experimentó con varios agentes químicos, hasta que describió el efecto del ácido acético sobre áreas anormales del cuello uterino debido al efecto sobre las proteínas celulares, a lo que llamó «prueba del ácido acético».

En 1935 Hinselmann describió que la transición de una lesión preinvasiva a una invasiva era de aproximadamente 10 a 15 años.

De manera paralela, Walter Schiller (1887-1960) desarrolló en 1928 la prueba de lugol, posteriormente conocida como prueba de Schiller, la cual incluyó desde 1933 como parte del examen cervical y fue incorporada también por Hinselmann. Además, Schiller mejoró la técnica de raspado con ayuda de curetas afiladas para obtener muestras a partir de áreas sospechosas colposcópicamente, permitiendo el análisis histológico, por lo que puede ser considerado el precursor de la prueba de PAP.

Papanicolaou continúa sus investigaciones, en colaboración con Herbert Traut y, en 1941, publica en la *Revista Americana de Ginecología y Obstetricia* la identificación de células cancerosas del cuello uterino y del endometrio en extendidos vaginales de pacientes que no tenían sospecha de cáncer y, en 1943, publica su monografía *Diagnóstico del cáncer uterino por el extendido vaginal*, que produjo gran impacto. Sus hallazgos fueron luego corroborados por numerosos investigadores, dándose el nombre de Papanicolaou a este examen.

El gran mérito de George Papanicolaou y su escuela fue haber sistematizado una técnica de diagnóstico con métodos de toma de muestra, fijación en fresco,

tinción y nomenclatura de los diferentes tipos de alteración citológica relacionadas con el cáncer cervicouterino (Citología tipo I, II, III, IV y V), dando así comienzo a la citología clínica moderna.

Posteriormente siguieron eventos y descubrimientos muy importantes, como las de Ernest Ayre que, en 1947, en Canadá, inventa una espátula de madera para la toma de muestra del cuello uterino y, en 1949, en la Revista Americana de Ginecología y Obstetricia, hace la primera descripción e ilustración de lo que actualmente conocemos como coilocito. Pero, fue Leopold Koss, en 1956, quien le dio el nombre de coilocito a dicha célula y Alexander Meissels, en 1970, afirmó que esta célula es patognomónica de la infección por HPV. Naib, en 1961, describe células con inclusiones intranucleares, que posteriormente serían conocidas como causadas por virus herpes tipo II.

Otro aspecto importante que considerar es la evolución de la terminología del reporte citológico del cáncer uterino, que ha presentado variación en estas últimas décadas; así James Reagan, en 1958, introduce el término de displasias, discriminándola en leve, moderada y severa y Richard, en 1967, propone el término de NIC (neoplasia escamosa intraepitelial), igualando el NIC I para la displasia leve, NIC II para la displasia moderada y NIC III para la displasia severa y el carcinoma in situ.

En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer de EU de A, en Bethesda, patrocina un Seminario Taller, a fin de proveer una terminología uniforme o estandarizada, la cual es llamada Sistema Bethesda, en la que se introduce una nueva denominación, la lesión escamosa intraepitelial (LEI), diferenciándola en LEI de grado bajo y grado alto. Posteriormente, en 1991 y mayo de 2001, se realizó sendas reuniones para evaluar el impacto de dicho Sistema en la práctica clínica.¹⁸

IV.1.2. Embriología del sistema reproductor femenino.

Genitales Externos: Se originan en la eminencia genital que posteriormente se convierte en el tubérculo genital. Este último se transforma en el glande y cuerpo del clítoris cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro 4.5 cm.

La parte interna del seno urogenital con relación a los pliegues uretrales profundiza y forma el vestíbulo. Los pliegues uretrales gradualmente formaran los labios menores.

Genitales Internos: El sistema reproductor femenino deriva originalmente del engrosamiento de la pared posterior de la cavidad embrionaria. A finales del segundo mes aparecen los conductos mullerianos derivados del epitelio celómico (mesotelio). Estos terminan en el seno urogenital primitivo, donde se fusionan, formando el tubérculo o eminencia mulleriana.

Estas estructuras primordiales formaran las Trompas de Falopio, el útero y la parte adyacente de la vagina. El seno urogenital formara la porción inferior de la vagina y el vestíbulo.

La imperfección en la fusión de los conductos mullerianos es relevante tanto para las anomalías de esta región como en la histogénesis de varios tumores.¹⁹

IV.1.3. Anatomía del sistema reproductor femenino.

1) Genitales Externos.

a) Vulva o genitales externos femeninos: Se designa con el nombre de vulva al conjunto de órganos genitales externos de la mujer. La vulva está ocupada en su parte central por una depresión media en cuyo fondo se abren la uretra y la vagina, está limitada a cada lado por dos anchos repliegues cutáneos yuxtapuestos: el labio mayor de la vulva lateralmente y el labio menor de la vulva medialmente.

b) Labios mayores de la vulva: Los labios mayores de la vulva son dos grandes repliegues cutáneos, alargados de anterior a posterior y aplanados de lateral a medial, que miden aproximadamente 8 cm de longitud y 1.5 cm de altura.

c) Labios menores de la vulva: Los labios menores de la vulva (ninfas) son dos pliegues cutáneos de apariencia mucosa situados medialmente a los labios mayores de la vulva. Miden por término medio 3 cm de longitud y uno o uno punto 5 cm de altura. Su espesor aumenta desde su borde libre hacia el borde adherente, donde alcanza 0.5 cm.

d) Monte del pubis: El monte del pubis (monte de Venus) es una eminencia media y ancha, situada anteriormente de la vulva. Esta eminencia tiene continuidad posterior e inferiormente con los labios mayores de la vulva, mientras que superiormente se pierde en la parte inferior de la pared abdominal. Esta bordeada a cada lado por el pliegue de la ingle.

e) Clítoris: El clítoris es un órgano eréctil formado por los cuerpos cavernosos del clítoris y sus envolturas.

f) Bulbos del vestíbulo: Se denominan bulbos del vestíbulo dos órganos eréctiles anexos a la vulva situados a ambos lados de los orificios vaginal y externo de la Ureta.

g) Glándulas vestibulares mayores: Las glándulas vestibulares mayores (de Bartolino) están situadas lateralmente a la mitad posterior del orificio vaginal.

h) Vestíbulo de la vagina: El vestíbulo de la vagina es la depresión vulvar limitada: lateralmente por la cara medial de los labios menores de la vulva, anteriormente por el clítoris y posteriormente por el frenillo de los labios de la vulva.²⁰

2) Genitales Internos

a) Útero: El cérvix o cuello uterino presenta una porción supra vaginal (dos tercios) y una porción intravaginal (un tercio) denominada hocico de tenca, que muestra en su superficie el orificio cervical externo con un labio anterior y otro posterior. Este orificio constituye un extremo del conducto del cuello uterino, abierto por el otro lado en la cavidad uterina. Está formado por tres capas: el endometrio, que es la capa mucosa interna, el miometrio, que es la capa de músculo liso y el perimetrio o cubierta peritoneal que se refleja a nivel del istmo para cubrir la cara superior de la vejiga, formando el espacio útero vesical y por la pared posterior recubre el cuerpo uterino y la porción superior del cérvix extendiéndose hasta el recto, formando el espacio recto uterino o fondo de saco de Douglas.

b) Trompas Uterina o de Falopio: Las trompas de Falopio, de unos 12 cm de longitud, comunican las cavidades uterina y peritoneal. Están situadas en el borde superior libre del ligamento ancho (mesosálpinx), entre los ligamentos redondo y útero ovárico. Podemos dividir las trompas en tres zonas: la porción intersticial de \approx un cm, que es la que se introduce en los cuernos uterinos y se abre en la cavidad, la porción ístmica, de dos a cuatro cm y la porción ampular, que es la zona más gruesa que termina en forma de embudo en las fimbrias denominándose pabellón y constituyendo la zona de contacto entre trompa y

ovario.

c) Ovario: Órgano bilateral situado cada uno en la fosa ovárica, en el ángulo formado por la bifurcación de la arteria iliaca primitiva. El polo superior del ovario está en contacto con la trompa mientras que el polo inferior está orientado hacia el útero y fijado a él por el ligamento útero ovárico. Por su borde anterior se encuentra unido a la hoja posterosuperior del ligamento ancho por el meso del ovario que es por donde llega la inervación y vascularización ovárica.

d) Vagina: Conducto músculo membranoso situado entre la vejiga y el recto con una longitud media de 10-12cm. Atraviesa el suelo pélvico y acaba abriéndose en el vestíbulo entre los labios menores. Alrededor de la porción intravaginal del cuello uterino se forman los fondos de saco de la vagina constituidos por un fondo de saco posterior, más profundo, otro anterior, y dos laterales. La pared posterior de la vagina es más larga, unos 11 cm, mientras que la anterior mide unos ocho cm.¹⁷

IV.1.4. Histología del cérvix.

1) Epitelio escamoso:

El cuello uterino está recubierto por el epitelio escamoso estratificado y por el epitelio cilíndrico. Estos dos tipos de epitelio confluyen en la unión escamoso-cilíndrica. El ectocérvix está recubierto en gran parte por el epitelio escamoso estratificado no queratinizante. Las células basales se dividen y se diferencian para formar las capas celulares parabasales intermedias y superficiales, pero después de la menopausia, las células del epitelio escamoso no maduran más allá de la capa parabasal y no se acumulan en capas múltiples de células superficiales e intermedias. En consecuencia, el epitelio escamoso se vuelve delgado y atrófico.

2) Epitelio cilíndrico:

El epitelio cilíndrico, a veces denominado epitelio mucíparo o glandular, cubre el conducto endocervical y en su límite superior se fusiona con el epitelio endometrial en el cuerpo del útero y en su límite inferior se fusiona con el epitelio escamoso en la unión escamoso cilíndrica.

3) Unión escamoso cilíndrica:

La unión escamoso-cilíndrica se presenta como una línea estrecha. Su ubicación, con relación al orificio cervical externo, varía según factores como la edad, el momento del ciclo hormonal, los traumatismos del parto y algunas condiciones fisiológicas como el embarazo. Durante la niñez y la peri menarquia, la unión escamoso-cilíndrica se encuentra en el orificio cervical externo, o muy cerca de él.

Tras la pubertad y durante el período reproductivo, los órganos genitales femeninos crecen por influencia estrogénica. El cuello uterino se agranda y el conducto cervical se alarga. Esto conlleva a la eversión del epitelio cilíndrico hacia el ectocérnix sobre todo en los labios anteriores y posteriores del cérvix. Así, la unión escamoso-cilíndrica está ubicada en el ectocérnix, muy lejos del orificio externo durante todo el período de reproducción y el embarazo.

A partir del período peri menopáusico y después del inicio de la menopausia, el cuello uterino va reduciéndose por la falta de estrógeno, con lo cual se acelera el movimiento de la unión escamoso-cilíndrica por el conducto endocervical hacia el orificio externo. En las mujeres posmenopáusicas, la unión escamoso-cilíndrica se sitúa en el conducto endocervical con lo cual suele no poderse visualizar a la inspección visual.¹⁸

IV.1.5. Definición de la NIC.

El término neoplasia intraepitelial denota las lesiones del epitelio escamoso o pavimentoso de la porción inferior del aparato genital femenino, que según los expertos son precursoras del cáncer invasor. Presentan una gran diversidad que va desde cambios levemente displásicos en el citoplasma y núcleo hasta los de la displasia profunda. En el caso de NIC (neoplasia intraepitelial cervicouterina), se conocen como displasia leve o NIC I a las células anormales confinadas al tercio inferior del epitelio escamoso.

Los cambios histológicos de la infección por virus de papiloma humano y NIC I son semejantes y prácticamente no es posible diferenciarlos con certeza, razón por la cual se les señala con una expresión más general como lesiones intraepiteliales escamosas de baja malignidad (LSIL). La expresión LSIL no puede utilizarse como sinónimo de diagnóstico citológico o histológico porque

se les observa con muy diversos tipos de virus de papiloma y por lo común es sinónimo de una evolución clínica benigna.¹⁹

IV.1.6. Clasificación de la NIC.

La clasificación de las lesiones precursoras cervicales ha cambiado con el tiempo, y los términos de los distintos sistemas de clasificación se usan indistintamente en la actualidad. Por este motivo es necesario repasar brevemente la terminología. El primer sistema de clasificación agrupaba las lesiones en displasia leve en un extremo y displasia grave/carcinoma in situ en el otro. Este fue seguido por la clasificación de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), que denominaba a la displasia leve NIC I, a la moderada, NIC II, y a la grave, NIC III. Como la decisión respecto al tratamiento de las pacientes es dicotómica (observación o tratamiento quirúrgico), el sistema de clasificación de tres niveles se ha simplificado recientemente en otro de solo dos; la NIC I y la atipia coilocítica se han renombrado lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), y la NIC II y la NIC III se han combinado en una sola categoría denominada lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL). Las LSIL se asocian a una infección por VPH productiva. En ellas se encuentra un nivel elevado de replicación vírica y solo alteraciones leves en el crecimiento de las células anfitrión. Las LSIL no progresan directamente a carcinoma invasivo; en realidad, la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente y solo un pequeño porcentaje de ellos progresan a HSIL. Por estos motivos, las LSIL no se tratan como lesiones premalignas. En las HSIL, sin embargo, el VPH provoca una falta de regulación progresiva del ciclo celular, que se traduce en proliferación epitelial, reducción o detención de la maduración epitelial y menor tasa de replicación vírica que en las LSIL. Las alteraciones del ciclo celular en las HSIL pueden llegar a ser irreversibles y causar un fenotipo maligno plenamente transformado y, por este motivo, todas las HSIL son consideradas de alto riesgo de progresión a carcinoma. Las LSIL son 10 veces más frecuentes que las HSIL.

El diagnóstico de SIL se basa en la identificación de atipia nuclear caracterizada por aumento de tamaño del núcleo, hiper cromasia (tinción oscura), gránulos de cromatina groseros, y variación del tamaño y de la forma del núcleo. Las alteraciones nucleares se acompañan a menudo de «halos»

citoplásmicos. A nivel ultraestructural, estos «halos» son vacuolas perinucleares, un cambio citopático creado en parte por una proteína codificada por el VPH llamada E5 que se sitúa en las membranas del retículo endoplásmico. Las alteraciones nucleares con un halo perinuclear asociado se denominan atipia coilocítica. La clasificación de la SIL en escasa o gran malignidad se basa en la expansión de la capa de células inmaduras desde su posición basal normal. Si las células escamosas inmaduras están confinadas al tercio inferior del epitelio, la lesión se clasifica como LSIL; si se afectan los dos tercios superiores del espesor del epitelio, serán HSIL. (Ver cuadro 1)

Cuadro 1. Sistemas de clasificación de las lesiones precursoras cervicales escamosas.

Displasia/carcinoma en situ	Neoplasia Intraepitelial cervical	Lesión escamosa intraepitelial (SIL), clasificación actual. d
Displasia leve	NIC I/ atipia coilocítica	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	NIC II	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia grave	NIC III	SIL de alto grado (HSIL)

Fuente: patología estructural y funcional de Robbins y Cotran 9va edición, capítulo 22, página 1020.

Más del 80 por ciento de las LSIL y el 100 por ciento de las HSIL se asocian a los VPH de alto riesgo; el VPH-16 es el subtipo más frecuente en ambas categorías.²¹

IV.1.7. Fisiopatología

El volumen del cuello uterino altera completamente la vida de una mujer en respuesta a la estimulación hormonal. Una mayor secreción de estrógenos, especialmente en la pubertad y en el primer embarazo, provoca un aumento del volumen cervical y una eversión del epitelio columnar endocervical a una posición ectocervical. Esta eversión del epitelio columnar sobre el ectocérvix se denomina ectropión. Frecuentemente, el ectropión se denomina erróneamente

como erosión. El aumento de estrógenos en la pubertad permite la colonización por *Lactobacillus* de la flora normal de la vagina. Estos microorganismos producen ácido láctico, lo que reduce el pH vaginal a 4 o menos.

En los años posteriores a la pubertad, el epitelio columnar endocervical evertido queda expuesto a la acidez del entorno vaginal. Los daños que produce la acidez vaginal al epitelio columnar evertido provocan la proliferación de células de reserva del estroma subyacentes al epitelio columnar. Esto desemboca en la sustitución del epitelio columnar por un epitelio inmaduro, indiferenciado, estratificado, escamoso y metaplásico. A continuación, la metaplasia escamosa inmadura experimenta un proceso de maduración que produce un epitelio maduro, estratificado, escamoso y metaplásico, difícil de distinguir del epitelio escamoso original.

La unión lineal original entre el epitelio escamoso y el columnar se sustituye por una zona de metaplasia escamosa de distintos grados de maduración. En el margen superior o cefálico de esta zona hay una demarcación bien definida entre el epitelio, que aparece morfológicamente escamoso, y el epitelio veloso, de aspecto colposcópico columnar. Esta unión colposcópica se denomina nueva unión escamocolumnar. La zona de transformación se define como el área situada entre la unión escamocolumnar original y la nueva unión escamocolumnar colposcópica. La neoplasia cervical se origina casi invariablemente en la zona de transformación. La infección persistente por el VPH causa cáncer principalmente en la zona de transformación.

La NIC aparece con más probabilidad, durante la menarquia o después del embarazo, cuando la metaplasia es más activa. Después de la menopausia, la metaplasia es menos activa y las mujeres tienen menos riesgo a desarrollar una NIC.

La neoplasia cervical puede entenderse como el resultado de la interacción entre una «semilla», es decir, los tipos de alto riesgo de VPH, y un «suelo», esto es, el epitelio metaplásico inmaduro de la zona de transformación cervical. La exposición a tipos específicos de VPH de alto riesgo, en presencia de actividad de cofactores, podría desviar el proceso metaplásico a la vía neoplásica. La expresión de la enfermedad comienza en la nueva unión escamocolumnar. La anomalía producida inicialmente suele ser una lesión cervical de bajo grado. Estas lesiones representan una combinación heteróloga

de verdaderos precursores del cáncer e infecciones por el VPH benignas. La etapa más crítica en la carcinogénica cervical no es la infección por el VPH, sino la progresión a NIC III. La infección por el VPH por sí sola es necesaria, pero no es suficiente para inducir el carcinoma en un anfitrión inmunocompetente. La infección por el VPH con tipos virales oncógenos es mucho más frecuente que la neoplasia cervical, lo que indica la necesidad de cofactores en el proceso de carcinogénica cervical.²²

IV.1.8. Factores de riesgo.

Factores vinculados a la transmisión sexual: Desde hace varios años, la infección por varios agentes transmisores de enfermedades sexuales ha sido estudiada, incluyendo el HPV, *Chlamydia trachomatis*, el virus herpes simple 2 (HSV-2), *Trichomona vaginalis*, citomegalovirus, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros.²³

IV.1.8.1. Infecciones vaginales

a. *Chlamydia trachomatis*: Según Prozialeck, *Chlamydia trachomatis* causa la ruptura del complejo N-cadherin/betacatenin ya que el organismo puede secuestrar betacatenin sin la inclusión de la *Chlamydia*, lo que representa un importante mecanismo mediante el cual esta altera la función celular del epitelio.

b. Herpes simple 2: El herpes simple 2 fue el foco de un gran estudio durante las décadas de 1960 y 1970, donde se comprobó en estudios serológicos que mostraron una alta prevalencia de anticuerpos HSV-2 entre mujeres con neoplasia cervical comparados con controles. Se ha tratado de explicar esta acción por un efecto del sinergismo entre el HSV-2 y el HPV. Una interacción estadística significativa entre los virus HSV-2 y el HPV 16/18 fue detectada por Hildesheim y colaboradores; Baldauf y colaboradores; sin embargo, estudios posteriores, evidencian algunos conflictos con esos planteamientos, de algunos autores, que este virus actúa como un cofactor en el desarrollo del cáncer de cérvix.

c. Citomegalovirus: El citomegalovirus también ha sido valorado como posible agente causal; sin embargo, estudios realizados han fallado al demostrar su implicación etiológica en el cáncer de cérvix. Tampoco hay

evidencia concreta de que otras infecciones genitales como las tricomonas vaginalis, el virus de Epstein Bar, el virus de la hepatitis B o C, Neisseria gonorrhoeae, Gardenella vaginalis y Treponema pallidum estén involucradas como factores o cofactores etiológicos en el cáncer de cérvix.

d. Virus de la inmunodeficiencia humana: Numerosos estudios han demostrado la asociación del VIH-1 y el cáncer de cérvix. La División del HIV-SIDA, del Centro de Control y Prevención de Atlanta, en un estudio sobre 925 pacientes portadoras del VIH-1, sugiere que este virus aumenta el riesgo de desarrollar un carcinoma y debe realizarse un seguimiento estrecho. Mujeres portadoras del virus de inmunodeficiencia adquirida VIH, presentan una serie de anormalidades epiteliales como las siguientes: lesiones grandes, altos grados de las lesiones y cifras de recurrencias elevadas, comparadas con aquellas mujeres que no son portadoras del VIH. También esas mujeres que están infectadas por el VIH tienen una mayor prevalencia y persistencia del HPV que aquellas que no tienen el virus de la inmunodeficiencia adquirida. Mandelblatt y colaboradores concluyen que el VIH es un cofactor en la asociación entre el VIH y el cáncer de cérvix y que esa asociación varía con el nivel de la función inmune.

e. Papilomavirus humano: El HPV es un problema público de salud, tanto por ser una enfermedad de transmisión sexual, como un factor en la patogénesis de varias localizaciones de cáncer. El estudio y las investigaciones de las manifestaciones clínicas, epidemiológicas y virológicas son fundamentales para comprender el proceso de la displasia y neoplasia del cérvix uterino. Esas investigaciones y estudios tienen su punto de partida en la prueba de Papanicolau o citología vaginal para descartar la presencia de este virus o las lesiones que producen. Es importante señalar que la prueba de Papanicolau es una herramienta de pesquizaje, pero no una herramienta de diagnóstico. Más allá de los estudios debe de identificarse la naturaleza actual de las anormalidades encontradas, para poderlas clasificar y actuar en correspondencia con los hallazgos.

Desde que Charlewood y Shippel descubrieron la transformación maligna del condiloma acuminado en el año 1953, múltiples investigadores han realizado investigaciones para demostrar la relación etiológica entre los virus y el cáncer de cérvix. Fue Zur Hausen al finalizar la década de los años 70 publicó un

trabajo relacionando la asociación entre el papilomavirus y el cáncer de cérvix. En 1981, Kaufman y colaboradores, observaron proteínas no estructurales inducidas por el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) y también suero con anticuerpos IgG frente al HSV-2 en nueve de diez pacientes con lesiones premaligna.

Trabajos bioquímicos realizados por varios laboratorios han quitado el velo a los mecanismos potenciales, mediante los cuales la infección por HPV puede producir una transformación neoplásica. Estudios con cultivos de queratinocitos donde se ha reproducido la neoplasia relacionada con el HPV han puesto esta información en una perspectiva morfológica. Se han clasificado más de 100 subtipos de HPV, y de esos, más de 30 están asociados al cáncer. En un estudio colectivo en 22 países, el HPV fue detectado en 93 por ciento y analizados por el método de la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También el DNA del HPV ha sido detectado por el método de PCR en 94 por ciento en mujeres con lesiones preinvasivas (neoplasia intraepitelial del cérvix (NIC) y 46 por ciento en mujeres con citologías normales. Los subtipos de papilomavirus se han clasificado como bajo, intermedio y alto grado de riesgo. En un estudio realizado por Schneider y Koutsky encontraron, en 77 por ciento de los casos, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, o sea, NIC II y NIC III y 84 por ciento de lesiones invasivas.

En los casos estudiados por Bosch y colaboradores, los subtipos de Papilomavirus 16, 18, 31 y 45 fueron detectados en aproximadamente 80 por ciento de los casos. El subtipo 16 fue el más prevaleciente en 50 por ciento aproximado en lesiones intraepiteliales de alto grado y en lesiones invasivas y también el más frecuente en citologías normales. El alto riesgo ha sido asociado con los subtipos específicos de HPV siguientes: 16, 18, 31, 33, y 45 y ese riesgo es mayor cuando concomitan varios subtipos de virus HPV. Un aumento del riesgo de ser portadora de una lesión de alto grado ha sido reportado en mujeres que en cualquier momento de su vida se les ha detectado una citología positiva de HPV de cualquier subtipo. Las técnicas moleculares para la identificación del ADN del HPV son altamente sensibles y específicas. Algunos estudios epidemiológicos demuestran convincentemente que el factor de mayor riesgo para el desarrollo de carcinomas preinvasores o invasores del cérvix es la infección del HPV, que sobrepasa en gran manera otros factores de riesgo,

conocidos, tales como alta paridad, el alto número de compañeros sexuales, la primera relación sexual con el coito a una edad temprana, el estado socioeconómico bajo y una historia como fumadora.

Un estudio entre 642 de estas mujeres, encontró que 83 por ciento tuvo uno o más tipos de HPV cuando especímenes citológicos cervicales fueron probados mediante una técnica sensitiva (captura híbrida). Los autores del estudio y del editorial que le acompaña, concluyen que el uso de la prueba ADN-HPV en este entorno no añade ninguna información adicional que justifique el costo. El hecho de que si la prueba ADN-HPV resultara útil en pacientes con células escamosas atípicas de importancia no determinada, está bajo estudio por el mismo grupo. Las pacientes con citología anormal de alto riesgo deben ser evaluadas exhaustivamente mediante colposcopia y biopsia. Otros estudios muestran que las pacientes con citología de bajo riesgo y con infección de HPV de alto riesgo con tipos 16, 18, y 31 tienen más probabilidades de tener NIC o histopatología microinvasora al realizarse la biopsia.

IV.1.8.2. Antecedentes obstétricos.

La mayor paridad en mujeres portadoras del virus HPV, aumenta el riesgo de cáncer escamoso del cérvix. Una disminución del cáncer cervical puede estar en relación con la disminución de la paridad en países desarrollados. Muñoz y colaboradores encontraron un doble riesgo de NIC III asociado a una paridad alta en mujeres de Colombia, pero no en mujeres de España (más de seis embarazos).

IV.1.8.3. Anticonceptivos hormonales orales.

Su uso durante un tiempo prolongado puede ser un cofactor que aumente el riesgo del cáncer de cérvix, sobre todo en mujeres portadoras del HPV en una proporción de cuatro a uno, comparadas con mujeres que no están infectadas con el virus HPV. Sin embargo, el uso de anticonceptivos orales asociados al cáncer de cérvix no está completamente definido porque esos estudios no han mostrado una asociación entre esa neoplasia y los diferentes métodos de los estudios, al exponer la asociación entre el uso de anticonceptivos hormonales y la infección por el HPV.

Moreno y colaboradores de la Agencia Internacional para la Investigación del

Cáncer, en un estudio comparativo, encontraron que el uso prolongado de anticonceptivos orales puede ser un factor que aumenta el riesgo del cáncer de cérvix uterino. Sawaya y colaboradores concluyen en su estudio que ninguna mujer debe tomar anticonceptivos sin antes realizarse un examen ginecológico, incluyendo una citología.

IV.1.8.4. Dietilestilbestrol.

En relación con la asociación de hormonas y el cáncer de cérvix, el contacto del feto con el dietilestilbestrol (DEEB), ingerido por la madre durante su embarazo, es un factor de riesgo pues se han descrito muchos casos de adenocarcinoma de células claras.

IV.1.8.5. Sexarquía

Es la edad a la que se mantiene la primera relación sexual. Aunque no todos los estudios concuerdan en sus resultados, algunos encuentran que aquellos individuos con VPH positivo presentan una edad menor de inicio en las relaciones sexuales que los individuos con VPH negativo. Esto puede explicarse teniendo en cuenta que la sexarquía precoz se asocia habitualmente con otro tipo de conductas que a su vez predisponen a la infección VPH como pueden ser un mayor número de parejas sexuales y el mantener relaciones sexuales sin métodos de protección. Se estima que una sexarquía antes de los 18 años duplica el riesgo de infección VPH con respecto a edades más tardías, por encima de 21 años.²⁴

Las relaciones sexuales precoces, desde el punto de vista epidemiológico y estadístico, han tenido alguna variación desde que se comenzó a valorar ese factor de riesgo, dado que mientras unos afirman que la edad de las primeras relaciones sexuales sí tienen una asociación con el cáncer de cérvix, otros no encontraron ninguna asociación con este tipo de neoplasia, si bien existe un hecho anatómico normal en las adolescentes que lleva a plantear una hipótesis muy documentada que es la siguiente: el período de metaplasia escamosa, que existe en el cuello uterino de las adolescentes, es el momento más crítico para el riesgo potencial de la transformación celular y para el desarrollo de la neoplasia cervical. Se ha demostrado que, en ese período, las células

metaplásicas jóvenes presentan propiedades fagocíticas cerca de la unión escamocolumnar. En consecuencia, las mujeres que inician la actividad sexual a edad temprana, cuando el proceso metaplásico es más activo, presentarían una mayor probabilidad de introducir el virus en sus células metaplásicas y activarían la transformación de esas células.²²

Diversos estudios expresan que la mayoría de las mujeres que comenzaron las relaciones sexuales a los 16 ± un año y tuvieron tres o más parejas sexuales, junto con tabaquismo, presentaron lesión de alto grado de malignidad. Massad encontró que una mujer joven con antecedente de más de cinco parejas sexuales fue un predictor significativo de diagnóstico de NIC II y III.²³

IV.1.8.6. Edad

En Estados Unidos, la mediana de edad en que se diagnostica el cáncer cervicouterino es de 48 años, aproximadamente 10 años después de que lo hacen NIC. Existe mayor posibilidad de que una infección por HPV en mujeres ancianas sea persistente y no transitoria. La ancianidad también permite la acumulación de mutaciones que pueden culminar en la transformación celular maligna. Como aspecto adicional, las menores necesidades de atención prenatal y anticonceptiva, hacen que sea menos frecuente el acceso de las ancianas a programas de prevención de cáncer cervicouterino.¹⁹

IV.1.8.7. Circuncisión.

Es clásico el estudio realizado en mujeres de Israel por varios autores, por la baja incidencia del cáncer de cérvix en mujeres judías y lo relacionan con la circuncisión que les realizan a todos los varones. De eso se desprende que el esmegma de los hombres no circuncidados puede ser un cofactor o un reservorio del HPV.

IV.1.8.8. Número de embarazos.

El número de embarazos es otro factor de riesgo que ha sido estudiado y no existe duda que el mayor número de embarazos o abortos corre paralelo con el aumento de la incidencia del cáncer de cérvix.

IV.1.8.9. Numero de compañeros sexuales.

El mayor número de compañeros sexuales aumenta el riesgo del cáncer de cérvix por la posibilidad de una mayor contaminación con el HPV, transmitido por algunos de ellos durante el traumatismo del acto sexual. Por igual razón, existe el riesgo de que dicho compañero haya tenido, anteriormente, contacto sexual con varias mujeres.²²

IV.1.8.10. Cofactores.

IV.1.8.10.1. Tabaco.

Se ha señalado al tabaco como un cofactor del cáncer, en general, al modificar las funciones de vigilancia de la célula.²¹

El dañino hábito de fumar se asocia a la aparición de NIC o cáncer cervical. Los componentes del humo procedentes de la combustión del tabaco tienen una acción carcinogénica atribuida a la nicotina y la cotinina disueltas en la sangre, las que han sido detectadas en el cérvix, la saliva, la orina y el moco cervical e iniciar la acción oncogénica del VPH y el VHS-2 por acción tóxica sobre el cuello uterino y por una inmunodepresión local provocada por una disminución de las células de Langerhans. Algunos autores han comentado que con esos cambios estarían dadas las condiciones para que el VPH pueda provocar alteraciones en el cérvix.

Actualmente se acepta que en las mujeres fumadoras el riesgo de padecer la enfermedad aumenta tres veces al compararlo con las que no lo hacen. Asimismo, se ha reportado que existe una fuerte relación dosis-respuesta.

IV.1.8.10.2. Inmunodeficiencia.

Es otro cofactor en el desarrollo del cáncer. Se sabe que los pacientes inmunodeprimidos son más susceptibles a las infecciones víricas. Las células T son el ejército que tiene el organismo para destruir cualquier cuerpo extraño, entre ellos los virus, que penetran en el cuerpo humano. Pero en esa lucha se destruyen muchos linfocitos que conllevan a inmunodeficiencia y la consiguiente aparición del cáncer, como sucede en los portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida del humano (VIH) al adquirir el sarcoma de Kaposi. Aunque una fuerte y consistente asociación entre HPV y el cáncer de cérvix ha

sido claramente establecida, la discrepancia entre la prevalencia del HPV y la incidencia de la neoplasia sugiere que otros factores son necesarios para el desarrollo y la progresión de la enfermedad. El papel de la historia sexual y reproductiva, el hábito de fumar, la dieta y los factores hormonales y su interacción con el HPV han sido motivo de recientes estudios. Son necesarios futuros ensayos clínicos para determinar el papel que tienen esos factores con el cáncer de cérvix y otras neoplasias.

IV.1.8.10.3. Problemas higiénicos.

Se ha comprobado que existe una mayor incidencia del cáncer de cérvix en países subdesarrollados y en mujeres con poca higiene personal, a lo que se unen situaciones socioeconómicas deficientes.

IV.1.8.11. Otros factores de riesgo.

IV.1.8.11.1. Dieta.

Epidemiológicos y experimentales han llamado la atención de la asociación entre la deficiencia de los micronutrientes de la dieta y la incidencia de lesiones malignas. El papel de los factores nutricionales en las interacciones bioquímicas, que son parte de un proceso oncogénico o que inhibe la proliferación de radicales libres, ha atraído la atención por la relación entre los mecanismos moleculares y la historia natural del cáncer humano.

IV.1.8.11.2. Radicales libres.

Los problemas crónicos de salud en el humano como la arteriosclerosis, isquemia cardíaca y cáncer pueden ser causados por la alta concentración de radicales libres y pueden ser prevenidos por la ingestión de antioxidantes que neutralizan esos radicales libres. En el humano los dos antioxidantes más importantes que se encuentran en la sangre y se pueden medir son el alfatocoferol y el betacaroteno. Ambos antioxidantes guardan una proporción inversa con las lesiones precancerosas e invasivas. En las últimas tres décadas, y cada vez más reciente, se han realizado múltiples investigaciones sobre el papel de los radicales libres y los antioxidantes en la dieta, así como su impacto en algunas enfermedades: cáncer, afecciones cardiovasculares,

estrés oxidativo, y otras como el envejecimiento.

IV.1.8.11.3. Alcohol

La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) ha descrito los efectos carcinógenos del etanol (el principal carcinógeno de las bebidas alcohólicas) y sus metabolitos. Específicamente, la evidencia biológica, animal y epidemiológica ha llevado a incluir al alcohol en el grupo 1 (el nivel más alto) de la clasificación de agentes carcinógenos para el hombre.

Se ha observado que el riesgo de desarrollar cáncer para niveles crecientes de consumo medio diario de alcohol (medido en gramos de alcohol puro por día, g/d) se incrementa de forma lineal en una escala exponencial. Tanto el consumo agudo como crónico incrementan los niveles de estrógenos circulantes y disminuyen los de andrógenos en hombres y mujeres. Se ha demostrado que la relación de riesgo entre alcohol y cáncer se ve modificada por variaciones genéticas en las vías metabólicas del carbono y del etanol-acetaldehído.²⁴

IV.1.8.11.4. Antecedente familiar de cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino puede presentarse con mayor frecuencia en algunas familias. Si su madre o hermana tuvieron cáncer de cuello uterino, sus probabilidades de padecer esta enfermedad aumentan en comparación a si nadie en la familia lo hubiera padecido. Algunos investigadores sospechan que algunos casos de esta tendencia familiar son causados por una condición hereditaria que hace que algunas mujeres sean menos capaces de luchar contra la infección por VPH que otras. En otros casos, una mujer en la misma familia, al igual que una paciente que ha sido diagnosticada, podría estar más propensa a tener uno o más de los otros factores de riesgo no genéticos descritos anteriormente en esta sección.²⁵

IV.1.8.11.5. Menopausia

La transición menopáusica es el periodo entre la edad reproductiva y la no reproductiva y se refiere a un proceso más que a un punto en el tiempo; puede entenderse como los cambios previos que experimenta la mujer hasta el cese definitivo de las menstruaciones (menopausia).

La realización de una colposcopia durante la menopausia se vuelve más difícil por los cambios en la vulva y la vagina. El epitelio se torna pálido y fácilmente erosionable, el test de Schiller es negativo (yodo positivo), los vasos del estroma son más visibles y susceptibles de erosión. El epitelio escamoso tiende a entrar en el canal (zona de transformación tipo III), su aspecto es pálido, con capilares subepiteliales, con frecuentes Petequias puntiformes y hemorrágicas definidas como colpitis atrófica. Con la aplicación de ácido acético hay intensa palidez. El epitelio endocervical disminuye en superficies con papilas más pequeñas y pálidas, el ácido acético las blanquea; este efecto hipoestrogénico se traduce en mayor prevalencia de colposcopias no satisfactorias.

De acuerdo con los estudios de Ko, Rositch y Lindau en mujeres en el climaterio, las lesiones de alto grado asociadas con el virus del papiloma humano se manifiestan en 25 por ciento de los casos, casi siempre asociadas con los tipos 16 y 18.¹⁹

IV.1.9. Epidemiología.

El cáncer de cérvix es el tercer cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, precedido sólo por el cáncer de mama y el colorrectal. En mujeres entre 20 y 30 años se encuentra en segundo lugar, después del cáncer de mama. Su incidencia es 21 por ciento mayor en los países subdesarrollados, donde existen 80 por ciento de todos los cánceres de cérvix. La incidencia de este tipo de neoplasia es alta en América Latina, África subsahariana, India, Polinesia y el Caribe. Sin embargo, sus tasas de incidencia disminuyen en Israel, Kuwait, Finlandia, España, China, Canadá y la población caucasiana en los Estados Unidos.

Es uno de los pocos cánceres para el que existe un método de diagnóstico preclínico, técnicamente sencillo, la prueba de Papanicolau (Pap-Test o Prueba Citológica), con el que pueden detectarse y tratarse tempranamente las lesiones precancerosas, así como la neoplasia invasora. El pico de incidencia del cáncer de cérvix ocurre entre la cuarta y la quinta décadas de la vida y su incidencia se incrementa con la promiscuidad, tanto de la mujer como del hombre; y con el inicio precoz de las relaciones sexuales; la infección por el HPV es el factor de riesgo más importante.

En los últimos 50 años, después de la introducción de la prueba citológica, la incidencia y la mortalidad han disminuido, sobre todo en los países desarrollados que tienen programas nacionales de pesquizaje del cáncer de cérvix. Se calcula que la mortalidad es seis veces mayor en mujeres de más de 50 años para una tasa de 7.5 por 100,000, con respecto a las mujeres jóvenes de uno punto dos por 100,000.

La supervivencia a los cinco años se ha mantenido constante en los últimos años. Las regiones que tienen una baja incidencia de cáncer de cérvix son: América del Norte, África del Norte, Medio Oriente, Israel y China donde se estima que el cáncer de cérvix es de 10 por 100,000 mujeres. Aunque algunos investigadores han atribuido la baja frecuencia del cáncer cervical en mujeres judías, a la circuncisión de los hombres; esta baja incidencia no ha sido demostrada en parejas no judías.

El cáncer de cérvix, y su precursor intraepitelial, sigue un patrón muy definido de una enfermedad de transmisión sexual. El mayor riesgo de la enfermedad se encuentra entre las mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales y un comportamiento promiscuo, así como también inciden otros factores. Estudios moleculares y epidemiológicos han demostrado una fuerte correlación entre el HPV y la NIC y el cáncer invasor.

La epidemiología del cáncer de cérvix continúa siendo el mayor problema en todo el mundo. La alta incidencia y mortalidad se observa tanto en países desarrollados como en los subdesarrollados. En el primer caso, existe una declinación en la incidencia y mortalidad durante los últimos 40 años atribuidos a la introducción de programas de pesquizaje precoz del cáncer en algunos países.

Los datos epidemiológicos apuntan al papel que tiene el HPV como factor causal del cáncer de cérvix. La infección por el HPV explica muchos de los factores de riesgo de esta neoplasia, incluyendo los factores reproductivos y cofactores como el tabaco. No obstante, la alta prevalencia del HPV, en mujeres jóvenes sanas, comparados con la tendencia a bajar la incidencia de neoplasia cervical en países desarrollados y las cifras bajas de progresión de pacientes no tratadas que presentan NIC, hace suponer la existencia de otros cofactores en la carcinogénesis del cérvix uterino. Futuros estudios epidemiológicos serán necesarios para averiguar la relación de esos cofactores y su interacción con el

HPV. También el impacto de las recientes tendencias para asociar al tabaco, las hormonas exógenas y los factores dietéticos merecen una atención esmerada.²³

Algunos estudios epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo que contribuyen a la aparición de precursores del cáncer cervicouterino y del propio cáncer. Entre dichos factores figuran la infección con ciertos tipos oncógenos de VPH, las relaciones sexuales a una edad temprana, la multiplicidad de compañeros sexuales, la multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales, el consumo de tabaco, la pobreza, la infección por *Chlamydia trachomatis*, la carencia de micronutrientes y un régimen alimentario con pocas frutas y verduras.

Los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 de VPH están fuertemente asociados con NIC y con cáncer invasor. Se considera que la infección persistente con uno o más de dichos tipos oncógenos causa irremediablemente neoplasia cervical. El análisis de los resultados combinados de un estudio de casos y testigos multicéntrico realizado por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer arrojó riesgos relativos (RR) que iban de 17 en Colombia a 156 en Filipinas, con un RR combinado de 60 de cáncer cervicouterino. La asociación fue similar para el carcinoma escamocelular (RR: 62) y para el adenocarcinoma del cuello uterino (RR: 51). Se detectó ADN del VPH en 99,7 por ciento de 1.000 muestras evaluables de biopsia de cáncer cervicouterino obtenidas en 22 países. El 16 y el 18 son los principales genotipos víricos de VPH encontrados en los cánceres cervicouterinos de todo el mundo. Varios estudios de cohorte (de seguimiento) comunican una fuerte asociación entre la infección persistente por VPH oncógenos y el riesgo elevado de NIC.

La verdadera incidencia de NIC solo se puede estimar. Del siete por ciento aproximadamente de Papanicolaou con anormalidades epiteliales que se detectan cada año durante la aplicación de cribado en Estados Unidos, quizás la mitad contiene algún grado de NIC histológico. La incidencia de NIC variara con la población estudiada, porque guarda una relación importante con la edad menor en que inicio la actividad sexual, factores socioeconómicos y otros comportamientos relacionados con riesgo. Aún más, los métodos clínicos usados para diagnosticar NIC, sobre todo citología y colposcopia «de cribado»

no tienen sensibilidad en este sentido.

IV.1.10. Características clínicas

No existen síntomas específicos ni características clínicas que indiquen la presencia de NIC. Sin embargo, muchas de estas lesiones pueden aparecer blancas tras aplicar ácido acético al tres a cinco por ciento y ser yodo negativas después de aplicar Lugol, pues el epitelio de la NIC contiene escaso o ningún glucógeno.

IV.1.11. Diagnóstico

IV.1.10.1 Citología cervical convencional

La citología es el estudio de células individuales que tiene el propósito de detectar anomalías morfológicas de las células examinadas que provienen de la descamación de superficies epiteliales, de líquidos corporales o se obtienen por aspiración con aguja.

La especificidad de la prueba de Papanicolaou siempre es grande y se acerca al 98 por ciento. Sin embargo, los estimados de su sensibilidad son menores y más variables. La sensibilidad imperfecta es compensada por las recomendaciones de repetir la prueba durante toda la vida de la mujer.¹⁹

La citología cervical, prueba de tamiz para la detección oportuna de cáncer cervicouterino, consiste en la obtención de células del endocérvix y exocérvix, su extendido en el portaobjetos, la aplicación de la técnica de tinción de Papanicolaou y la observación al microscopio de la muestra para interpretar los cambios o alteraciones en la morfología de las células.

Respecto a la detección oportuna, para que este tamiz sea altamente sensible y específico es necesario que la muestra citológica contenga células del exocérvix y endocérvix, que estas sean adecuadamente extendidas en el portaobjetos y fijadas correctamente, La muestra debe fijarse rápido para evitar la desecación y la degeneración de las células, además de la aplicación adecuada de la técnica de tinción de Papanicolaou e interpretación apropiada de los cambios morfológicos celulares.

El frotis de Papanicolaou logra reunir entre 600.000 y 1,2 millones de células epiteliales cervicales y menos del 20 por ciento se transfiere al portaobjeto, el

traspaso de células es aleatorio y sujeto a error si las células anormales no se distribuyen de forma homogénea por toda la muestra. Davey y Cols en 1993 y Naaryshkin en 1997 publican estudios de análisis retrospectivos de cáncer cérvico uterino; en ellos demuestran que entre el cinco y 15 por ciento tenían citologías de Papanicolaou con falsos negativos, que correspondían a ASCUS y SIL de alto y bajo grado. Weintraub y Morabia en 2000, demuestran que las limitaciones de la técnica se debieron a la presencia de muestras no valorables o poco significativas, estimándose que dos tercios se deben a errores en la toma de muestra.

Además de la detección de lesiones premalignas y malignas, la citología vaginal proporciona información sobre el estado hormonal de la paciente y presencia de microorganismos. La fortaleza del método se basa en décadas de experiencia en su uso, bajo costo, alta especificidad y que las lesiones identificadas pueden ser fácilmente tratables.²⁶

La presencia de células malignas sobre un fondo de residuos necróticos, sangre y células inflamatorias es típica del carcinoma invasivo. En general, es posible diferenciar entre células glandulares y escamosas, excepto en lesiones escasamente diferenciadas. La tasa de falsos negativos citológicos en presencia de cáncer invasivo alcanza el 50 por ciento, por lo que nunca puede confiarse en una citología negativa de una paciente sintomática.²²

IV.1.11.2. Citología cervical en base líquida

En esta técnica se introduce el instrumento de obtención de la muestra teóricamente en su totalidad en un medio líquido, fijando las células y evitando la degeneración por aire; posteriormente se realiza una mezcla que produce una muestra homogénea.

El procesamiento automatizado de citología de base líquida (LBC) genera una monocapa uniforme de células que abarca un área más pequeña de la laminilla. El número de células presentes por lo común es menor que en el caso de la técnica corriente. Sin embargo, quedan eliminadas en gran medida sustancias como sangre, moco, restos y traslape celular, que disimulan el material. En teoría, las células anormales que deberían ser pocas, acumuladas o «disimuladas» en la laminilla corriente quedarán distribuidas de manera aleatoria y también uniforme en la laminilla de LBC y de este modo estarían

más visibles para ser detectadas. Además, gran parte del material celular obtenido se puede utilizar para preparación en el laboratorio en vez de ser desechado.²⁷

El frotis tecnificado en teoría resuelve los cinco problemas del Papanicolaou convencional: 1) captura de la totalidad de la muestra, 2) fijación deficiente, 3) distribución aleatoria de células anómalas, 4) existencia de elementos perturbadores, 5) calidad del frotis.

El llamado BD SurePath permite el uso de los tres tipos de instrumentos de toma, pero con los extremos modificados que pueden ser separados por rotura y enviados a laboratorio dentro del medio líquido. TinPrep necesita la agitación inmediata y vigorosa del dispositivo escogido de reunión, dentro del medio líquido y después de tal maniobra se descarta tal instrumento.¹⁹

Esta prueba no está disponible en el sector público, por el momento, ya que su costo es elevado en comparación con la citología convencional.

IV.1.11.3. Técnica de detección para VPH

Un cúmulo cada vez mayor de pruebas se orienta hacia el uso de la identificación de HPV sin la práctica de una técnica citológica para el cribado en busca de cáncer cervicouterino primario. El método para identificar HPV solo tiene una sensibilidad aproximadamente del doble (>90%) que una sola de Papanicolaou y permite la detección más temprana de neoplasias de alta malignidad. Sin embargo, se pierde de manera importante especificidad, particularmente en mujeres jóvenes. En la actualidad están en investigación las estrategias para la vigilancia de una mujer con un resultado positivo en la identificación de HPV como sería la citología refleja para aquellas cuya prueba fue positiva con o sin genotipificación de HPV 16 o 18.

La detección de la infección por VPH puede realizarse mediante distintos métodos, los que podemos clasificar, básicamente, en tres grupos:

1. Diagnóstico morfológico. Identificación morfológica de las alteraciones citopáticas producidas por el virus VPH en las células escamosas, las cuales pueden observarse tanto en el examen citológico como en el estudio histológico.

2. Detección de proteínas del VPH (método inmunohistoquímico).

3. 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 a la secuencia de DNA que intentamos detectar. Dicho fragmento 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 técnicas presentan en cuanto a su sensibilidad, complejidad y reproductibilidad. Algunas se encuentran disponibles comercialmente. Las técnicas más empleadas en el estudio de VPH son:

a. Hibridación in situ. Consiste en aplicar sondas complementarias marcadas con sustancias radiactivas o con colorantes que permitan su posterior visualización sobre un corte del tejido problema o sobre una extensión citológica.

b. Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Su fundamento consiste en aplicar un proceso que multiplica el número de copias de un segmento de DNA si está presente en la muestra.

c. Captura de híbridos. En esta técnica 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.

Las técnicas de alta sensibilidad para la detección del VPH como la PCR o la captura de híbridos son capaces de detectar la presencia de cantidades mínimas de DNA viral y aumentan la sensibilidad de los métodos de cribado clásicos, al poner de manifiesto algunas lesiones de alto grado no detectadas con la citología. Como contrapartida, estas técnicas detectan un número

elevado de casos con infecciones no progresivas y con infección latente cuya evolución desconocemos, pero que probablemente se resuelvan en gran parte de forma espontánea.²⁸

IV.1.11.4. Colposcopia.

Se trata de un método extrahospitalario en que se explora la porción inferior del aparato anogenital de la mujer con un microscopio binocular. Su objetivo principal es identificar lesiones neoplásicas invasoras o preinvasoras para obtener muestras de biopsias orientadas por la propia colposcopia y el tratamiento ulterior.

Sigue siendo el método clínico normativo para valoración de mujeres con anomalías de la imagen citológica cervicouterina. Conforme se han vuelto más sensibles las técnicas de detección sistemática del cáncer cervicouterino, las mujeres son referidas con el colposcopista, con lesiones más tempranas y de menor tamaño, y algunas escapan a los límites de la visualización colposcópica.

Colposcopia satisfactoria. Dentro de una lesión neoplásica, la enfermedad más grave tiende a situarse en el límite proximal (superior) de la zona de transformación. Por la razón anterior, la visualización adecuada de toda la franja de Unión escamo cilíndrica cervicouterina y los límites superiores de todas las lesiones son las que definen si se considera como satisfactorio o insatisfactorio un examen colposcópico. Dicha resolución es el elemento que influye en el tratamiento.

IV.1.11.4.1. Soluciones

a. Solución salina normal. La solución salina, si se le utiliza desde el comienzo del estudio colposcópico es útil para eliminar el moco cervical y permite la valoración inicial de la distribución de vasos y el contorno de la superficie. Pueden observarse vasos anormales con mayor nitidez después de aplicar ácido acético, en particular si se les estudia con la luz con filtro verde.

b. Ácido acético. El ácido acético de tres a cinco por ciento es un agente mucolítico que según expertos ejerce sus efectos al «agrupar» de manera reversible la cromatina nuclear; ello hace que la lesión asuma diversos tonos de blanco según el grado de densidad nuclear anormal.

La aplicación de ácido acético al epitelio normal origina el cambio «acetoblanco» característico de lesiones neoplásicas y también de algunos cuadros no neoplásicos. El vinagre blanco que se utiliza para cocina es ácido acético al cinco por ciento y es un producto barato para usar en la colposcopia.¹⁹

Este es recomendado por la OMS para las mujeres cuya zona de transformación sea visible (normalmente en menores de 50 años), esto se debe a que, tras la menopausia, la zona de transformación, donde se presenta la mayoría de las lesiones precancerosas, suele retroceder hacia el canal endocervical y puede dejar de ser completamente visible.¹⁵

c. Solución de Lugol. La solución yodada (Lugol) tiñe células epiteliales escamosas maduras y les imparte un color pardo oscuro en las mujeres que consumen estrógenos a causa del alto contenido de glucógeno de las células. Ante la poca diferenciación celular, las células displásicas tienen menor contenido de glucógeno, no captan totalmente el yodo y así surgen diversos tonos de amarillo. La solución de Lugol no debe utilizarse en mujeres alérgicas al yodo, al material de contraste radiográfico o a mariscos. Dicha solución es particularmente útil si con el uso del ácido acético solo no se identifica tejido anormal alguno. También se utiliza para definir los límites de la zona de transformación activa porque la metaplasia escamosa inmadura no capta tan intensamente el yodo como el epitelio escamoso maduro (totalmente diferenciado).

En el estudio colposcópico el epitelio escamoso normal del cuello uterino muestra una superficie de color rosa pálido, uniforme y sin anomalía alguna. Debajo de tal capa están los vasos sanguíneos y por ello no son visibles o se captan sólo como una red fina capilar. El epitelio cilíndrico secretor de mucina tiene color rojo por su espesor delgado y la gran cercanía de los vasos sanguíneos con la superficie. Tiene una imagen polipoide por las invaginaciones que forman prominencias y surcos.

Los colposcopistas deben estar preparados para diferenciar entre el tejido normal y el anormal para obtener una muestra de biopsia y para seleccionar el sitio con mayor probabilidad de tener el grado mayor de neoplasia. Se han creado algunos sistemas de gradación colposcópica que cuantifican las características de las lesiones y con ello mejoran la exactitud del diagnóstico. El Índice Colposcópico de Reid, el más conocido, se basa en cuatro signos de

lesión en la colposcopia: bordes, color, distribución de vasos y captación de la solución de Lugol. A cada categoría se concede una puntuación de cero a dos y la suma constituye un índice cuantitativo que correlaciona con la imagen histológica. Las lesiones con características de baja gradación corresponden a las calificaciones de cero en el índice Reid y son clasificadas como de grado uno (menores) en tanto que las de grado más alto reciben la calificación de dos puntos (mayores).²²

IV.1.11.5. Biopsia

Este método se practica, sobre todo, siempre que se traten de confirmar los resultados de los distintos métodos de diagnóstico precoz (citología, IVAA o colposcopia), es el método que dará el diagnóstico definitivo.

IV.1.11.5.1. Biopsia ectocervical.

Por medio de visualización colposcópica directa el experto obtiene material de biopsia de las lesiones sospechosas en el ectocérvix con un instrumento cortante como la pinza Tischler para biopsia.

En términos generales para obtener la muestra de biopsia de cuello uterino no se necesita anestésico. Si se necesita hemostasia se logrará con una solución concentrada de Monsel (subsulfato férrico) o un aplicador de nitrato de plata en que se ejerce presión en el sitio de obtención del tejido. Los casos de hemorragia extrema son raros y se le puede controlar con presión directa o taponamiento vaginal. La detección de enfermedad aumenta si se agregan las extracciones de tejido de manera aleatoria en el epitelio de aspecto normal y con el número total de tejido de biopsias extraídas.

IV.1.11.5.2. Obtención de muestras endocervicales.

En el caso de mujeres no embarazadas se utiliza la obtención de muestras endocervicales por legrado (ECC, endocervical sampling by curettage) para valorar el tejido dentro del conducto endocervical que no es visualizado en la colposcopia. ECC normal acrecienta el grado de seguridad de que no existe una lesión endocervical neoplásica y también mejora la sensibilidad de la colposcopia.

El legrado endocervical se recomienda en el momento de la colposcopia en las situaciones siguientes:

1. Si la colposcopia es insatisfactoria o en caso de ser satisfactoria si no se identifica lesión alguna. La ECC es captable en otros casos a discreción del colposcopista.
2. Valoración inicial de anormalidades en células glandulares.
3. Se planea un tratamiento por ablación.
4. Vigilancia después del tratamiento por ablación si en los bordes de la muestra se identifican HSIL (positividad).
5. Para vigilancia después de realizar conización en caso de adenocarcinoma in situ. En la vigilancia de estas pacientes observaron que los resultados de ECC negativos pudieran diferir la fecha de repetición de la conización o histerectomía definitiva en mujeres que desean conservar su fecundidad.

El legrado endocervical se realiza al introducir una legra uno a dos cm dentro del conducto cervical. El operador «raspa» toda la longitud y la circunferencia del conducto, y con cuidado intenta no obtener tejido del ectocérvix ni del segmento uterino inferior. La obtención de muestras endocervicales suele ser el segmento más doloroso de la valoración colposcópica y es frecuente que la persona se queje de dolor cólico.¹⁹

IV.1.11.6. Sistema Bethesda 2014

El Sistema Bethesda fue creado gracias a la iniciativa de un grupo pequeño de profesionales que se reunieron en Maryland, Bethesda en el Instituto Nacional del Cáncer, en 1988, con la idea de elaborar un formato de reporte claro para la citología ginecológica en el que se utilizara una terminología uniforme, reproducible entre los laboratorios de citología e histología y, a su vez, que refleja los conocimientos más actualizados sobre las neoplasias cervicales, su tercer Atlas del Sistema Bethesda fue publicado en 2015.²⁹

Tabla 1- sistema BETHESDA 2014.

Tipo de muestra
Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.
Adecuación de la muestra
<p>Satisfactoria para evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación. -Indicador de calidad: parcialmente oscurecido por sangre, inflamación, etc. <p>Insatisfactoria para evaluación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Muestra rechazada no procesada por... (Especificar la razón). -Muestra procesada y examinada pero inadecuada por... (Especificar la razón).
Categorización general (opcional)
<ul style="list-style-type: none"> -Negativo para lesión intraepitelial o malignidad. -Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares). -Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.
Interpretación/resultado
<p>Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</p> <ul style="list-style-type: none"> -No existe evidencia celular de neoplasia. Hallazgos no neoplásicos (opcional): -Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo -Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino. -Células glandulares en mujeres con histerectomía. Organismos: -Trichomonas vaginalis -Elementos micóticos morfológicamente compatibles con Candida. -Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana. -Bacterias de características morfológicamente compatibles con Actinomyces. -Cambios celulares compatibles con herpes simple. -Cambios celulares compatibles con citomegalovirus. Anormalidad en células epiteliales <p>Células escamosas</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células escamosas atípicas: -Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US). -Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H). -Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC I / displasia leve. -Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa. <p>Carcinoma de células escamosas.</p> <p>Células glandulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células glandulares atípicas (AGC) -Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen). -Células glandulares con atipias a favor neoplasia. -Adenocarcinoma endocervical in situ. -Adenocarcinoma -Endocervical, endometrial, extrauterino. -Sin especificar. Otras neoplasias malignas (especificar) <p>Otro</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).
Pruebas auxiliares
Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.
Evaluación automatizada
Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.
Notas educativas y sugerencias (opcional):
Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).

IV.1.12. Tratamiento

El tratamiento actual de NIC se circunscribe a métodos locales de ablación o extirpación. Los métodos de ablación destruyen el tejido cervical en tanto que los de extirpación permiten generar muestras histológicas en las cuales es posible valorar los bordes extirpados y tener mayor seguridad de que no existe cáncer invasor.

La selección de modalidades terapéuticas depende de múltiples factores, como la edad de la mujer, paridad, deseo de conservar la fecundidad en el futuro, tamaño y gravedad de una lesión o lesiones, contorno del cuello uterino, tratamiento previo contra NIC y cuadros clínicos coexistentes como el deterioro inmunitario. Elementos esenciales para la selección individualizada y la eficacia de una modalidad terapéutica particular son el conocimiento de la anatomía del cuello uterino, la topografía de la zona de transformación y su estructura histológica y la distribución y los signos histopatológicos de NIC.

En términos generales, se puede observar por tiempo indefinido a la mujer con NIC I histológico, especialmente en adolescentes. El tratamiento es aceptable si persiste como mínimo dos años.

IV.1.12.1. Modalidades por ablación.

La ablación de la zona de transformación es eficaz en el caso de enfermedad ectocervical no invasora. Antes de utilizar las modalidades de este tipo, hay que descartar manifestaciones de enfermedad glandular o cáncer invasor, por valoración citológica o histológica o por la impresión colposcópica. Antes de la ablación es necesario que los datos del estudio colposcópico sean satisfactorios y el hecho de no detectar células anormales en el material de legrado endocervical aporta mayor seguridad de que no existe enfermedad oculta en el conducto del interior del cuello. VIH-positivas con NIC no se recurre a técnicas de ablación a causa de los elevados índices de ineficacia.

IV.1.12.1.1. Criocirugía.

En la criocirugía se hace llegar un gas refrigerante por lo común óxido nitroso por medio de tubos flexibles a una sonda metálica que congela el tejido con su contacto. La crionecrosis se logra al cristalizar el agua intracelular. El tratamiento en cuestión logra los mejores resultados en el caso de lesiones

ectocervicales, en las que la exploración colposcópica fue satisfactoria y los datos de la displasia escamosa corroborados por biopsia, se circunscribieron a los dos cuadrantes del cuello uterino.

IV.1.12.1.2. Ablación con láser de bióxido de carbono.

El tratamiento con láser (light amplification by stimulated emission of radiation) se utiliza bajo orientación colposcópica con un micromanipulador. La modalidad en cuestión se usa para vaporizar tejido a una profundidad de 5 a 7 mm y asegurar la obliteración de todo material displásico. La ablación con láser es adecuada en caso de lesiones intraepiteliales escamosas corroboradas por biopsia, que se identifican en un examen colposcópico por lo demás satisfactorio. El láser es adecuado para grandes lesiones preinvasoras de forma irregular de todos los grados y también para lesiones condilomatosas y displásicas en otros sitios en la porción inferior del aparato genital de la mujer.

IV.1.12.2. Modalidades por extirpación

En las lesiones de las que se sospecha la presencia de un cáncer invasor y en AIS del cuello uterino se necesita algún método diagnóstico por extirpación. Además, la extirpación está indicada en mujeres con datos insatisfactorios, en la colposcopia con NIC histológico que necesita tratamiento o en aquellas con una imagen citológica AGC recurrente o de alta malignidad, inexplicable. También está justificada en casos de diferencia entre las imágenes citológicas y las histológicas si los resultados de esta última técnica son significativamente menos graves. La extirpación es prudente en todos los casos en que reaparece NIC de alta malignidad después de tratamiento para permitir la valoración histológica completa de la muestra obtenida. Las mujeres con NIC recurrente tienen un mayor riesgo de presentar un cáncer invasor oculto. Las modalidades por extirpación incluyen las técnicas de extirpación con asa electroquirúrgica (LEEP, loop electrosurgical excision procedure), la conización con criobisturí y la conización por láser. Las técnicas de esta categoría y en menor magnitud las de tipo ablativo se acompañan de riesgos operatorios y a largo plazo que incluyen estenosis cervicouterina y resultados adversos de embarazos.

IV.1.12.2.1. Métodos de extirpación con asa electroquirúrgica.

Las técnicas de esta categoría utilizan un alambre fino sobre un mango aislado a través del cual pasa una corriente eléctrica; de este modo se cuenta con un instrumento que de manera simultánea corta y coagula tejido y que se puede usar durante visualización colposcópica directa. La LEEP se puede practicar con anestesia local y para ello se ha vuelto la terapéutica extrahospitalaria primaria en el caso de lesiones cervicouterinas de grado alto que incluyen las que se extienden al interior del conducto endocervical. Con la técnica de extirpación mencionada se obtiene una pieza de tejido que puede ser valorada por técnicas histológicas. Como aspecto adicional, la magnitud y la forma de la extirpación tisular se puede «particularizar» al variar el tamaño del asa y el orden en el cual se utilizan las azas, situación que permite conservar el volumen del estroma cervicouterino.

IV.1.12.2.2. Conización con criobisturí.

El método quirúrgico mencionado utiliza un bisturí para extirpar la zona de transformación del cuello uterino, incluida la lesión cervical. Se realiza en un quirófano y necesita del uso de anestesia general o regional. En ocasiones se prefiere la conización con criobisturí y no la LEEP para casos de NIC de alta malignidad que penetra en plano profundo del conducto endocervical, contra enfermedad glandular endocervical y también en recidivas de NIC después de tratamiento. La selección de pacientes se inclina por aquellas con riesgo de cáncer invasor que incluye una imagen citológica cervical sospechosa de ese tipo de cáncer; mujeres con más de 35 años y que tienen NIC III o CIS; grandes lesiones de alta malignidad y biopsias en que se detecta AIS (adenocarcinoma in situ).

IV.1.12.2.3. Conización con láser de bióxido de carbono.

El método en cuestión tiene las desventajas de que es caro y que hay deterioro de los bordes por el calor. Sin embargo, entre sus ventajas están el tamaño exacto del cono y la adaptación de la forma y la menor pérdida de sangre. Se necesita preparación especial para realizarlo y se puede utilizar anestesia local o general.

IV.1.12.2.4. Histerectomía

La histerectomía no es un método aceptable como tratamiento primario contra NIC I, II o III. Sin embargo, cabe considerar su realización cuando se trate la enfermedad cervicouterina recurrente de alta malignidad si se ha completado la procreación de hijos o cuando está decididamente indicada la repetición de la extirpación cervical pero no es factible desde el punto de vista técnico. Con la histerectomía se obtiene el índice más bajo de recidiva de NIC, pero antes de hacerla hay que descartar siempre la posibilidad de cáncer invasor. Seleccionar la vía vaginal o abdominal dependerá de otros factores clínicos. La histerectomía es el tratamiento preferido de AIS si la mujer no desea procrear más hijos.

IV.1.12.3. Vigilancia después del tratamiento

Después del tratamiento se necesita vigilancia adicional de la paciente. Aquellas que en los bordes extirpados no tienen NIC o que han sido sometidas a una técnica de ablación pueden ser vigiladas por estudios citológicos solos o con colposcopia cada seis meses hasta lograr dos valoraciones negativas antes de retornar a las técnicas de detección sistemática. Como otra posibilidad, la detección de DNA de HPV se puede realizar entre los seis y los 12 meses después del tratamiento y se realizará colposcopia si persiste la infección por HPV porque constituye un marcador sensible de persistencia de la enfermedad. La vigilancia por medio de citología debe continuarse durante 20 años como mínimo, y ello se debe a un riesgo siempre mayor de neoplasia cervicouterina después de diagnosticar NIC de alta malignidad. Si se identifica NIC II o NIC III en los bordes de la extirpación o en el material de legrado endocervical realizado durante la operación inmediatamente después de la extirpación, se prefiere la vigilancia por medio de repetición de la citología y obtención de muestras endocervicales cuatro a seis meses después. En dicha situación también es aceptable repetir la extirpación. Aún más, la repetición de la extirpación diagnóstica está indicada en circunstancias especiales como AIS o carcinoma microinvasor en los bordes de la extirpación.¹⁹

IV.1.13. Evolución

Las lesiones preinvasoras muestran regresión espontánea al cuadro normal, permanecen estables por largo tiempo o evolucionan a un grado mayor de displasia. Escasas lesiones de tipo NIC tienen la capacidad de evolucionar y llegar a la forma francamente invasora de cáncer, pero el potencial neoplásico aumenta conforme lo hace el grado de NIC.¹⁹

Las tasas de progresión no son en modo algunos uniformes y aunque algunos tipos de VPH, en especial el VPH 16, se asocian a un riesgo aumentado, es difícil predecir la evolución de una paciente individual. Esas observaciones subrayan que el riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer depende sólo en parte del tipo de VPH, y también se ve condicionado por el estado inmunitario y los factores medioambientales. Evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas con seguimiento aproximado de dos años (ver cuadro-2).

Aunque la mayoría de las HSIL se desarrollan a partir de LSIL previas, cerca del 20 por ciento de los casos de HSIL aparecen de novo, independientemente de LSIL previas. Las tasas de progresión no son en absoluto uniformes y, aunque el tipo de VPH especialmente VPH 16 se asocia con un riesgo mayor, es difícil predecir el pronóstico en una paciente determinada. Estos hallazgos subrayan el hecho de que el riesgo de desarrollar lesiones precursoras y cáncer depende solo en parte del tipo de VPH. La progresión a carcinoma invasivo, de producirse, tarda desde unos pocos años a más de una década.²¹

Se define recurrencia a la reaparición de los síntomas tras una remisión de la enfermedad; en el caso de lesiones premalignas, consiste en la aparición de citología positiva, después de los 12 meses del tratamiento, habiendo tenido controles negativos cada seis meses.

Persistencia es la existencia de enfermedad en los controles realizados cada seis meses y antes de los 12 meses, durante el seguimiento, y nunca hubo controles negativos.

Curación es cuando la paciente continúa con controles negativos cada seis meses, hasta el último día del seguimiento, en este caso se curan aquellas lesiones que presentan una regresión espontánea.²²

Cuadro-2. Evolución natural de las lesiones intraepiteliales cervicouterinas

Lesión	Regresión	Persistencia	Progresión	Progresión hasta la invasión
NIC I	57%	32%	11%	1%
NIC II	43%	35%	22%	5%
NIC III	32%	<56%	---	>12%

Fuente: Ginecología de Williams, 2da edición, capítulo 29, página 739.

Las lesiones preinvasoras muestran regresión espontánea al cuadro normal, permanecen estables por largo tiempo o evolucionan a un grado mayor de displasia. Escasas lesiones de tipo NIC tienen la capacidad de evolucionar y llegar a la forma francamente invasora de cáncer, pero el potencial neoplásico aumenta conforme lo hace el grado de NIC. Hall y Walton (1968) observaron progresión hasta la forma de CIS en seis por ciento de las displasias histológicamente «mínimas» en 13 por ciento de las displasias moderadas y en 29 por ciento de las displasias «evidentes». Las displasias mínimas mostraron regresión o desaparecieron en 62 por ciento de las pacientes, pero sólo 19 por ciento de las que tenían enfermedad evidente tuvieron tal comportamiento. Los estimados mejores disponibles de la progresión, persistencia y regresión de NIC se obtuvieron gracias a la revisión de Ostor y se incluyen en él. En fecha reciente, calcularon que en promedio 40 por ciento de los casos de NIC II muestran regresión espontánea en término de dos años.²¹

IV.1.14. Prevención

IV.1.14.1. Prevención primaria

La promoción de la salud es el proceso que permite a las personas tener mayor control sobre su salud ya sea para mantenerla o mejorarla. En este componente se desarrollan acciones de educación, información y comunicación dirigida a la población con la finalidad de:

1. Aumentar la conciencia pública sobre la problemática del cáncer cervicouterino y su impacto social.
2. Educar sobre los factores de riesgo del cáncer cervicouterino y su prevención

3. Motivar a las personas sanas a participar en recibir las atenciones preventivas, enfocadas en la realización periódica de la prueba del Papanicolaou.

Entre las actividades que involucran promoción de la salud tenemos: charlas, distribución de material educativo impreso, murales educativos, orientaciones en las salas de esperas de los centros de Salud, presentación de videos, entre otros.

Personas responsables de la ejecución de estas actividades:

1. Personas integrantes del Departamento de consejería
2. Educadores/as de salud.
3. Personas entrenadas en educación para la salud.

Es deseable que, independientemente del motivo de consulta de las usuarias, las personas prestadoras de servicios de salud les recuerden la importancia y ofrezcan la realización de la prueba el Papanicolaou, si cumplen los criterios para hacerlo.

En la actualidad existen de tres vacunas: Gardasil tetravalente contra los genotipos 16, 18, 6 y 11; Gardasil 9-valente, que añade los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 a los cuatro previos; y Cervarix, vacuna bivalente contra los genotipos 16 y 18. Los ensayos realizados han demostrado la eficacia de estas vacunas no solo en la prevención de la infección, sino también en el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC II/III) y adenocarcinoma *in situ*. La recomendación es vacunar a las niñas de 11 a 12 años, antes del inicio de las relaciones sexuales y de la exposición al virus. Además, se debe ofrecer la vacuna a las mujeres de 13 a 26 años que no hayan sido vacunadas previamente. Por este motivo la vacunación en niñas de 12 años frente al VPH ha sido incluida en nuestro calendario de vacunaciones.²⁴

Actualmente en la Republica Dominicana se encuentran disponibles dos vacunas Cervarix y Gardasil, siendo aplicadas en niñas de nueve a 13 años, en tres dosis distribuidas en un periodo de seis meses (esquema cero-dos-seis).

Existen cuestiones aún sin resolver, como el papel de la vacunación en varones, la ampliación de la edad o su uso en inmunodeprimidos. Dado el tiempo de latencia de la enfermedad, tendremos que esperar de dos a tres décadas desde la puesta en marcha de los programas de vacunación para ver su repercusión real en la incidencia del carcinoma de cérvix. Por otro lado, el

cribado del cáncer cervical continúa siendo de gran importancia, ya que la inmunización con la vacuna bivalente o tetravalente del VPH no previene aproximadamente del 25 al 30 por ciento de los cánceres cervicales en mujeres no infectadas y no protege a mujeres ya infectadas contra el desarrollo del cáncer.

Por otra parte, las vacunas para VPH carecen de cobertura para subtipos menos prevalentes en los países en desarrollo y existe el riesgo de emergencia de estos subtipos no incluidos en ellas como patógenos epidemiológicamente importantes y que reemplacen a los más frecuentes como causas de infección.

IV.1.14.2. Prevención secundaria

Las pruebas de cribado disponibles son las siguientes:

1. Prueba de Papanicolaou (Pap).

A pesar de no haber sido evaluada en un ensayo randomizado, múltiples estudios observacionales en varios países han mostrado que su aplicación de forma adecuada y sistemática ha reducido en un 70-80 por ciento la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix uterino. Este beneficio se debe a la detección de lesiones premalignas asintomáticas cuyo tratamiento evita su progresión a carcinoma invasor.

2. Citología de base líquida.

Técnica que facilita la lectura y reduce el tiempo de recogida y las muestras incorrectas. Además, permite realizar la detección de ADN de VPH, pero no mejora los resultados de la citología convencional.

3. Test de detección VPH.

Analiza la presencia de ADN viral en células del cuello uterino. Como prueba primaria de cribado y aplicado de forma apropiada es más efectivo para prevenir el cáncer cervical invasivo que el cribado basado en la citología. Es una prueba con mayor sensibilidad en la detección de lesiones NIC II o superiores, pero con menor especificidad, sobre todo en mujeres jóvenes. Para mejorar su especificidad es necesario limitar su uso para el cribado de mujeres mayores de 35 años y realizar una citología a todas aquellas con test VPH positivo, antes de ser derivadas a la colposcopia.

IV.1.14.3. Recomendaciones de cribado.

- En mujeres de 25 a 30-35 años se recomienda citología cada tres años, no iniciándose antes de los 25 años con independencia de la edad de inicio de las relaciones sexuales.
- En mujeres de 30-35 a 65 años, la recomendación es utilizar la prueba de detección de VPH como prueba primaria de cribado cada cinco años. A las mujeres con un resultado positivo se les realizará una citología. Es aceptable el cribado solo con citología cada tres años.
- En mayores de 65 años no se realizará screening cuando exista un cribado adecuado negativo en los diez años previos y no haya antecedentes de NIC en los 20 años previos.
- En mujeres con histerectomía total con extirpación del cuello uterino no se realizará screening.³⁰

V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala
Neoplasia Intraepitelial cervical grado I (NIC I)	Anomalías epiteliales del cuello uterino, se define como un crecimiento anormal y precanceroso o un cambio morfológico de las células escamosas del tercio inferior del epitelio escamoso cervical.	- Sí - No	Nominal.
Persistencia de NIC I	Existencia de enfermedad en los controles realizados cada seis meses y antes de los 12 meses, durante el seguimiento, y nunca hubo controles negativos.	- Sí. - No.	Nominal.
Progresión NIC I	Evolución del NIC I a etapas de lesiones Intraepiteliales de alto grado (NIC II y NIC III).	- Sí. - No.	Nominal.
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos	Numérica.

Antecedentes obstétricos.	Número de embarazos que ha tenido una mujer incluyendo los abortos, partos vaginales y cesáreas.	Gestas: - Nuligesta - Primigesta - Multigesta Parto: - Nulípara - Primípara - Multípara Cesárea Abortos	Numérica y nominal.
Menarquia.	Edad de la primera menstruación.	Años.	Numérica.
Sexarquía	Edad en la cual se mantiene primera relación sexual.	Años.	Numérica.
Menopausia	Cese de periodo menstrual por más de 12 meses.	Fecha de última menstruación: - Mas de un año - Menos de un año.	Nominal.
Hábitos Tóxicos	Conductas que llevan al consumo de sustancias tóxicas que produce en el organismo efectos nocivos sobre el sistema nervioso, creando tolerancia y dependencia, así como afecta a la salud en sus	Fuma: - Sí - No Consumo de alcohol: - Sí - No	Nominal.

	aspectos físico, mental y social.		
Número de parejas sexuales	Cantidad de personas con las cuales ha tenido actividad sexual.	Número de parejas sexuales totales.	Numérica.

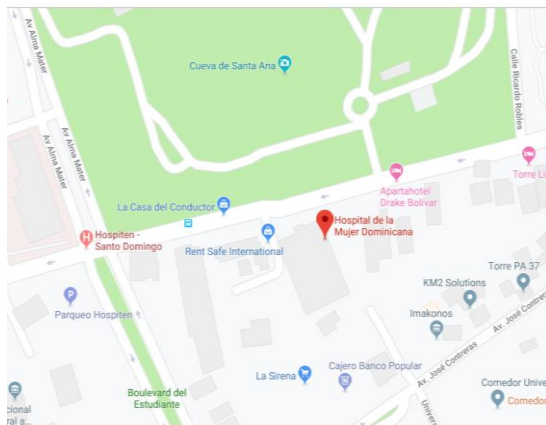
VI. MATERIAL Y MÉTODOS

VI.1. Tipo de estudio

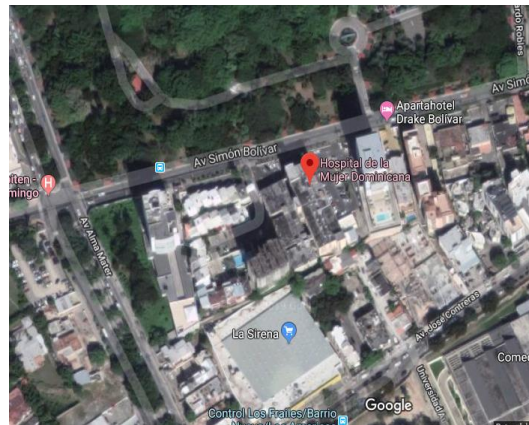
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y transversal, con el objetivo de determinar la regresión, persistencia y progresión en las pacientes diagnosticadas con NIC I por el departamento de Patología de Cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana, a través de los reportes obtenidos de las biopsias realizadas. (Ver anexo XII.1 cronograma)

VI.2. Área de estudio

Se realizó en el centro de atención médica Hospital de la Mujer Dominicana, el cual se encuentra ubicado en Ave. Simón Bolívar No.842, Zona Universitaria, Distrito Nacional. Delimitado, al norte, por la Av. Simón Bolívar; al este, por la calle Elvira de Mendoza; al oeste, por la Av. Alma Mater, y al sur, por la Av. José Contreras. (ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



vista aérea

VI.3. Universo

El universo estuvo conformado por 167 pacientes que asistieron a la consulta de Ginecología en Hospital de la Mujer Dominicana con alteración en el resultado de su citología cervical, en el periodo enero-agosto 2019.

VI.4. Muestra

La muestra estuvo conformada por 111 pacientes referidas al departamento de Patología de cuello con alteración en el resultado de su citología cervical,

que se diagnosticaron con NIC I entre los meses enero-marzo del año 2019, asistiendo a su consulta de seguimiento entre los meses junio-agosto 2019.

VI.5. Criterios:

VI.5.1. De inclusión:

1. Todas las pacientes diagnosticadas con NIC I en el periodo de estudio.
2. Se tomaron en cuenta todas las pacientes que no habían tenido ningún antecedente de citología positivo.
3. Todas aquellas pacientes que acepten participar en la investigación.

VI.5.2. De exclusión:

1. Aquellas pacientes con antecedentes diagnósticos de lesión premaligna de cuello uterino.
2. Aquellas pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

VI.6. Instrumento de recolección de datos:

Los instrumentos para la recolección de datos redactados por las sustentantes, el primero consta de nueve preguntas y fue aplicado en la primera consulta, de las cuales ocho son de carácter abierto y una de carácter cerrado. Este está dividido en tres secciones de preguntas, entre las cuales la sección uno contiene dos preguntas referentes a datos demográficos tales como edad y hábitos tóxicos, la sección dos consta de tres preguntas acerca de sus antecedentes ginecológicos y hábitos sexuales, la sección tres consta de cuatro preguntas referentes a los antecedentes obstétricos (Ver anexo XII.2).

El segundo consta de tres preguntas referentes a los resultados obtenidos luego de 6 meses y a la última fecha de menstruación de la paciente. (Ver anexo XII.2.2).

VI.7. Procedimiento:

En primer lugar, antes de iniciar con el desarrollo de la investigación, esta fue revisada y evaluada por la coordinadora de la unidad de investigación de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

Posteriormente, fue revisada y evaluada por el departamento de investigación del Hospital de la Mujer Dominicana, luego de su aprobación se solicitó autorización del director del para la aplicar el cuestionario inicial a las pacientes que acudieron al servicio de ginecología para realizarse Papanicolaou y la biopsia diagnóstica, durante el periodo de estudio.

Se procedió a seleccionar a las pacientes que llegaron a la consulta del departamento de Patología de Cuello de dicho hospital y que cumplieron con los criterios de inclusión. La recolección de datos se llevó a cabo en días laborales, en tanda matutina y vespertina durante el periodo enero-agosto 2019, con la inspección de la Dra. Ruth Villegas y los doctores presentes en el área.

Luego se les indicó la fecha para su próxima cita en seis meses, se procedió a contactar con la paciente una semana previa de la fecha para recordarle su asistencia a consulta, en esta se aplicó el cuestionario de seguimiento y se realizó los estudios correspondientes.

La recolección de datos se realizó mediante la implementación de dos cuestionarios. Luego de seleccionar los pacientes, se procedió a leerles el formulario del consentimiento informado (ver anexo XII.3), en caso de aceptar formar parte de la investigación, firmaron el documento del cual las participantes conservaron una copia.

La recolección se llevó a cabo durante los meses de enero y marzo 2019, se continuo con la consulta de seguimiento en el periodo de junio y agosto del 2019.

VI.8. Tabulación:

Todos nuestros datos fueron revisados, procesados, tabulados y computarizados a través del programa Microsoft Excel.

VI.9. Análisis:

Los datos obtenidos fueron analizados en frecuencia simple.

VI.10. Consideraciones Éticas:

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki³⁶ y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las

Ciencias Médicas (CIOMS)³⁷. El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión por de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de enseñanza del Hospital de la Mujer Dominicana cuya aprobación fue requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implicó el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de Patología de Cuello). Los mismos fueron manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creados con esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por las investigadoras. Todos los informantes identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal con el fin de obtener su permiso para ser contactadas en las etapas subsecuentes del estudio.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente trabajo, tomada en otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

VII. RESULTADOS

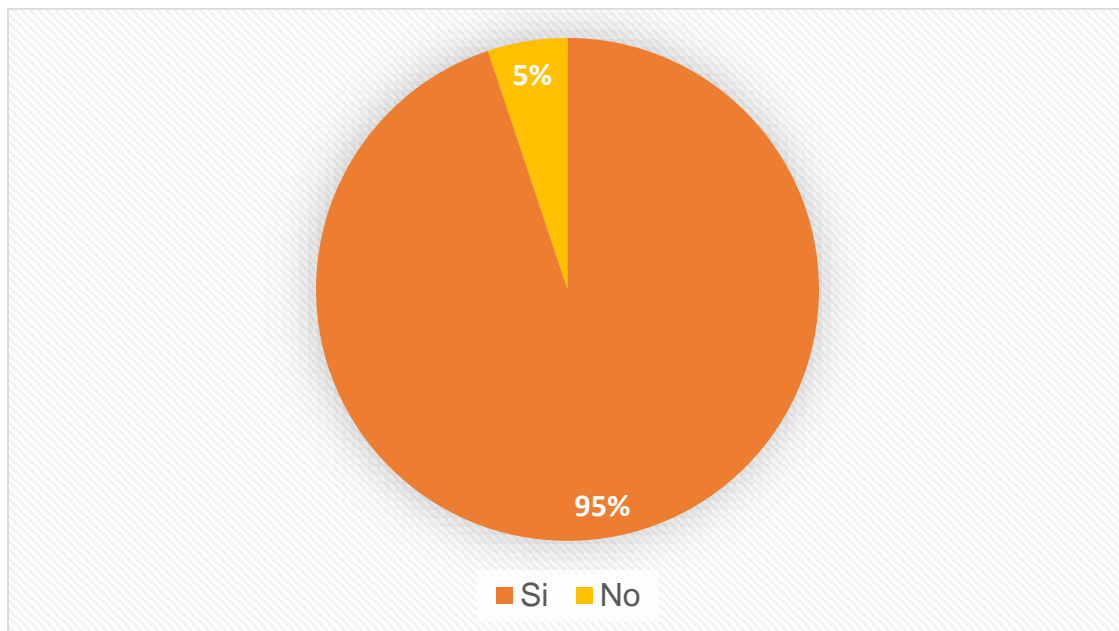
Un total de 167 pacientes fueron referidas al departamento de patología de cuello por presentar citologías anormales, de estas 117 fueron diagnosticadas con NIC I durante el periodo de estudio; sin embargo, solo 111 pacientes acudieron su cita de seguimiento, representando a un 94,9 por ciento, conformando así nuestra muestra de estudio. (ver tabla 1 y gráfico I).

Tabla 1. Distribución de las 117 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana según su asistencia a seguimiento. Julio 2018-septiembre 2019.

Seguimiento	Frecuencia	%
Si	111	94.9
No	6	5.1
Total	117	100.0

Fuente: Instrumentos de recolección de datos.

Gráfico I. Distribución de las 117 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana según su asistencia a seguimiento. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 1.

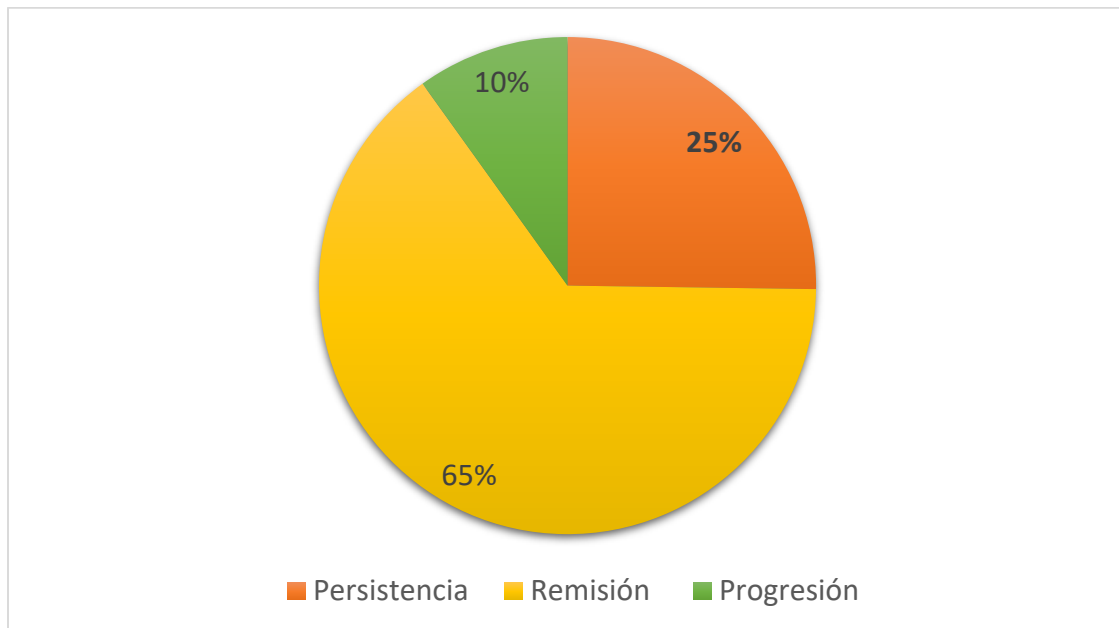
En cuanto a la evolución del NIC I después de los seis meses de seguimiento correspondientes, el 64,9 por ciento de estas lesiones remitieron, seguido por una persistencia del 25,2 por ciento de los casos, mientras que, el 9.9 por ciento mostraron progresión. (ver tabla 2 y gráfico II).

Tabla 2. Distribución de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana según la evolución del NIC I en seis meses. Julio 2018-septiembre 2019.

Evolución del NIC I	Frecuencia	%
Persistencia	28	25.2
Remisión	72	64.9
Progresión	11	9.9
Total	111	100.0

Fuente: Instrumentos de recolección de datos.

Gráfico II. Distribución de las 117 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana según la evolución del NIC I en seis meses. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 2.

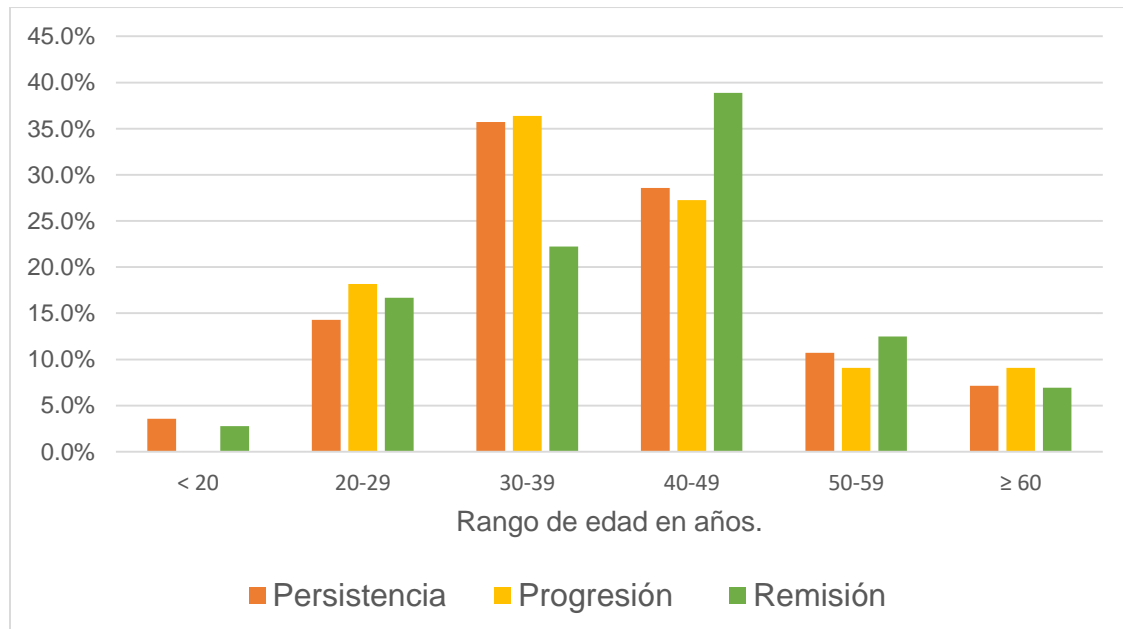
El rango de edad más frecuente para la detección de NIC I fue de 40-49 años, siendo este el más común en los grupos de remisión y progresión. En cuanto a la persistencia, el rango de edad de 30-39 años fue el predominante (ver tabla 3 y grafico III).

Tabla 3. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la edad de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Edad (años)	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remision (%)
< 20	3 (2.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.8)
20-29	18 (16.2)	4 (14.3)	2 (18.2)	12 (16.7)
30-39	30 (27.0)	10 (35.7)	4 (36.4)	16 (22.2)
40-49	39 (35.1)	8 (28.6)	3 (27.3)	28 (38.9)
50-59	13 (11.7)	3 (10.7)	1 (9.1)	9 (12.5)
≥ 60	8 (7.2)	2 (7.1)	1 (9.1)	5 (6.9)
Total	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico III. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la edad de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-Septiembre2019.



Fuente: tabla 3.

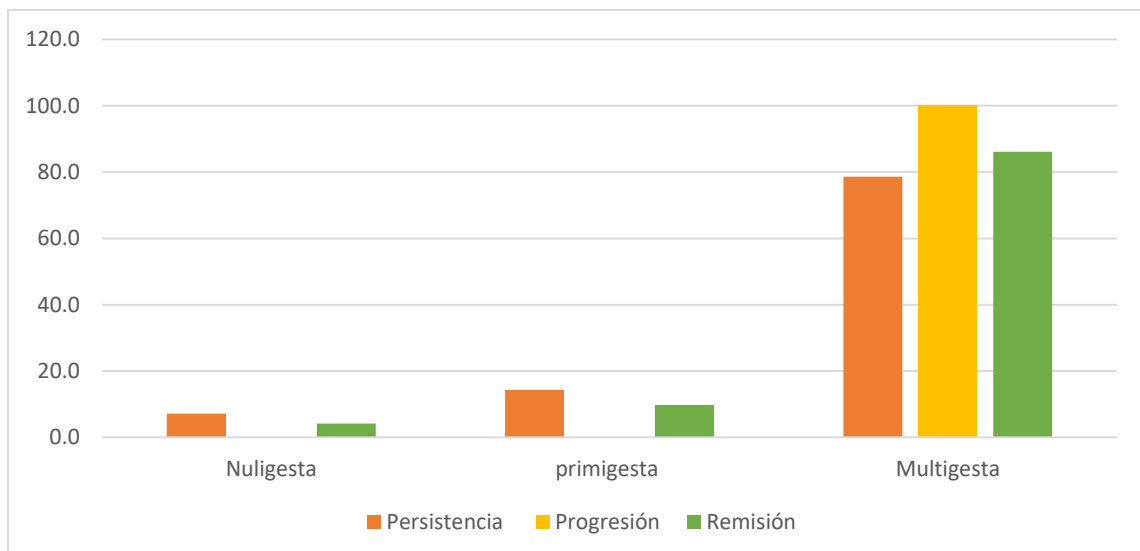
En cuanto los antecedentes obstétricos de las pacientes, podemos observar que la mayoría de estas han tenido uno o más embarazos correspondiendo a un 95,5 por ciento de la muestra estudiada. En el grupo de persistencia, 78 por ciento fueron Multigesta, mientras que, en el grupo de progresión el 100 por ciento tuvieron más de un embarazo (ver tabla 4 y gráfico IV).

Tabla 4. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de gestaciones de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Gestaciones	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
Nuligesta	5 (4.5)	2 (7.1)	0 (0.0)	3 (4.2)
Primigesta	11 (9.9)	4 (14.3)	0 (0.0)	7 (9.7)
Multigesta	95 (85.6)	22 (78.6)	11 (100.0)	62 (86.1)
Totales	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico IV. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de gestaciones de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de patología de cuello en el hospital de la mujer dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 4.

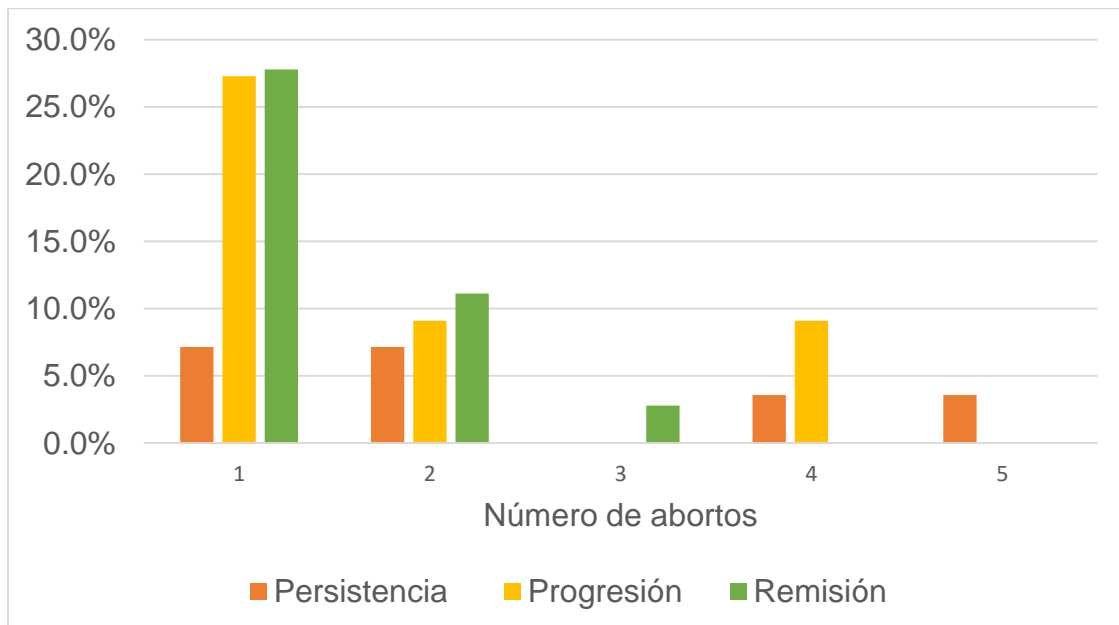
Un total de 36,9 por ciento de las pacientes han experimentado uno o más abortos en alguna ocasión de su vida, siendo el grupo de progresión en el que se evidencio un mayor número de abortos con un 45,5 por ciento (ver tabla 5 y el gráfico V).

Tabla 5. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de abortos de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Abortos	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
1	25 (22.5)	2 (7.1)	3 (27.3)	20 (27.8)
2	11 (9.9)	2 (7.1)	1 (9.1)	8 (11.1)
3	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
4	2 (1.8)	1 (3.6)	1 (9.1)	0 (0.0)
5	1 (0.9)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	41 (36.9)	6 (21.4)	5 (18.2)	30 (41.7)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico V. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de abortos de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 5.

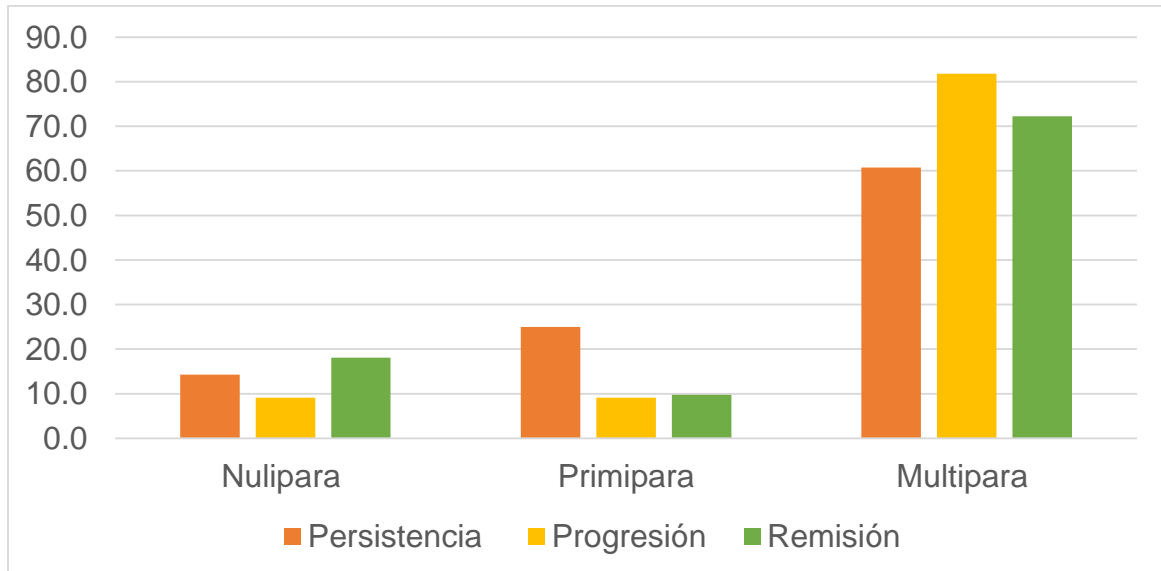
Se evidencio una relación entre el número de partos y la progresión del NIC I, ya que en este el 81,8 por ciento fueron multíparas, contrastando con el grupo de la persistencia, donde un 60,7 por ciento, fueron multíparas. (ver tabla 6 y gráfico VI).

Tabla 6. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de partos de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Partos	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remision (%)
Nulípara	18 (16.2)	4 (14.3)	1 (9.1)	13 (18.1)
Primípara	15 (13.5)	7 (25.0)	1 (9.1)	7 (9.7)
Multípara	78 (70.3)	17 (60.7)	9 (81.8)	52 (72.2)
Totales	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico VI. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de partos de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 6.

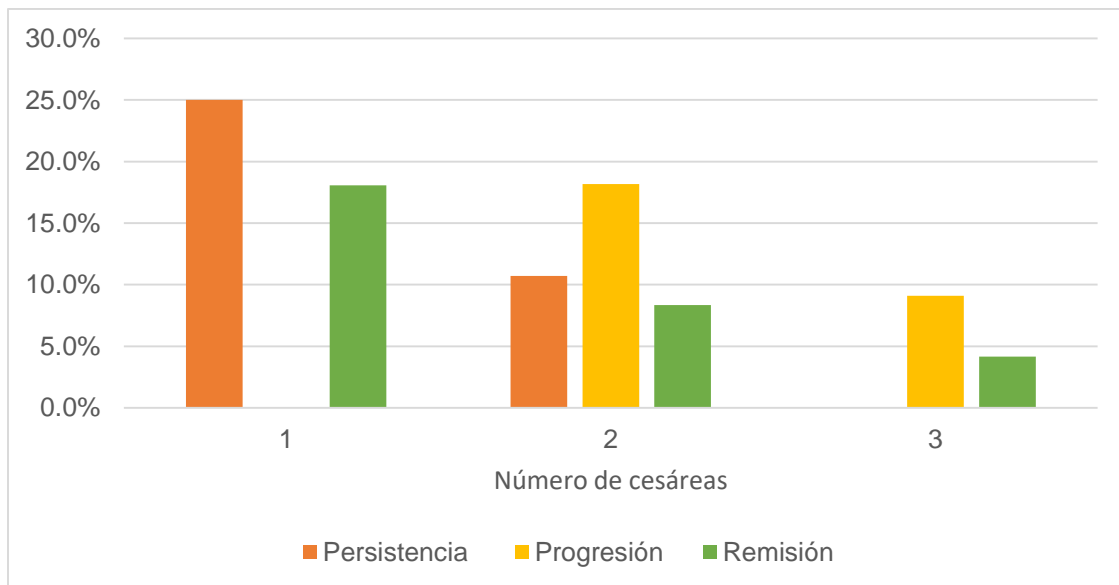
Acerca de la relación entre el número de cesáreas y la evolución del NIC I, hemos de destacar que el 30,6 por ciento de las pacientes que presentaron remisión de la lesión tenían antecedentes de cesárea, mientras que en el grupo de progresión y persistencia mostraron un 27,3 por ciento y un 35,7 por ciento, respectivamente (ver tabla 7 y el gráfico VII).

Tabla 7. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de cesáreas de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Cesáreas	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
1	20 (18.0)	7 (25.0)	0 (0.0)	13 (18.1)
2	11 (9.9)	3 (10.7)	2 (18.2)	6 (8.3)
3	4 (3.6)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (4.2)
Total	35 (31.5)	10 (35.7)	3 (27.3)	22 (30.6)

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Gráfico VII. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de cesáreas de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 7.

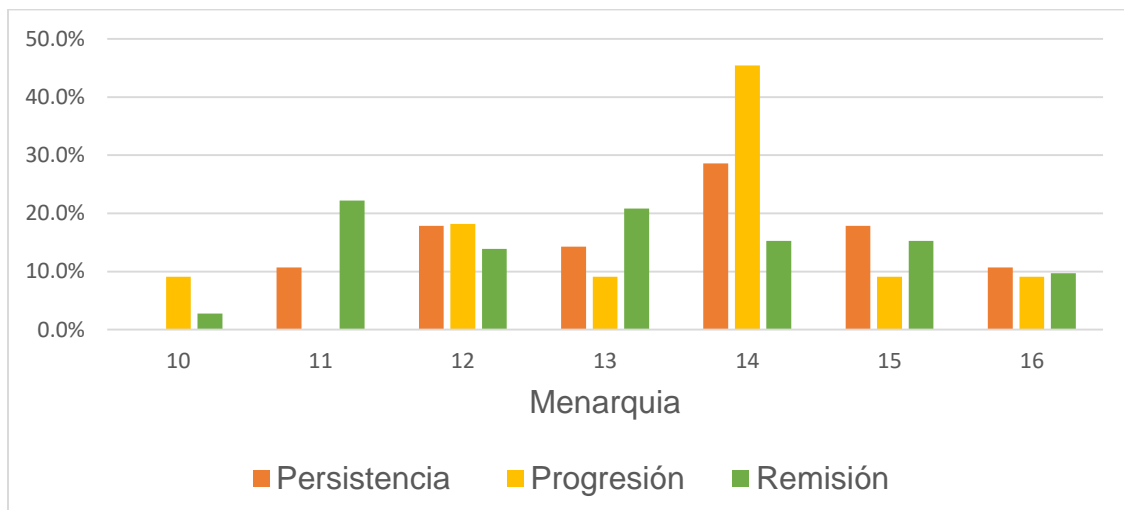
Se comprobó que el grupo de pacientes en las cuales remitió la lesión la menarquía ocurrió a edades más tempranas, demostrado por un 22,2 por ciento a la edad de 12 años, comparado con un 45,5 por ciento y un 28,6 por ciento pertenecientes a los grupos de progresión y persistencia, mutuamente, en los cuales 14 años fue la edad más frecuente (ver tabla 8 y gráfico VIII).

Tabla 8. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la menarquía de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Menarquía	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
10	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (2.8)
11	19 (17.1)	3 (10.7)	0 (0.0)	16 (22.2)
12	17 (15.3)	5 (17.9)	2 (18.2)	10 (13.9)
13	20 (18.0)	4 (14.3)	1 (9.1)	15 (20.8)
14	24 (21.6)	8 (28.6)	5 (45.5)	11 (15.3)
15	17 (15.3)	5 (17.9)	1 (9.1)	11 (15.3)
16	11 (9.9)	3 (10.7)	1 (9.1)	7 (9.7)
Total	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico VIII. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la menarquía de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 8.

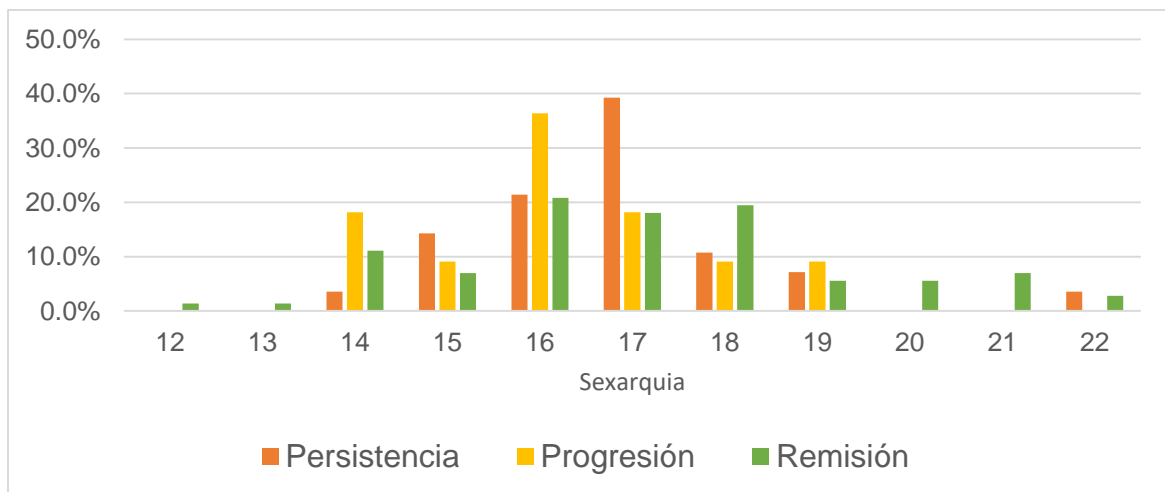
La sexarquía en las pacientes que remitieron fue en su mayoría a los 16 años, representando un 20,8 por ciento de su población, al igual que el grupo de progresión representó por un 36,4 por ciento, mientras que, en el grupo de persistencia la edad más común para el inicio de las relaciones sexuales fue a los 17 años, constituyendo un 39,3 por ciento (ver tabla 9 y gráfico IX).

Tabla 9. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la sexarquía de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Sexarquía	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
12	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
13	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
14	11 (9.9)	1 (3.6)	2 (18.2)	8 (11.1)
15	10 (9.0)	4 (14.3)	1 (9.1)	5 (6.9)
16	25 (22.5)	6 (21.4)	4 (36.4)	15 (20.8)
17	26 (23.4)	11 (39.3)	2 (18.2)	13 (18.1)
18	18 (16.2)	3 (10.7)	1 (9.1)	14 (19.4)
19	7 (6.3)	2 (7.1)	1 (9.1)	4 (5.6)
20	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)
21	5 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.9)
22	3 (2.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (2.8)
Total	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico IX. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la sexarquía de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 9.

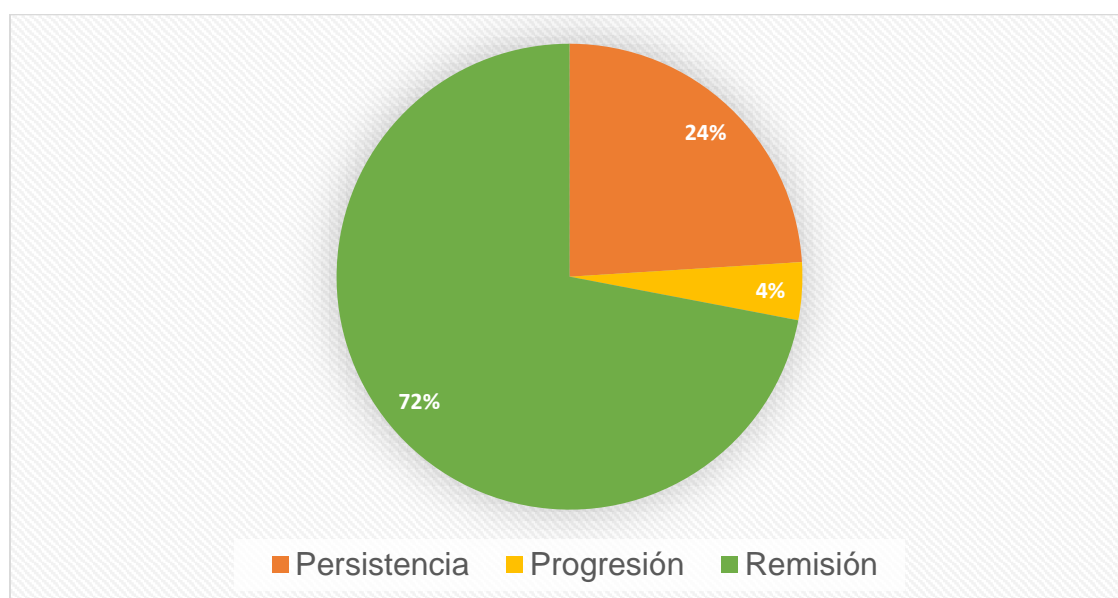
En relación a la menopausia y la evolución del NIC I, encontramos que 25 de las pacientes eran menopaúsicas, el grupo de remisión fue el mayoritario con un 72,0 por ciento, en el grupo de persistencia representó un 24,0 por ciento, mientras que 4,0 por ciento tuvo una progresión de la lesión (ver tabla 10 y gráfico X).

Tabla 10. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la menopausia de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Menopausia	Frecuencia	%
Persistencia	6	24.0
Progresión	1	4.0
Remisión	18	72.0
Total	25	100.0

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico X. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según la menopausia de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 10.

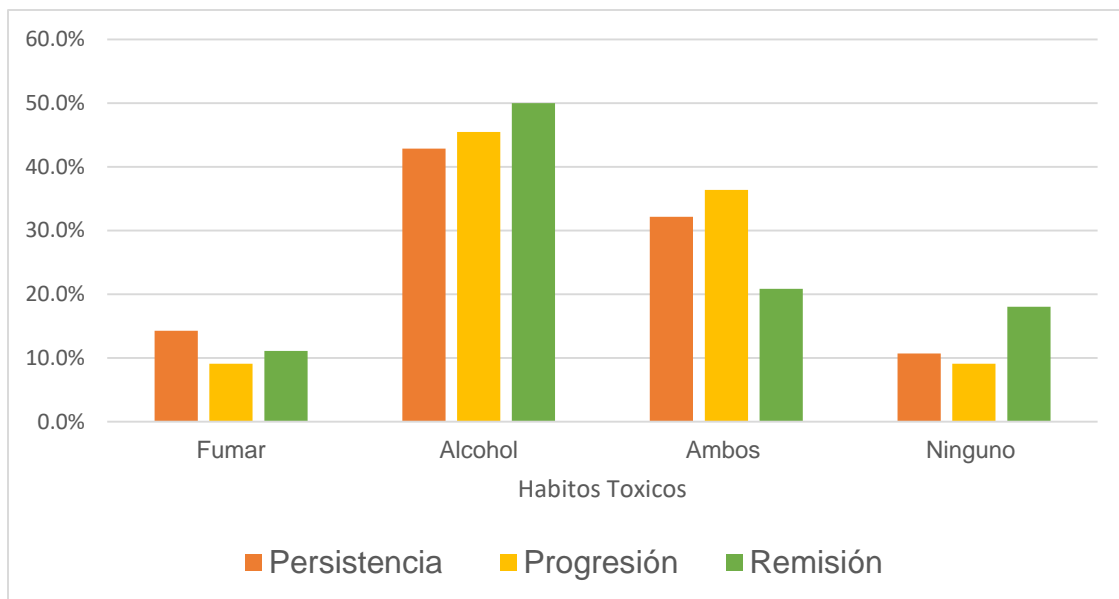
La relación entre los hábitos tóxicos y el NIC I, se evidenció que el consumo de alcohol fue el mas frecuente en los tres grupos de evolución, representado un 50,0 por ciento en el grupo de remisión, un 45,5 por ciento en progresión, y un 42,9 cierto para persistencia. No obstante, hay que observar que el conjunto de consumo de alcohol y tabaco es más común en los grupos de progresión con un 36,4 por ciento, persistencia con un 32,1 por ciento y en comparación con el grupo de remisión con un 20,8 por ciento (ver tabla 11 y gráfico XI).

Tabla 11. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según los hábitos tóxicos en las pacientes 111 que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Hábitos tóxicos	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
Fumar	13 (11.7)	4 (14.3)	1 (9.1)	8 (11.1)
Alcohol	53(47.7)	12 (42.9)	5 (45.5)	36 (50.0)
Ambos	28 (25.2)	9 (32.1)	4 (36.4)	15 (20.8)
Ninguno	17 (15.3)	3 (10.7)	1 (9.1)	13 (18.1)
Total	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico XI. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según los hábitos tóxicos en las pacientes 111 que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: tabla 11.

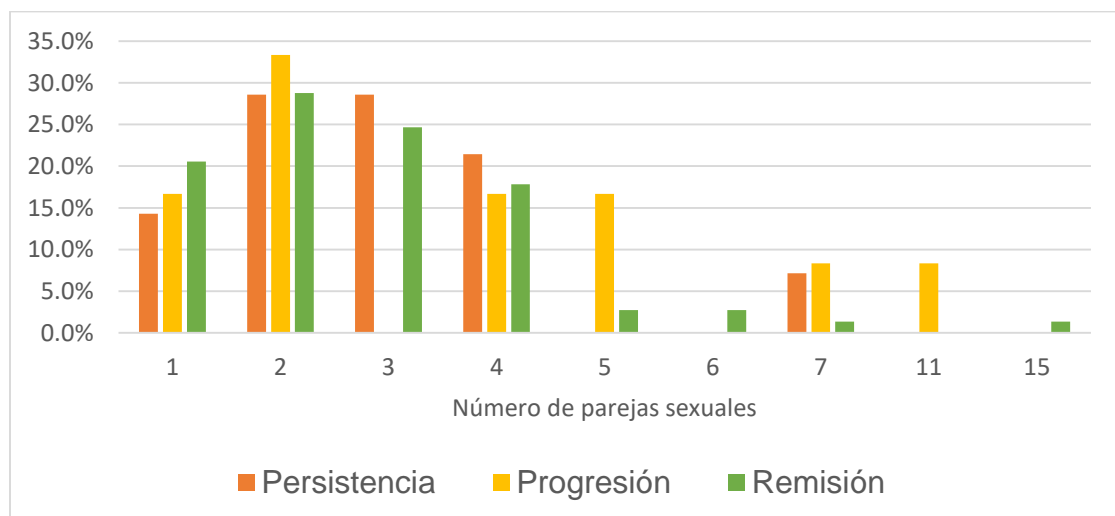
En cuanto al número de parejas sexuales, se demuestra que la mayoría de las pacientes tenía de una a tres parejas en todos los grupos de estudio, siendo dos parejas la tendencia, figurando un 29,7 por ciento (ver tabla 12 y gráfico XII).

Tabla 12. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de parejas sexuales de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.

Número de parejas sexuales	Total (%)	Persistencia (%)	Progresión (%)	Remisión (%)
1	20 (18.6)	4 (14.3)	1 (9.1)	15 (20.8)
2	33 (29.7)	8 (28.6)	4 (36.4)	21 (29.2)
3	25 (22.5)	8 (28.6)	0 (0.0)	17 (23.6)
4	21 (18.9)	6 (21.4)	2 (18.2)	13 (18.1)
5	4 (3.6)	0 (0.0)	2 (18.2)	2 (2.8)
6	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)
7	4 (3.6)	2 (7.1)	1 (9.1)	1 (1.4)
11	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
15	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Total	111 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)	72 (100.0)

Fuente: instrumento de recolección de datos.

Gráfico XII. Distribución de la evolución del NIC I en seis meses según el número de parejas sexuales de las 111 pacientes que acudieron a la consulta de Patología de cuello en el Hospital de la Mujer Dominicana. Julio 2018-septiembre 2019.



Fuente: fuentes 12.

VIII. DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados en cuanto a la persistencia y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical grado I en el Hospital de la Mujer Dominicana, donde, presentó una adherencia a seguimiento de 94,9 por ciento, De 1 a 6 meses de 117 mujeres diagnosticadas con NIC I, la evolución a lesiones más avanzadas se evidenció en un 9,9 por ciento, mientras que la persistencia en un 25,2 por ciento. Esto difiere con un estudio realizado por la Universidad de Cartagena de las Indias, el cual expresa que en la fase de seguimiento, el 42,7 por ciento de las pacientes no continuaron, entretanto, la evolución de las lesiones este evidenció solo un 4,5 por ciento de progresión.⁵ Por otro lado, según un estudio realizado por Lizardo, en la Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia, demostró que el 84 por ciento continuo con el seguimiento, un 57 por ciento presentaron remisión espontanea, un 28 por ciento persistencia y un 15 por ciento progresión, concordando así con los resultados de nuestra investigación.¹¹

En la población del presente estudio no hubo diferencias destacables de la evolución según la edad, sin embargo, hay que reconocer que el grupo de mayor incidencia de diagnóstico fue en el rango de 40-49 años, siendo el grupo de edad de 30-39 fue el más afectado en persistencia y progresión de la lesión, contrastando con un estudio cubano en el cual el rango de edad de diagnóstico más frecuente fue de 25-39 años. En un estudio realizado en la Isla de la Juventud, 33 por ciento fue el grupo de 40 a 49 años; cabe destacar que el 25,7 por ciento excede los 50 años de edad, un 21,6 por ciento estuvo entre 30-39 años y 15,5 por ciento entre 20-29 años. Solo 4 por ciento tenía menos de 20 años al momento del diagnóstico³².

En cuanto a las gestaciones en nuestra investigación se observa que un 95,5 por ciento ha tenido un embarazo como mínimo, esto difiere con un estudio realizado por Rodríguez *et tal* donde demuestra que un 82 por ciento de su muestra ha estado embarazada alguna vez.³¹

Comprobamos en nuestra investigación que el grupo con mayor número de abortos fue el de las pacientes que presentaron una progresión de la lesión con un 45,5 por ciento.

La multiparidad es considerada un cofactor cuando está presente una infección por el virus del papiloma humano que se asocia a la posibilidad de desarrollar lesiones premalignas y malignas de cuello del útero, argumentado por el proceso de reepitelización que se produce ante los desgarros producidos por los partos, durante el cual pueden producirse atipias celulares y la comprobada depresión de los mecanismos inmunológicos que se han relacionado con el aumento del riesgo de aparición de lesiones precursoras del cáncer cervicouterino mientras más embarazos tenga la mujer. Un 70,3 por ciento de las pacientes de este estudio fueron multíparas. Una investigación realizada por Rodríguez, mostró resultados similares a este estudio, donde las mujeres con LEIBG que habían tenido más de un hijo constituyeron 65,8 por ciento³¹. Diferentes resultados se obtuvieron en una investigación realizada en dos áreas del municipio Santa Cruz del Norte, donde más de la mitad de las mujeres tuvo un solo parto.³³ En nuestro estudio se comprobó una relación entre el número de partos y la progresión del NIC I, ya que el 81,8 por ciento, fueron multíparas.

Si bien no se ha demostrado una relación entre el número de cesáreas y la evolución del NIC I, en nuestro estudio no se muestra como un factor de riesgo relevante para el desarrollo del NIC I, más bien como un componente agregado.

Una menarquía a edades tempranas, entiéndase antes de los 11 años, tiene mayor relación con la posibilidad de desarrollar cáncer de cérvix, debido a que las adolescentes la interpretan como madurez biológica, inicio de la vida adulta y mayor posibilidad de contactos sexuales y gestaciones. En esta investigación se observó que el 72,1 por ciento de la población tuvo una menarquía entre el rango de edad normal (11 a 14 años).

Se afirma que tener las primeras relaciones sexuales en edades tempranas constituye un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer cervical, como establece 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. En este estudio se confirma, ya que un 66,7 por ciento tuvo su inicio antes de los 18 años, además un 92,8 por ciento inicio antes de los 20 años. Así mismo, un estudio realizado por las doctoras Lima, Mercedes y Graterol en Venezuela, presento que el 74 por ciento de las

diagnosticadas con NIC I habían comenzado su vida sexual antes de los 18 años, siendo este hallazgo similar a nuestro estudio.³

Gran parte de la bibliográfica nacional e internacional tienden a evaluar mujeres en edad reproductiva, mas no suele investigarse al grupo de población en etapa del climaterio o menopausia, ni se ha llevado a cabo un estudio en el que se evalúe la correlación citocolposcópica. En este estudio un 24.0 por ciento de la población ya cursaba esta etapa, estos resultados concuerdan en un estudio realizado en México en el cual se observa una incidencia del 24 por ciento de LIEBG.³⁵

Se acepta que en las mujeres fumadoras el riesgo de padecer la enfermedad aumenta hasta tres veces, adicionalmente existe una fuerte relación entre la cantidad de cigarrillos diarios y la respuesta a la infección por el VPH. Sin embargo, los resultados de nuestra investigación revelan que el hábito tóxico más relevante fue el alcohol en un 48 por ciento, seguido por la combinación de este con el fumar tabaco en un 25 por ciento. En cuanto a fumar tabaco, encontramos que 46 por ciento de las pacientes donde persistió el NIC I, mientras que en un estudio en Cuba fue de 48,1 por ciento de la muestra total.³¹

Un número elevado de compañeros sexuales aumenta el riesgo del cáncer de cérvix por la posibilidad de una mayor contaminación con el HPV, transmitido por el traumatismo del acto sexual, recordando que el uso de condón no protege contra la infección del VPH. En nuestra investigación el 52,2 por ciento tuvo tres o más parejas sexuales, representando la mayoría de la población, este resultado contrasta con un estudio cubano el cual 58 por ciento de las participantes refirió haber tenido solo una pareja sexual³²; no obstante, un estudio realizado en Venezuela, evidenció que el 65,7 por ciento tuvo tres o más parejas sexuales.³

IX. CONCLUSIONES

1. La persistencia de la neoplasia intraepitelial cervical grado I en la población de estudio fue de 25,2 por ciento, mientras que la progresión fue de 9,9 por ciento, teniendo en cuenta que la tasa de seguimiento fue de 94,9 por ciento a los seis meses.
2. El rango de edad más frecuente para la persistencia y progresión fue 30-39 años con 35,7 y 36,4 por ciento para ambos grupos respectivamente.
3. En relación a los antecedentes obstétricos con la persistencia del NIC I, el 78,6 por ciento fueron multigestas, fue el grupo con menor incidencia de abortos con un 21,4 por ciento, el 60,7 por ciento de estas pacientes fueron multíparas y de estas un 35,7 por ciento tuvieron cesáreas. En cuanto al grupo de progresión, el 100,0 por ciento de las participantes fueron multíparas, fue el grupo con más abortos y partos con un 45,5 por ciento y 90,9 por ciento, respectivamente, mientras que solo un 27,3 por ciento tuvieron cesáreas
4. La relación de la menarquía con la persistencia y progresión, este estudio no aportó datos destacables, ya que la mayoría de las pacientes en ambos grupos estuvo entre los rangos normales para esta, es decir, entre los 11 y 14 años.
5. La sexarquía, en los grupos de persistencia y progresión se presentó una mayor correlación con el inicio de relaciones sexuales de manera precoz, entendiéndose antes de los 18 años, representado 78,6 por ciento y 81,9 por ciento para el grupo de persistencia y progresión, proporcionalmente.
6. Solo 25 pacientes fueron menopaúsicas, de estas 24.0 por ciento pertenecen al grupo de persistencia y un 4.0 por ciento al grupo de progresión.
7. El hábito tóxico más frecuente fue el consumo habitual de alcohol tanto en persistencia con un 42,9 por ciento como en progresión un 45.5 por ciento, seguido por la combinación del consumo del alcohol y el fumar tabaco, siendo para persistencia un 32,1 por ciento y para progresión 36,4 por ciento.
8. El número de parejas sexuales más frecuente en el grupo de persistencia fue de 2 a 3, representado por un 28,6 por ciento, mientras que en el grupo de progresión fue de 2, representado por un 33.3 por ciento.

X. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda que luego de conocer el resultado de la presente investigación, a las autoridades y el personal de salud del Hospital de la Mujer Dominicana estimular de manera continua a sus usuarias, para que ellas asuman con responsabilidad la realización periódica del Papanicolau como una estrategia de prevención oportuna del cáncer de cuello uterino.
2. Se recomienda que se realice de un estudio con una duración del seguimiento, de mínimo dos años, para evaluar de una manera específica la evolución del NIC I en la población dominicana, al igual que se incluyan entrevistas y asesoramientos a las parejas sexuales de las afectadas.
3. Se recomienda que se lleve a cabo un estudio que evalúe de manera amplia y específica la relación entre la menopausia y la evolución del NIC I en la población dominicana.
4. Se recomiendan que se establezcan estrategias para mejorar el seguimiento a las pacientes que fueron diagnosticadas con NIC I, u otra lesión intraepitelial cervical, por ejemplo, las llamadas recordatorios para las citas de seguimiento.
5. Se recomienda apelar al Sistema Nacional de Salud para que se implemente la realización de citología en base líquida para un mayor diagnóstico lesiones intraepiteliales cervicales y aumentar el rango de edad en las que son distribuidas las vacunas contra el VPH para que más mujeres puedan beneficiarse de esta.

XI. REFERENCIAS

1. Nancy R. Gallegos O. Prevalencia de lesiones intraepiteliales clasificadas por el sistema de Bethesda en pacientes atendidas en consulta externa del área de ginecología del Hospital José Félix Valdivieso, Santa Isabel, Ecuador, agosto 2016 – enero 2017. [Tesis doctoral] Ecuador, Cuenca: universidad católica cuenca unidad académica de salud y bienestar facultad de medicina, 2017.
2. WHO. World health Organization, Cervical Cancer. Actualizado 15 febrero 2018. [Internet]. Consultado 5 octubre 2018. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/cervical-cancer/en/>
3. Lima M. G.; Herrera M.; Graterol Silva, I., seguimiento clínico de pacientes con diagnóstico de lesiones intraepiteliales de bajo grado de cérvix. Ambulatorio, María Teresa Toro, Maraca y, Venezuela. Comunidad y Salud, 2017;15(2): 31-39
4. Recomendaciones actualizadas para el Manejo de las anomalías detectadas durante el cribaje del carcinoma de cervix y sus precursores. ASCCP Bethesda. Publicado en abril 2013. [internet]. Consultado el 23 noviembre de 2018. Disponible en: www.asccp.org/assets/6e13b896-076e-40f7-8200-.../spanish-algorithms-final-pdf.
5. Barrios L. Retamoso, E, Alvis, L.R. Adherencia al seguimiento y evolución de la lesión en mujeres con NIC I. Rev. Colomb Cancerol. 2017; 21(1): 19-25.
6. Perez Casas J, et al. Evaluación de la calidad de la muestra de la citología líquida vs citología tradicional en una doble muestra. Archivos médicos de Actualización de Tracto Genital Inferior, Guatemala. 2013; 8(4):71-75.
7. Marrero Fernández, R., *Et al.* Incidencia y evolución de lesiones epiteliales cervicouterinas en mujeres menores de 25 años. Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río, Cuba. 2018; 22(4): 729-740.
8. Concepción J, Álvarez E, Reyes O. Tratamiento observacional vs. ablativo de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Estudio de cohorte pareado retrospectivo. Enero 2010-enero 2014. Clin Invest Gin Obst, España. 2017;44(1):16-20.

9. Schuster S., Joura E., & Kohlberge, PR. Historia natural de las lesiones intraepiteliales escamosas en el embarazo y el modo de parto. *Anticancer Res. Austria*: 2018; 38(4): 2439-2442.
10. Saldivar Mena C. Frecuencia del diagnóstico de NIC I por la consulta de patología cervical en el Hospital de la Mujer Dominicana, 2010-2014. [Tesis Doctoral] Santo Domingo, República Dominicana: Universidad Autónoma de Santo Domingo, Facultad de Medicina, 2015.
11. Lizardo Peña EM, et al. Remisión espontánea de las lesiones de cervix de bajo grado sometidas a manejo conservador. *Revista médica dominicana*, 2013;74(2): 21-25.
12. Paniagua M, Mateo Escoto RW. Correlación del diagnóstico citológico y colposcópico del NIC I en usuarias del Hospital Regional General Dr. Marcelino Vélez Santana, enero 2015-diciembre 2015. [Tesis Doctoral] Santo Domingo República Dominicana, Universidad Autónoma de Santo Domingo, 2016.
13. Hernández-Ramírez LF, Cardona-Arias JA. Lesiones intraepiteliales, inflamación y atipias escamosas cérvico-uterinas en mujeres de un municipio de Antioquia, Colombia, 2014. *Mes UIS*. abril de 2016;29(1):29-36.
14. Sociedad dominicana de obstetricia y ginecología. Cáncer de Cérvix: cómo afecta a nuestras mujeres. Actualizado en 19 marzo de 2018. [internet] Consultado: 20 diciembre 2018. Disponible en: <http://www.sdog.org.do/marzo-mes-del-cancer-cervix/>
15. OMS. Organización mundial de la salud. Salud de las Mujeres Actualizado en Julio 2018. [internet] Consultado: 9 octubre 2018. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>
16. University of Texas Md Anderson Cancer Center. Cáncer cervical [Internet]. Actualizado en septiembre 2018. [internet] Consultado en diciembre 2018. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/cancer-types/cervical-cancer.html>
17. Medina-Villaseñor, E. et al. Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(1): 12-25.

18. Herrera, Y, Piña-Sánchez, P. Historia de la evolución de las pruebas de tamizaje en el cáncer cervicouterino. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015; 53(6): 670-677.
19. Hoffman, B.L, Schorge, J.O, Schaffer, J.L, Halvorson, L.M, Bradshaw, K.D. Williams *Ginecológica* (2da ed.). México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2014.
20. Drake RL, Vogl WA, Mitchell AW. *Anatomía básica de Gray.* (3ra ed) España: Elsevier España S.L., 2013.
21. Kumar, V, Abbas, A.K, Fausto, N., *et al.* Robbins y Cotran *Patología estructural y funcional.* (9va ed.). España: Elsevier España, SL; 2015.
22. Berek, J.S.B, *Ginecológica de Berek & Novak.* (15 ed.). España: L.L.W; 2013.
23. Machain-loera, A. Comportamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en la adolescente embarazada y su persistencia posterior al evento obstétrico. *Gaceta Médica de México.* 2014; 150(3): 288-92.
24. Bayo calero, J, Huergo, S.A. *Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer.* (1ra ed.). España: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2017.
25. American cancer society. *Cáncer de cuello uterino.* Actualizado en septiembre 2018. [internet] Consultado el 14 noviembre 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-cuello-uterino/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
26. Ramos-ortega, G, Díaz-Hernández, M.C, Rodríguez-Moctezuma, J.R, Domínguez-Gómez, F.G. Citología cervical satisfactoria Extendido exocervical circular comparado con longitudinal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014; 52(6): 696-703.
27. Zambrano Araque, S.E, González Blanco, M. Citología en base líquida: parámetros de eficacia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015; 75(3): 187-199.
28. Castaño Ignacio, M, hurtado estrada, G. Test de VPH (captura de híbridos II) en pacientes tratadas con radiofrecuencia. *Arch Inv Mat Inf.* 2013; 4(1): 13-21.

29. Moreno barrios, M.C. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obstet Ginecol Vene. 2017; 77(1): 58-66.
30. Cash, R, Wikler, D, Saxena, A, V Capron, A. Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. (1ra ed.). Estados Unidos: Organización Panamericana de la Salud; 2014.
31. Rodríguez Martínez, L, Sarduy Nápoles, M. Evolución de las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado del cérvix (2012-2013). Rev Cubana Obstet Ginecol. 2017;43(4): 1-12.
32. Dávila HL, Álvarez F, Peña ML, García A, Matos S. Lesiones epiteliales asociadas al virus del papiloma humano. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2014;40(4):388-98.
33. Cabrera Arenas J. C. Distribución de los factores de riesgo en el cáncer de cuello uterino en pacientes del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, 2006-2011. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2016.
34. Martínez Chang, Y.M, Sarduy Nápoles, M. Manejo de las adolescentes con neoplasia intraepitelial cervical. Rev Cubana Invest bioméd. 2013;25(1): 1561-1569.
35. Sánchez-Zamora, R, Sarduy Nápoles, M. Correlación histocitológica y colposcópica en pacientes en transición a la menopausia. Ginecol Obstet Mex. 2016;84(2): 65-71.
36. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Acta Bioética 2000; VI (2): 321.
37. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Genova, 2002.

XII. ANEXOS

XII.1. Cronograma

Variable	Tiempo: 2018 – 2019
2018	
Selección del tema	Julio
Búsqueda de referencias	Julio – Septiembre
Elaboración del anteproyecto	Agosto – Octubre
Sometimiento y aprobación	Noviembre-Diciembre
2019	
Ejecución de las encuestas	Enero – Marzo
Tabulación y análisis de la información	Junio- Agosto
Redacción del informe	Agosto
Revisión del informe	Agosto
Encuadernación	Septiembre
Presentación	Septiembre

XII.2. Instrumentos de recolección de los datos

XII.2.1. Cuestionario inicial.

PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I, EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DOMINICANA JULIO, 2018-SEPTIEMBRE, 2019.

Forma. No. _____

Fecha: _____

1. Datos sociodemográficos y salubres

a. Edad: _____

b. Hábitos tóxicos

Alcohol Fumar Otro: _____

2. Antecedentes ginecológicos:

a. Menarquia: _____

b. Sexarquía: _____

c. Número de parejas sexuales actuales: _____

3. Antecedentes obstétricos

a. Número de embarazos: _____

b. Número de abortos: _____

c. Número de partos por vía vaginal: _____

d. Número de partos por cesárea: _____

XII.2.2 Cuestionario de seguimiento
PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL GRADO I, EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DOMINICANA
JULIO, 2018-SEPTIEMBRE, 2019.

a. Resultado de colposcopia y biopsia cervical:

Normal Alterado

b. Comportamiento de la lesión después de 6 meses:

Regresión Progresión Persistencia

c. Fecha de última menstruación: _____

XII.3. Consentimiento informado

PERSISTENCIA Y PROGRESIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I, EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL, EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DOMINICANA JULIO, 2018-SEPTIEMBRE, 2019.

Usted ha sido invitada a formar parte de esta investigación, si usted acepta participar en la investigación se llenará un cuestionario donde se recolectarán los resultados de la citología y la biopsia confirmatoria del diagnóstico de NIC I seguida por una evaluación control luego de 6 meses. La participación en el estudio es voluntaria y su atención médica no cambiará al aceptar o negarse a formar parte de este. Si usted puede retirarse en cualquier momento sin que se le pueda exigir ningún tipo de explicación y prestación. No se obtendrá beneficio económico alguno por la participación en el estudio, al igual no existe ningún tipo de riesgo. Si surge alguna duda contara con el asesoramiento de las sustentantes ya mencionadas y de los doctores presentes.

La presente investigación será realizada por las estudiantes de la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU) María del Pilar Arguelles Marrero y Sarah Elizabeth Paniagua Burgos bajo el asesoramiento de la doctora Ruth Villegas Matos, Gineco-obstetra y oncóloga en el departamento de Patología de Cuello del Hospital de la Mujer Dominicana, con el propósito de establecer la regresión, persistencia y progresión de la NIC I en la población de mujeres de edad fértil.

Este proyecto requiere la utilización y manejo de datos de carácter personal que en todo caso le será garantizado la confidencialidad de estos, no serán utilizados para otros propósitos fuera de esta investigación. Para que conste por escrito a efectos de información de los pacientes y/o de sus representantes legales, se formula y se entrega la presente hoja informativa.

He leído la hoja de información que se me ha entregado y he comprendido en todos sus términos. He sido suficientemente informada y he podido hacer preguntas sobre los objetivos y metodología aplicados en el proyecto de investigación.

Nombre del paciente_____

Firma_____

Fecha _____

XII.4. Costos y recursos

XII.4.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> • 2 sustentante • 2 asesor (metodológico y clínico) • Personas que participaran en el estudio 			
XII.4.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas		240.00
Papel Mastique	1 resmas	80.00	540.00
Lápices			
Borras	2 unidades	180.00	36.00
Bolígrafos			
Sacapuntas	2 unidades	3.00	24.00
Computador Hardware:	2 unidades	4.00	36.00
RAM; Pentium III 700 MHz; 128 MB	2 unidades	3.00	18.00
20 GB H.D.; CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c		3.00	
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows 10			
Microsoft Office 365			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector	2 unidades		1,200.00
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades		150.00
Calculadoras		600.00	
		75.00	
XII.4.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
XII.4.4. Económicos*			
Papelería (copias)	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	12 informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Inscripción al curso			2,000.00
Inscripción del anteproyecto			30,000.00
Inscripción de la tesis			30,000.00
Imprevistos			7,000.00
Total			\$78,824.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

XII.5. Evaluación

Sustentantes:

María del Pilar Arguelles Marrero

Sarah E. Paniagua Burgos

Asesores:

Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)

Dra. Ruth Villegas
(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Dr. Eduardo García
Director de la Escuela
de Medicina

Dr. William Duke
Decano Facultad de
Ciencias de la Salud.

Fecha: _____

Calificación: _____