

**MINISTERIO DEL INTERIOR  
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS**

**EVALUACION DE TRES METODOS DE  
TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA NEOPLASIA  
INTRAEPITELIAL CERVICAL**

**Tesis presentada en opción al grado científico de  
Doctor en Ciencias Médicas**

**AUTOR: *Dr. Miguel Román Sarduy Nápoles***

**TUTOR: *Dr. Cs. Ubaldo Farnot Cardoso***

**La Habana**

**2006**

## **Dedicatoria**

A mis padres,

A mis hijos Alejandro, Marcel y Penélope, que son los seres más preciados de mi vida.

A mi compañera Gladys, que con todo su amor me ha comprendido, apoyado y soportado las largas horas de trabajo de mesa para presentar esta investigación.

De forma especial, dedico este trabajo, como un homenaje póstumo al Prof. Manuel Veranes Arias, quien fue para mí un ejemplo de profesor, investigador, hermano, amigo y revolucionario que tanto me estimuló a presentar este trabajo.

## Agradecimientos

Al presentar los resultados del trabajo realizado durante muchos años en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas, categoría científica muy importante para mí, como profesional e investigador, es necesario agradecer a muchas personas que me han acompañado en este empeño.

- Al muy estimado Dr.Cs. Ubaldo Farnot Cardoso, uno de mis primeros profesores en el campo de la Ginecología y Obstetricia y mi tutor en este trabajo por sus valiosas orientaciones, recomendaciones y las horas robadas a su descanso.
- A la Dra. Irma Fernández Madero, por su ayuda y guía en el complejo mundo de la Bioestadística durante muchas sesiones de trabajo y a quien reconozco como mi asesora principal.
- A los Dres. C. Lemay Valdés Amador y Julio Díaz Mesa los oponentes de esta Tesis.
- A mis colegas de la Sección de Cirugía y en especial, a mis colegas, Dr. Raúl Vasallo Prieto y Dra. Ysis M. Martínez Chang por todo su apoyo y cooperación.
- A la futura Licenciada Belkis Herrera, personal de enfermería y de servicios de Consulta Externa y de la Sala B.
- Al Dr. Carlos Sabatier por su gran ayuda y colaboración personal. A la Dra. Norma Ladrón de Guevara, la Dra. María, las técnicas y el personal del Departamento de Anatomía Patológica por su trabajo en la toma de muestras y procesamiento de las citologías y biopsias.
- A las estimadas Licenciadas, técnicas del Departamento de Microbiología y las Dras. Margot y María de los Ángeles por su cooperación con los estudios vaginales.
- A Alexander Blanca, mi apreciado amigo e incansable editor.
- Al Dr. C. Eduardo Fermín por sus valiosos consejos y estimulación constantes.
- A la Dras María del Carmen Ponce y Águeda Santana por brindarme su vasta experiencia.

- Al Dr. Orestes Tamayo por sus orientaciones y su aporte bibliográfico y digital.
- A todos colegas de la Sección de patología del tracto genital inferior y Colposcopia.
- Al Dr. Evelio Cabezas Cruz, profesor que siempre me brindó su experiencia y ayuda.
- Dra. Blanca R. Manzano Ovies, mi hermana de siempre, por su apoyo personal.
- A todos los trabajadores del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas donde laboro desde hace más de veinte años y a todos los que de una forma u otra han cooperado para que pueda hacer realidad el sueño acariciado durante muchos años de trabajo de optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas.

## SÍNTESIS

La mortalidad por cáncer cérvicouterino ha venido incrementándose en los últimos treinta años en Cuba y constituye un grave problema de salud.

Como las lesiones intraepiteliales cervicales son un eslabón anterior al desarrollo potencial de un cáncer invasor, se confiere a mucha importancia a la pesquisa para descubrirlas y tratarlas si queremos disminuir su incidencia y mortalidad.

Este estudio realizado entre 1994 y 2000 en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, versa sobre la evaluación de tres métodos de tratamiento conservador de las neoplasias intraepiteliales como: la criocirugía, la vaporización con el láser de CO<sub>2</sub> y la radiocirugía con el objetivo de encontrar cual de ellos es el más eficaz en nuestro medio.

Se conformaron al azar, tres grupos de 50 mujeres cuyo diagnóstico histológico de la biopsia cervical fuera una lesión escamosa intraepitelial de alto grado, que agrupa según la clasificación de Bethesda, a las NIC II, NIC III y carcinoma in situ y cada grupo fue tratado con las modalidades referidas y evaluado al año, dos y cinco años.

Se conformó además, otro grupo de 55 pacientes con el diagnóstico de NIC I para conocer su evolución espontánea a los seis meses, al año y a los dos años, según lo propuesto en nuestro programa nacional, con el fin de conocer el porcentaje de regresión espontánea de las lesiones o de progresión a una de mayor grado.

Las lesiones intraepiteliales resultaron más frecuentes en edades del período reproductivo de las mujeres.

Se comprobó por citología, colposcopia e histología un elevado índice de infección por el virus de papiloma asociado a las lesiones intraepiteliales.

La vaporización con láser y la Radiocirugía tienen un elevado índice de eficacia a los cinco años, similar en las dos modalidades pero la última tiene más ventaja en cuanto al costo – beneficio.

La criocirugía no debe emplearse en lesiones de NIC III – carcinoma in situ sobre todo cuando las lesiones son extensas por su baja efectividad.

Se recomienda proponer a la Comisión Nacional para el Programa de Diagnóstico precoz de tratar conservadoramente a las mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado (NIC I) que no hayan curado al año.

## ÍNDICE DEL CONTENIDO

|  | Pág       |
|--|-----------|
| <b>INTRODUCCION</b>                                | <b>1</b>  |
| Antecedentes                                       | 1         |
| Situación problémica                               | 3         |
| Hipótesis  | 5         |
| Campo de aplicación de la hipótesis                | 5         |
| Objetivos generales                                | 5         |
| Objetivos específicos                              | 6         |
| Resultados que se presentan                        | 6         |
| Novedad científica de los resultados               | 6         |
| Estructura de la tesis                             | 7         |
| Importancia científica, social y económica         | 7         |
| Ética médica                                       | 8         |
| Nivel de presentación y difusión de los resultados | 9         |
| Nivel de introducción en la práctica               | 16        |
| <br>   |           |
| <b>CAPÍTULO 1. GENERALIDADES</b>                   | <b>17</b> |
| <br>   |           |
| <b>1.1 Neoplasia intraepitelial cervical</b>       | <b>17</b> |
| 1.1.1 Factores de riesgo asociados                 | 18        |
| <br>   |           |
| <b>1.2 Virus del papiloma humano</b>               | <b>23</b> |
| 1.2.1 Infección por VPH                            | 23        |
| 1.2.2 Tipos de VPH                                 | 24        |
| 1.2.3 Métodos de identificación del VPH            | 24        |
| 1.2.4 Tratamiento de las lesiones por VPH          | 26        |
| 1.2.5 La vacuna VPH 16/18                          | 28        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO 2. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER CÉRVICAL</b>                | <b>30</b> |
| 2.1 Programa nacional  | 30        |
| 2.2 Estudio citológico   | 32        |
| 2.2.1 Requisitos para la obtención de la muestra                         | 33        |
| 2.2.2 Obtención del frotis cervical                                      | 33        |
| 2.2.3 Clasificaciones citológicas  | 34        |
| 2.3 Colposcopía  | 36        |
| 2.3.1 Técnica del examen colposcópico                                    | 37        |
| 2.3.2 La colposcopía en Cuba   | 38        |
| 2.3.3 Clasificaciones colposcópicas                                      | 39        |
| 2.3.4 Descripción de las zonas de transformación atípicas                | 41        |
| 2.3.5 Morfometría colposcópica   | 44        |
| 2.3.6 Indicaciones de la colposcopía                                     | 45        |
| 2.4 Otros estudios complementarios                                       | 46        |
| 2.4.1 La penescopía  | 46        |
| 2.4.2 Microcolpohisteroscopía  | 47        |
| 2.5 Estudio histológico  | 48        |
| 2.5.1 Muestras exocervicales   | 48        |
| 2.5.2 Muestras endocervicales  | 49        |
| <br>   |           |
| <b>CAPÍTULO 3. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO</b>                               | <b>50</b> |
| 3.1 Criocirugía  | 51        |
| 3.1.1 Primeras aplicaciones de la criocirugía en Cuba                    | 54        |
| 3.2 Láser de dióxido de carbono  | 54        |
| 3.2.1 Primeras aplicaciones médicas del Láser de CO <sub>2</sub> en Cuba | 57        |
| 3.3 Radiocirugía   | 58        |
| 3.3.1 Primeras aplicaciones del asa diatérmica en Cuba                   | 62        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODO</b>   | <b>63</b> |
| 4.1 Descripción del estudio  | 63        |
| 4.1.1 Obtención de la muestra  | 63        |
| 4.1.2 Criterios de inclusión   | 64        |
| 4.1.3 Criterios de exclusión   | 64        |
| 4.1.4 Criterios de salida del estudio  | 65        |
| 4.1.5 Criterios de diagnóstico   | 65        |
| 4.1.6 Clasificación para la citología cervical según Richard                               | 66        |
| 4.1.7 Extensión de la lesión   | 66        |
| 4.1.8 Distribución de las pacientes según el grado de lesión<br>y el tratamiento realizado | 67        |
| 4.1.9 Criterio de evaluación   | 67        |
| 4.1.10 Variable principal de respuesta   | 67        |
| 4.1.11 Otras variables   | 68        |
| 4.1.12 Criterio de seguimiento   | 68        |
| 4.1.13 Procesamiento de la información y análisis estadístico<br>de los datos              | 70        |
| 4.2 Técnicas de tratamiento  | 71        |
| 4.2.1 Criocirugía  | 71        |
| 4.2.2 Vaporización con láser de CO <sub>2</sub>  | 71        |
| 4.2.3 Radiocirugía   | 72        |
| 4.3 Equipos e instrumental   | 73        |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>CAPÍTULO 5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b> | <b>76</b> |
| Tabla 1   | 76        |
| Tabla 2   | 77        |
| Tabla 3   | 78        |
| Tabla 4   | 80        |
| Gráficos 1 – 4  | 86-88     |
| Tabla 5   | 89        |
| Tabla 6   | 94        |
| Tabla 7   | 96        |
| Tabla 8   | 97        |
| Tabla 9   | 99        |
| Gráfico 5   | 101       |
| Tabla 10  | 102       |
| Tabla 11  | 104       |
| Tabla 12  | 105       |
| Tabla 13  | 106       |
| Tabla 14  | 108       |
| Gráfico 6   | 109       |
| Costo / beneficio   | 110       |

|  |            |
|--|------------|
| <b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>                        | <b>112</b> |
| 6.1 Conclusiones   | 112        |
| 6.2 Recomendaciones  | 113        |
| <br>   |            |
| <b>ANEXOS</b>  | <b>116</b> |
| <br>   |            |
| Anexo 1. Abreviaturas más utilizadas                                     | 116        |
| Anexo 2. Informe citológico cérvico vaginal según el sistema<br>Bethesda | 117        |
| Anexo 3. Recomendaciones a las pacientes después del<br>tratamiento.     | 119        |
| <br>   |            |
| <b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>  | <b>120</b> |

# INTRODUCCIÓN

## ANTECEDENTES

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), también llamadas lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) o displasias cervicales son consideradas como lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino, las que han sido objeto de muchos estudios e investigaciones desde hace más de 70 años <sup>1-5</sup>

La correlación de la infección genital por algunos tipos de virus del papiloma humano (VPH) en la patogenia de las NIC y del cáncer cérvico uterino es reconocida desde hace más de 20 años en muchas publicaciones. <sup>6-10</sup>

En la actualidad, la incidencia máxima de las lesiones intraepiteliales cervicales, a escala mundial se observa, a una edad cada vez menor, que se corresponde a la combinación de un comienzo más precoz de la vida sexual activa y el incremento de las infecciones de transmisión sexual, <sup>6,11,12</sup> sobre todo del virus del papiloma humano, que al hacer portadores a mujeres y hombres desde edades tempranas; resulta uno de los factores más importantes en el origen de las neoplasias intra epiteliales cervicales y la posible evolución hacia un cáncer años más tarde.

Pixley al considerar esta evolución señaló con mucho acierto: “El cáncer escamoso cervical, que surge en la adulta, es el epílogo del juego e interjuego de factores que quizás llevaron toda una vida determinando su evolución.” <sup>1,2</sup>

Las NIC constituyen un eslabón anterior al desarrollo potencial de un cáncer invasor, de ahí, la importancia que tiene la pesquisa para descubrirlas y tratarlas si queremos disminuir la incidencia del cáncer cervical y sus nefastas consecuencias para la calidad y expectativa de vida de la mujer.

Para el tratamiento de las NIC, la histerectomía y la amputación del cuello uterino resultaron hasta hace poco más de treinta años, las únicas técnicas quirúrgicas realizadas para el tratamiento del carcinoma in situ del cérvix (CIS).

Estos procedimientos ofrecieron buenos resultados pero no estaban exentos de complicaciones y su realización producía afectación total o parcial de la fertilidad. Estas técnicas fueron cediendo el lugar a conductas menos agresivas y más conservadoras, pero no han sido excluidas totalmente del arsenal terapéutico de las NIC y el CIS.

Con el transcurso de los años, se produjeron avances en el conocimiento de la colposcopia y la historia natural de las NIC que consideraba que la displasia y el carcinoma in situ eran parte del mismo proceso biológico y en consecuencia no requerían un tratamiento diferenciado entre ellas.

Aparecieron nuevos conceptos de radicalidad oncológica, que plantearon que lo ideal sería emplear una modalidad que permitiera extirpar selectivamente el área de tejido atípico, con el máximo respeto del tejido sano circundante. Con esos argumentos, se introduce la conización del cérvix con bisturí para el tratamiento de las NIC que brindó buenos resultados, pero la aparición de complicaciones postoperatorias, el incremento de mujeres jóvenes portadoras de NIC y el elevado costo de la hospitalización fueron las motivaciones para que a partir de entonces, comenzaran a desarrollarse con rapidez otros métodos también eficaces, en el tratamiento de las NIC y el CIS, pero que no requirieran anestésicos ni hospitalización, tuvieran pocas complicaciones y permitieran conservar la capacidad sexual y reproductiva de la mujer.

Surgen los métodos destructivos o de ablación, cuyo principio básico era destruir el epitelio cervical atípico para que fuera reemplazado por el epitelio escamoso normal.

La electrocoagulación diatérmica conocida y empleada desde muchos años atrás, para el tratamiento de las lesiones benignas del cérvix, fue desde el punto de vista histórico el primer método ablativo que se utilizó para tratar las displasias cervicales en la década de los sesenta. Poco después, comenzaron a utilizarse la termocoagulación y luego la criocirugía hacia finales de la misma década. En los años setenta surge la vaporización con el láser de dióxido de carbono.

El uso del láser para realizar la conización cervical comienza a utilizarse en inicio de los ochenta y hacia las postrimerías se introduce el asa diatérmica o Radiocirugía, ambos como métodos escisionales.

Todas estas modalidades de tratamiento son menos agresivas que las intervenciones quirúrgicas convencionales y tienen la ventaja adicional de conservar la integridad anatómica y funcional del útero. Lo que las identifica como técnicas conservadoras.

La criocirugía, la vaporización con láser y el asa diatérmica son las modalidades terapéuticas que evaluamos en este estudio.

## **SITUACIÓN PROBLÉMICA**

Tenemos ante nosotros un grave problema de salud, ya que el cáncer del cuello uterino es la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en la mujer a escala mundial y constituye aproximadamente el 25% de los cánceres ginecológicos.<sup>2</sup>

En el mundo, se producen anualmente unos 466,000 casos nuevos de cáncer cérvico-uterino que provoca la muerte de 231,000 mujeres por año; de esas, más del 80% ocurre en los países en vías de desarrollo.<sup>13</sup>

El cáncer del cérvix es la lesión maligna del aparato genital femenino, más frecuente en América Latina y el Caribe.<sup>14</sup>

Se calcula que cada año se presentan alrededor de 68 000 casos nuevos de este cáncer, sólo en la región de las Américas, la gran mayoría diagnosticados durante la etapa reproductiva.<sup>2</sup>

Las estadísticas en nuestro país revelan que, el cáncer del cérvix representa la segunda causa de muerte por afecciones del aparato genital en las mujeres que mayoritariamente son madres.<sup>15</sup>

Según datos reportados por la Organización Panamericana de la Salud, en Cuba, han fallecido 1 296 mujeres por cáncer de cuello uterino entre 1990 y 1999, para un promedio de 109 mujeres por año.<sup>13</sup>

No hay dudas que la mortalidad por esta afección ha venido incrementándose en los últimos treinta años en Cuba. Baste decir, que en el año 2004 la mortalidad por cáncer de cuello uterino creció 2,3 veces con respecto a la de 1970 según las cifras reportadas en el Anuario estadístico de ese año.<sup>15</sup>

Con todos los argumentos anteriores comprendemos que, afrontamos un serio problema de salud y el reto debe ser, investigar profundamente las causas que motivan ese ascenso de la mortalidad por cáncer de cuello y encauzar las acciones que sean necesarias para disminuirla.

Se conoce que la manera más eficiente de reducir las muertes por cáncer cervical es a través de un Programa que facilite a la mujer: la realización de una prueba citológica con calidad y con regularidad, y si ésta, resulta anormal, ofrecer las facilidades para acceder a una atención especializada y un tratamiento efectivo. En muchos países desarrollados que aplican esos programas, han logrado disminuir la mortalidad por cáncer cervical.

En Cuba contamos con un Programa<sup>16</sup> desde el año 1968, en el que millones de mujeres han sido sometidas al estudio de la citología cérvico vaginal y miles de ellas han sido beneficiadas con el diagnóstico temprano de esta enfermedad. Como datos significativos tenemos que, en el período comprendido entre 1994 y el 2000 fueron diagnosticadas a través del Programa Nacional de Diagnóstico Precoz del Cáncer Cérvico Uterino,<sup>16</sup> un total de 20 817 neoplasias intraepiteliales cervicales, que se distribuyeron en 8 488 NIC I (40,8%), 7 527 NIC II (36,1%) y 4 802 NIC III (23,1%)<sup>17</sup>

En el mismo período, un promedio del 15% de los cánceres de cuello uterino diagnosticados fue en estadio clínico micro invasor o infiltrante.<sup>17</sup>

Como vemos la precocidad diagnóstica no siempre es posible, y aunque podemos mostrar resultados aceptables en la pesquisa del cáncer en etapas curables, no se ha logrado un descenso significativo de la mortalidad. Hacia ese objetivo debemos dirigir nuestro trabajo asistencial, investigativo y administrativo, aprovechando la experiencia acumulada en 38 años de aplicación del programa, las posibilidades que ofrece nuestro sistema de salud organizado desde la atención primaria, la elevada cultura sanitaria y la

participación activa de la población son elementos que aportan características inusuales al programa cubano.

En contraposición, la mayor parte de los países latinoamericanos presentan una mayor incidencia de esta neoplasia y el diagnóstico se hace con frecuencia en etapas avanzadas, ya que la población femenina no cuenta con las facilidades para realizar siquiera una prueba citológica en su vida.

No pretendemos hacer un análisis de las múltiples causas que pueden influir en este desfavorable incremento de la mortalidad por cáncer del cérvix. Nuestro objetivo es aportar la experiencia acumulada en este estudio sobre la eficacia de la terapéutica conservadora de la neoplasia intraepitelial cervical, considerada el preámbulo del cáncer en esa localización y tratar de intervenir, sobre esta afección y su historia natural, antes que se desarrolle una lesión infiltrante, que lacera la calidad de vida de la mujer y la puede llevar a la muerte. La motivación principal de este trabajo, ha sido contribuir de alguna manera a reducir la mortalidad por cáncer de cuello uterino en nuestro país.

## **HIPÓTESIS**

En la literatura médica internacional y nacional se reportan diferentes grados de eficacia en el tratamiento conservador de las NIC con la cirugía criogénica, la vaporización con láser de dióxido de carbono y el asa diatérmica.

De acuerdo con esos elementos nos proponemos estudiar esas modalidades terapéuticas y considerar el costo / beneficio de cada una de ellas.

## **CAMPO DE APLICACIÓN DE LA HIPÓTESIS**

### Objetivo general

- Encontrar el tratamiento conservador más adecuado para las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en nuestro medio.

## Objetivos específicos

1. Identificar la presencia del virus del papiloma humano mediante la citología e histología en las pacientes con lesiones displásicas del cuello uterino.
2. Conocer algunas características de las mujeres que presentan lesiones intraepiteliales cervicales.
3. Evaluar el comportamiento de las lesiones de alto grado según las diferentes modalidades de tratamiento conservador empleadas.
4. Relacionar los fallos terapéuticos con el grado y extensión de la lesión tratada.
5. Conocer el comportamiento evolutivo espontáneo de las lesiones intraepiteliales de bajo grado.

## **RESULTADOS QUE SE PRESENTAN**

Los resultados que se presentan muestran la evolución de las pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado tratadas con la criocirugía, el láser de dióxido de carbono y el asa diatérmica durante cinco años, evaluando la tasa de efectividad del método empleado en cada fase de seguimiento y la de fracasos, comparándola con el grado y amplitud de la lesión.

Además, se presentan los resultados de la evolución espontánea de las mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado hasta los dos años de seguimiento.

## **NOVEDAD CIENTÍFICA DE LOS RESULTADOS**

Existen diferentes trabajos nacionales que estudian el comportamiento terapéutico de cada uno de los métodos utilizados por separado, sin embargo, este trabajo compara por primera vez en Cuba tres de las modalidades que se emplean en la actualidad para el tratamiento de las NIC y ofrece los datos que avalan la eficacia de cada método.

## **ESTRUCTURA DE LA TESIS**

Su contenido se distribuye de la siguiente manera:

Resumen. Presenta una descripción breve del contenido de la tesis.

Introducción. Brinda una visión del problema de salud que representa el cáncer cérvico uterino en nuestro país y en el mundo.

Capítulo 1. Generalidades sobre la Neoplasia intraepitelial cervical y la infección por el virus del papiloma humano

Capítulo 2. Contiene una breve reseña del Programa de diagnóstico precoz del cáncer de cuello, la citología, la Colposcopia, la descripción de las zonas de transformación atípicas y otras pruebas diagnósticas.

Capítulo 3. Contiene la descripción de los procedimientos utilizados para el tratamiento de cada una de las modalidades empleadas.

Capítulo 4. Describe los materiales y el método utilizado.

Capítulo 5. Contiene el análisis y la discusión de los resultados.

Capítulo 6. Contiene las conclusiones generales y las recomendaciones.

## **IMPORTANCIA CIENTÍFICA, SOCIAL Y ECONÓMICA**

La importancia científica radica en realizar por primera vez en Cuba un estudio comparativo entre tres procedimientos que internacionalmente reportan buenos resultados de eficacia en el tratamiento de las lesiones intra epiteliales de alto grado y dar a conocer la experiencia acumulada en estos estudios. Además, contribuir a disminuir la incidencia del cáncer invasor de cuello con el tratamiento oportuno y temprano de las lesiones intra epiteliales de alto grado con métodos eficaces ya que según, la historia natural de la enfermedad, éstas pueden resultar su antesala.

La importancia social de esta tesis es que complementa una acción de salud, ya que al detectarse una alteración citológica en el cérvix puede impedirse con un tratamiento adecuado, la evolución hacia afecciones más graves, lo que repercutiría en el estado de bienestar de la mujer, su salud reproductiva y su calidad y expectativa de vida.

Aunque esta tesis no tiene como objetivo evaluar el efecto económico de estos tratamientos. No obstante, su aplicación tiene un indiscutible efecto sobre la eficiencia económica ya que permite realizar un tratamiento conservador, ambulatorio y sin anestesia que disminuye los costos hospitalarios al compararlo con otras técnicas quirúrgicas que pueden emplearse.

## **ÉTICA MÉDICA**

La presente tesis cuenta la aprobación de la Comisión de Ética Médica del CIMEQ por cumplir con los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos cuando la investigación se combina con la atención médica, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio 1964, y enmendada por las:

- 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975
- 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983
- 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989
- 48ª Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996
- 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000.

## **NIVEL DE PRESENTACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Actividad del autor en entrenamientos, conferencias, publicaciones y reuniones científicas relacionadas con el tema

### **Año 1986**

- Uso del láser en Ginecología y Cirugía, colposcopia y tratamiento de las lesiones cervicales con láser. Entrenamiento. Clermont Ferrand, Francia
- Uso del láser en la patología del tracto genital inferior. Entrenamiento. Centro de Oncología, Moscú. URSS.

### **Año 1988**

- El láser. Su uso en la patología ginecológica. VIII Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Cartel.
- Láser de dióxido de carbono en las lesiones del tracto genital inferior por VPH. Congreso 50 Aniversario del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Tema libre.

### **Año 1989**

- Tratamiento de la NIC por vaporización con el láser de dióxido de carbono. Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. Provincias orientales. Cartel.
- Carcinoma in situ. Tratamiento con láser. II Simposio internacional de trasplantes y avances tecnológicos. La Habana.

### **Año 1990**

- Ornipresina (POR 8 Sandoz): su uso en la conización del cuello uterino: Estudio preliminar. Tema libre. II Jornada Clínica Central Cira García. Junio 1990, La Habana, Cuba

### **Año 1991**

- NIC. Tratamiento con Láser. Resultados. 2ª Jornada Nacional de Láser en Cirugía y Medicina. (Tema libre) Ciudad Habana noviembre 1991

- VPH vulvoperineal. Vaporización con láser. 9ª Conferencia Científica del CIMEQ marzo 1991
- Estudio comparativo criocirugía versus láser en la NIC. Resultado preliminar 2ª Jornada Nacional de Láser en Cirugía y Medicina.(tema libre) Ciudad Habana noviembre 1991
- Profesor. Endoscopia y láser en Ginecología. Adiestramiento en ambas técnicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara. 40 horas. Curso académico 1991-1992
- Láser en cirugía. Mesa redonda. Participante. Jornada Nacional de Láser en Cirugía y Medicina. Noviembre 1991
- Condilomatosis vulvo perineal. Tratamiento con Láser. Revista Investigaciones Medicoquirúrgicas, No 2, 1991

### **Año 1992**

- Láser en Cirugía. Conferencia. 6to Congreso Latinoamericano de Láser en Medicina y Cirugía. Habana noviembre 1992
- El láser CO<sub>2</sub> en la patología benigna cervical. (Trabajo en cartel) 6to Congreso Latinoamericano de Láser en Medicina y Cirugía. Habana noviembre 1992
- NIC. Tratamiento con láser. 6to Congreso Latinoamericano de Láser en Medicina y Cirugía. Habana noviembre 1992
- Criocirugía versus láser en la NIC. 6to Congreso Latinoamericano de Láser en Medicina y Cirugía. Habana noviembre 1992
- Crioterapia en la NIC. Investigador y ponente. Jornada investigaciones concluidas. Resultado principal CIMEQ noviembre 1992
- 9no Congreso Nacional Ginecología y Obstetricia. Participante. Abril 1992
- Tratamiento de las NIC con láser. Estudio preliminar. 9no. Congreso Nacional Ginecología y Obstetricia, C. Habana, abril 1992
- Estudio comparativo criocirugía versus láser. Jornada Científica Estudiantil Facultad Finlay Albarrán mayo 1992
- Curso Pre Congreso Patología de cuello uterino. Participante. 9no Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia abril 1992

- Experiencia en el uso del láser. Taller Nacional. Ponente. Hospital Hermanos Ameijeiras mayo 1992

### **Año 1993**

- Láser de CO<sub>2</sub> en el tratamiento de la NIC. (trabajo en cartel) Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología FLASOG 1993 Panamá diciembre 1993
- Criocirugía versus láser en las NIC Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología FLASOG 1993 Panamá diciembre 1993
- Resultados de la terapéutica en el NIC. II Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. Guantánamo mayo 1993
- Profesor principal Curso Taller Internacional Patología del cuello uterino. CIMEQ julio 1993
- Láser versus Criocirugía Jornada Nacional ginecológica. Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. Guantánamo mayo 1993
- Incidencia de la NIC en el CIMEQ. Conducta terapéutica. II Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología. Guantánamo mayo 1993
- Pruebas Citológicas. Incidencia de NIC en el CIMEQ 91-92 en la Jornada Científica del CIMEQ, marzo 1993

### **Año 1994**

- Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical. Nombramiento de socio extranjero activo
- Entrenamiento. Patología del cérvix. Criocirugía y asa diatérmica. Hospital General de México 30 días Octubre-Noviembre 1994

### **Año 1995**

- Simposio riesgo oncológico en el Climaterio 1er Congreso FLASCYM, Buenos Aires, Argentina 1995.
- Láser de dióxido de carbono versus criocirugía en la NIC. Jornada resultados investigaciones concluidas CIMEQ noviembre 1995

- Experiencia cubana en el uso del láser de dióxido de carbono en las afecciones del cuello uterino. Conferencia. Congreso internacional láser en Medicina y Cirugía. Buenos Aires octubre 1995.
- El asa diatérmica en la NIC. (Autor del vídeo) Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología Matanzas. Mayo 1995
- Ornipresina en la conización de cuello. Reunión científica Hospital González Coro. C. Habana, Mayo 1995 (autor de vídeo)
- Profesor curso taller internacional láser en Medicina y Cirugía CIMEQ, junio 1995

### **Año 1996**

- Láser en Ginecología. Conferencia. Congreso Latinoamericano láser en Medicina y Cirugía. La Habana noviembre de 1996.
- Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, Ecuador. Conferencias octubre 1996
  1. Riesgo de cáncer en el Climaterio.
  2. La citología orgánica del cérvix y el valor de la colposcopia en las lesiones intraepiteliales.
- Prevalencia de la NIC en el CIMEQ. (trabajo en cartel) XIII Jornada Científica CIMEQ, marzo 1996
- NIC en la mujer cubana de edad mediana. Conferencia. Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología FLASOG 96 Asunción, Paraguay

### **Año 1997**

- Citología exfoliativa del cérvix. Resultados del quinquenio. (trabajo en cartel) XIII Jornada Científica del CIMEQ, marzo 1997
- Riesgo oncológico en la mujer de edad mediana. X Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. Mayo 1997.

### **Año 1998**

- Uso de la Ornipresina en la conización del cuello uterino (video científico) Autor. ISBN 030-9
- Radiocirugía una novedosa opción terapéutica en las NIC (video científico) Autor. ISBN 031-7
- Tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> en el quiste de Bartholino (video científico) Autor. ISBN 029-5
- Neoplasia intraepitelial cervical. Conferencia. IX Jornada de hospitales militares. C. Habana diciembre 1998
- TRH en mujeres con lesiones del cérvix. Ponente. Simposio II Congreso Latinoamericano FLASCYM Sao Paulo, Brasil. Oct 1998
- Conferencia: Afecciones del cuello uterino. III Curso Taller Climaterio y menopausia. CIMEQ
- Actualización terapéutica de las neoplasias ginecológicas más frecuentes. Conferencia.
- La Radiocirugía como diagnóstico y terapéutica en las NIC (trabajo en cartel) XV Conferencia Científica CIMEQ.
- Uso del asa diatérmica en el tratamiento de las NIC. Jornada Nacional de Ginecología y Obstetricia (autor del vídeo) y Conferencia. Cienfuegos

### **Año 1999.**

- Radiocirugía una opción en la terapia conservadora de la NIC (Autor de Vídeo) XVI Conferencia Científica CIMEQ, marzo 1999
- Estudio comparativo en la NIC. Tratamiento con láser y Radiocirugía. (Trabajo en cartel) XVI Conferencia Científica CIMEQ, marzo 1999.
- Miembro Comité Internacional Adjunto, II Congreso de la Asociación Internacional de láser en Cirugía y Medicina. Rosario, Argentina julio 1999
- Nombramiento de Miembro de Honor de la Asociación Rosarina de Láser en Medicina y Cirugía, Rosario Argentina

- Congreso Latinoamericano de láser en Cirugía y Medicina. Participante. La Habana, noviembre 1999
- Láser una opción terapéutica en el absceso de Bartholino (autor de vídeo)
- Curso Pre Congreso Latinoamericano de láser en Cirugía y Medicina: Láser en Ginecología. Profesor
- Láser vs criocirugía en las NIC (trabajo en cartel)
- Simposio: Experiencia cubana en láser ginecológico. Ponente. Congreso Latinoamericano de láser en Cirugía y Medicina.
- Consenso Nacional sobre Climaterio. Relator del tema cáncer en Ginecología. Miembro de la Comisión Organizadora, C. Habana, marzo 99

### **Año 2000**

- Utilización del láser en Ginecología. Conferencista extranjero invitado Congreso de la Asociación Internacional de láser y Medicina Deportiva. Marzo 2000, Rosario Argentina.
- Miembro de Honor de la Asociación Rosarina de Láser en Medicina y Cirugía. Rosario. Argentina.
- Miembro de Honor de la Asociación Médica de San Juan, República Argentina
- 1ª. Jornada internacional de actualización en patología cervical. San Juan, Argentina (Conferencista extranjero invitado)
  1. Conferencia: Programa de detección precoz del cáncer cérvico uterino en Cuba.
  2. Conferencia: Conducta ante las lesiones escamosas intra epiteliales de bajo y alto grado (NIC)
  3. Conferencia: Uso del láser en Ginecología.
- Trabajo en cartel: Estudio comparativo del tratamiento de las NIC. Marzo 2000, CIMEQ.
- LASER en Cirugía y Medicina. Curso internacional. Profesor. Pre Jornada Científica del CIMEQ, abril 2000.

### **Año 2001**

- Jornada luso cubana de Patología de cuello uterino. Avances. Hospital Materno Infantil 10 de octubre, C Habana.

### **Año 2002**

- Resultados del tratamiento con asa diatérmica. Conferencia científica del CIMEQ, marzo 2002
- Miembro de la Sección de patología del tracto genital inferior y Colposcopia de la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología.

### **Año 2003**

- Jornada Internacional Francia Cuba de Patología Cervical. Hospital Materno Infantil 10 de Octubre. Ciudad Habana.

### **Año 2004**

- Patología del cuello uterino. Sesión científica. Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno Infantil de Guanabacoa, C. Habana, noviembre de 2004.
- Maestría en Infectología. Profesor. Infecciones de transmisión sexual ITS. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, 2004

### **Año 2005**

- Maestría en Infectología. Profesor. Infecciones de transmisión sexual ITS. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, 2005
- Primer Taller Nacional sobre Radiocirugía. Invitado. C. Habana, diciembre, 2005

### **Año 2006**

- NIC en adolescentes. Estudio de una casuística. Rev Invest Bioméd. No1 enero 2006
- La Colposcopia del Siglo XX al XXI. Rev. Investigaciones Medicoquirúrgicas. 2006, vol 1 (8), p 60-3

- Cirugía criogénica. Breve reseña histórica. Rev. Investigaciones Medicoquirúrgicas 2006, vol. 1 (8) p 57-9.
- Maestría en Infectología. Profesor. Infecciones de transmisión sexual ITS. Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, 2006

### **NIVEL DE INTRODUCCIÓN EN LA PRÁCTICA**

Los resultados presentados han sido de mucha utilidad para la estrategia terapéutica a emplear ante las pacientes con NIC y han permitido acumular experiencia sobre el tema, las que han sido transmitidas en diferentes reuniones y publicaciones científicas.

## CAPITULO 1. GENERALIDADES

### 1.1 NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) también llamadas displasias o lesiones escamosas intraepiteliales son lesiones precursoras del cáncer del cuello uterino<sup>1</sup> que se caracterizan por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares y se han subdividido en tres grados según su morfometría histológica y gravedad: NIC I, NIC II y NICIII – Carcinoma in situ (CIS).

Si las alteraciones displásicas están confinadas al tercio inferior del epitelio escamoso exocervical, estamos en presencia de una NIC I, también conocida como: lesión intraepitelial de bajo grado (LEI-BG); si implican los dos tercios inferiores se denomina: NIC II y si las anomalías nucleares afectan a más de dos tercios o todo el espesor del epitelio estamos en presencia de una NIC III o un carcinoma in situ (CIS).<sup>18</sup>

La diferenciación en el diagnóstico del mayor grado de displasia celular, resulta a menudo un dudoso dilema para los patólogos y por eso, suelen informarse como NIC III – CIS.

La terminología de neoplasia intraepitelial cervical fue propuesta por Richard,<sup>18</sup> y en ella se elimina el concepto que consideraba a la displasia grave y al carcinoma in situ del cérvix (CIS) por separado, para esto, se basó en la teoría de la continuidad evolutiva de las lesiones displásicas o pre neoplásicas entre ellas y hacia las lesiones infiltrantes.

Las NIC II, III y el CIS se conocen también como: lesiones intra epiteliales de alto grado (LEI-AG).<sup>2,19</sup>

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) parece ser la "causa fundamental" en la génesis del cáncer de cérvix.<sup>4</sup> Esta hipótesis es muy aceptada por la comunidad científica mundial y se apoya en numerosas evidencias epidemiológicas y morfológicas como: la coexistencia del VPH en la NIC y la Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) según los datos que nos ofrece la biología molecular; así como, el elevado porcentaje de infección por algunos

tipos de VPH en pacientes con carcinomas invasores del cuello uterino y de la vulva.<sup>8,9,20</sup>

En la mayor parte de esos cánceres, se encuentra DNA viral, integrado en los cromosomas de la célula huésped. Sin embargo, Alberts et al<sup>20</sup> han abordado la estructura, el mecanismo de acción y el poder oncogénico de los diferentes tipos de VPH y concluyeron que, la influencia de un solo factor no transforma a una célula normal en una que prolifera sin restricción.

“Muchas evidencias indican que es necesario que sobre una célula sucedan de tres a siete eventos mutacionales independientes para que ocurra la transformación maligna” plantean León Cruz et al<sup>21</sup> en su publicación.

Se hace necesario entonces, considerar algunos otros factores que pudieran actuar asociados a la infección con el VPH pues se conoce que no todas las mujeres infectadas, desarrollan lesiones intra epiteliales de alto grado y carcinoma in situ.<sup>21</sup>

Estos conceptos confirman la opinión de un experto cubano como el Profesor Evelio Cabezas al comentar que, “en los momentos actuales estamos envueltos en lo que ha dado en llamar la psicosis del VPH” y llama a la atención de los otros factores de riesgos concomitantes que tienen también una gran importancia en el cáncer cervical.<sup>2</sup>

### **1.1.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

Múltiples son los factores de riesgo epidemiológico o cofactores relacionados con la aparición de las lesiones intra epiteliales que comentaremos a continuación.

La edad al primer coito antes de los 20 años y de manera marcada antes de los 18, es uno de los cofactores importantes en la aparición del carcinoma del cuello según reportan numerosos autores nacionales y extranjeros.<sup>1-3,7,</sup>

Las alteraciones displásicas aparecen en un tipo especial de epitelio que reemplaza al epitelio columnar preexistente en el exocérvix, conocido por

metaplasia escamosa y cuyas etapas más activas son: la prenatal, la adolescencia (el período de crecimiento más vulnerable a cualquier agresión) y el embarazo.<sup>11,23</sup> Por lo que, una adolescente embarazada, duplica el riesgo para la aparición de estas alteraciones,<sup>11,12</sup> ya que la gestación puede disminuir la capacidad inmunológica del organismo. Esto puntualiza otro elemento negativo del embarazo en la adolescente.

La infección por el VPH es una infección de transmisión sexual que se encuentra muy extendida en mujeres y hombres, sin embargo, las condiciones anatómicas del varón y otros factores hacen que ésta, se pueda desarrollar en forma subclínica o latente y evolucione en pocas ocasiones a cáncer del pene u otra localización genital.<sup>10,24</sup> No sucede así en la mujer, que con mayor frecuencia desarrolla infecciones genitales por VPH que pueden favorecer la evolución hacia lesiones premalignas o malignas<sup>3,4,21</sup>

Se deduce que la mujer con mayor cantidad de compañeros sexuales tiene más probabilidades de desarrollar la infección como ocurre con todas las infecciones de transmisión sexual, incluida la del virus del herpes simple tipo 2 que algunos sugieren, pudiera actuar como cofactor del VPH produciendo una acción sinérgica que provoque los cambios celulares cervicales.<sup>6,21</sup>

Resulta imprescindible, considerar la influencia del hombre en la génesis del cáncer de cuello uterino y sobre todo en el varón de riesgo o promiscuo que mantiene relaciones sexuales sin protección de barrera (condón) ya que tiene una probabilidad más elevada de desarrollar una infección por el VPH y por tanto, una contaminación en su plasma seminal que tiene un importante papel en la transmisión de la infección a su pareja sexual.<sup>10,24,25</sup>

El mecanismo para que eso suceda se explica de la manera siguiente: al producirse la eyaculación intravaginal, los espermatozoides contenidos en el semen, ascienden rápidamente a través del canal endocervical y una buena cantidad de ellos se deposita en los pliegues mucosos de las glándulas cervicales cercanas a la unión escamo cilíndrica donde precisamente se desarrolla el mayor número de neoplasias.<sup>21</sup>

El plasma seminal que constituye el 90 % del líquido eyaculable, contiene componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune como los linfocitos T y B, las células asesinas naturales (NK), macrófagos y anticuerpos del sistema de complemento. En presencia de carcinógenos este efecto inmunológico local puede constituir un cofactor que acelera o contribuye al desarrollo de neoplasias y por eso se le atribuye al plasma seminal una gran importancia en la génesis del cáncer del cuello uterino.<sup>21,25</sup>

Es por esto, que los tres cofactores mencionados (varón de riesgo, ITS y esperma) tienen una relación muy íntima en la aparición de las lesiones cervicales neoplásicas.

El diagnóstico de neoplasia cervical no es sinónimo de promiscuidad femenina; aunque no es menos cierto, que las promiscuas tienen una posibilidad mayor de padecerla. Muchas mujeres que sólo han tenido una pareja sexual también desarrollan la enfermedad, por lo que resulta sugerente, considerar el papel del semen infectado con el VPH en la génesis del cáncer uterino.

La probabilidad de que las mujeres sean portadoras del VPH y el riesgo de padecer de cáncer de cérvix se ha relacionado con la presencia de ADN viral en el pene o la uretra de su pareja sexual.<sup>24,25</sup>

Según un estudio publicado por Benedet y Cabero Roura<sup>26</sup> las mujeres tienen un riesgo tres veces superior de padecer la enfermedad si su compañero sexual ha tenido relaciones con otras mujeres que han desarrollado la enfermedad.

La multiparidad es otro elemento considerado, ya que se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión inmunológica y de los niveles de folatos en la sangre, lo que se ha relacionado con el aumento del riesgo de aparición de la neoplasia intraepitelial mientras más embarazos tenga la mujer.<sup>4,21</sup>

En relación con el hábito de fumar, Winkelstein hace casi 30 años propuso la hipótesis que el humo del cigarrillo al estar íntimamente asociado a la aparición

del cáncer espino celular del pulmón y la laringe podría también relacionarse con el cáncer cervical de la misma variedad histológica.<sup>27</sup>

En la actualidad, muchas evidencias indican que Winkestein estaba en lo cierto porque el dañino hábito de fumar se asocia a la aparición de NIC o cáncer cervical y también, con el fracaso del tratamiento conservador que se realice.<sup>28-</sup>

30

Helberg et al<sup>29</sup> plantearon que 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 ya que han sido detectadas en el cérvix, la saliva, la orina y el moco cervical e iniciar la acción oncogénica del VPH por un efecto tóxico sobre el cuello uterino y por una inmunodepresión local estimulada por una disminución de las células de Langerhans. Algunos autores,<sup>27-30</sup> 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 3 veces al compararlo con las que no lo hacen y existe una fuerte relación entre la cantidad de cigarrillos diarios y la respuesta a la infección por el VPH.<sup>30,31</sup>

La reducción de los antioxidantes provenientes de la dieta es otro elemento a tener en consideración como veremos a continuación:

El estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por VPH<sup>21</sup> y algunos factores dietéticos pudieran relacionarse con la carcinogénesis.<sup>32</sup>

La ingestión de alimentos ricos en vitamina A y particularmente, en retinol, fue asociada con la reducción del riesgo de padecer traumas de desgarro del epitelio que pueden producirse durante el parto, y por sus propiedades antioxidantes está asociado con la afección en análisis.<sup>21,33</sup>

Los folatos, la vitamina B6, la vitamina B12 y la metionina pueden ejercer algún efecto en la prevención del cáncer de cuello uterino.<sup>34</sup>

Los factores hormonales también se han considerado y existen reportes que el uso de anticonceptivos orales por más de cinco años incrementa el riesgo de padecer cáncer de cérvix en mujeres portadoras de VPH y que si existe una

lesión intraepitelial, puede progresar más rápidamente a carcinoma in situ (CIS)  
3,35-38

Existen varios mecanismos por los cuales las hormonas sexuales (estrógeno y progesterona) pueden catalogarse como factores que favorecen los efectos celulares de la infección persistente por el VPH. Estos son:

- Al unirse las hormonas sexuales a los receptores estrogénicos y progestacionales en el cuello, se produce un cambio de su capacidad para articular secuencias específicas de ADN.<sup>36</sup> Simultáneamente, en las partículas virales existen regiones de regulación de la transcripción del ADN que "reconocen" a esas hormonas y aumentan el nivel de expresión de dos genes virales el E6 y el E7.<sup>36-38</sup>
- Otro mecanismo descrito es su acción sobre determinados genes asociados a la regulación del ciclo celular y al programa de apoptosis celular.<sup>21</sup> También los esteroides inhiben la efectiva respuesta inmunológica contra las lesiones inducidas por VPH y son capaces de aumentar la replicación viral en cultivos.<sup>4,39,40</sup>

Magnusson<sup>41</sup> considera que existe una susceptibilidad genética a la infección por el VPH lo que determina un riesgo individual de desarrollar el cáncer cervical.

Es muy importante la respuesta inmunológica del organismo, pues interviene como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores, desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos.<sup>41</sup>

Las infecciones virales son frecuentes en pacientes con supresión o defecto en el sistema inmune que se manifiesta con linfopenia, una alteración de la relación linfocitos B - linfocitos T, migración espontánea y quimiotaxis de neutrófilos disminuida.<sup>42,43</sup> Estas alteraciones inducen trastornos en la secuencia de eventos necesarios para que la respuesta inmune celular y humoral sean efectivas.<sup>43</sup>

Un ejemplo incuestionable ha sido demostrado en pacientes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) las que muestran un incremento en

la incidencia de lesiones intra epiteliales escamosas, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmune contra la progresión de la enfermedad.<sup>44</sup>

Igualmente, las mujeres sometidas a trasplantes de órganos tratadas con inmunosupresores tienen un elevado riesgo de padecer infección por el VPH y cáncer cervical cuando se compara con la población general.<sup>21,42</sup>

La infección por el VPH en la mujer con determinados tipos que se consideran de alto riesgo oncogénico, resulta determinante en la progresión de las lesiones intraepiteliales y en la aparición del cáncer cervical.

La importancia que este tema tiene, amerita conocer algunas particularidades de estos virus.

## **1.2 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)**

Los Papovavirus están constituidos por ADN de doble cadena desnuda, es decir, sin envoltura, que componen la familia Papovaviridæ.<sup>3,6,21</sup>

Desde el advenimiento de la tecnología del DNA recombinante han sido clasificados más de 100 tipos de VPH principalmente por estudios de hibridación molecular homóloga.<sup>20,44,45</sup>

Aunque todos esos virus comparten una organización genética similar, cada tipo puede ser identificado por sus diferencias específicas en las secuencias de DNA y en ocasiones, por su manifestación clínica.

Se transmiten por vía congénita o sexual, y se cree que también por otras formas de contacto.<sup>2</sup>

### **1.2.1 INFECCIÓN POR EL VPH**

Podemos reconocerla en forma clínica, subclínica o latente.

➤ Clínica: Se evidencia mediante la observación a simple vista.

El aspecto macroscópico de los condilomas acuminados (exofíticos) es el de pequeñas formaciones sésiles, papilares, aisladas o múltiples en forma de pequeñas crestas. Se localizan en regiones húmedas, en especial en aquellas expuestas a roce durante el coito.

En la mujer aparecen en la parte posterior del introito vaginal, labios menores y el vestíbulo y con menos frecuencia en el clítoris, su capuchón y los labios mayores.

En el hombre, el glande, el prepucio y el surco balano prepucial son las zonas más frecuentes de aparición pocas veces aparecen en el cuerpo del pene. En la zona anal y perianal puede hacerse evidente en ambos sexos.

- Subclínica: Se diagnostican con la ayuda del colposcopio o de una lente de aumento y con la aplicación de ácido acético al 3-5 %.

Es la forma más frecuente de infección del VPH en el cuello uterino por lo que se precisa del auxilio del colposcopio y la tinción previa con el ácido acético al 3-5 % para demostrarla.

- Latente: Sólo se detecta mediante técnicas de hibridación molecular del DNA en material citológico.

Se llega a su diagnóstico por medio de costosos exámenes de hibridación molecular en el estudio citológico realizado y nos permite identificar el tipo de virus causante de la infección, lo que resulta muy importante, por la acción oncogénica que se le atribuye a algunos de esos tipos del VPH.

### **1.2.2 TIPOS DE VPH** <sup>2, 6, 43</sup>

Alto riesgo oncogénico:

16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82

Bajo riesgo oncogénico:

6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72, 81

### **1.2.3 MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DEL VPH**

Citología

El halo coilocítico, la presencia de disqueratocitos y la binucleación son los tres aspectos más característicos de la infección por VPH.

Los coilocitos son células superficiales e intermedias que fueron descritas por Ayre en 1949 (las llamó células precancerosas en ese entonces) y se identifican por un gran halo perinuclear claro, que rechaza el citoplasma hacia la periferia muy característico y se denomina halo coilocítico.<sup>3,4</sup>

### Colposcopia

Es un método indispensable para el diagnóstico de la infección VPH subclínica en el cuello uterino y la vagina; la vulvoscopía para la vulva y el periné y la penescopía para el pene.<sup>6</sup>

Este método nos permite evaluar la extensión de la lesión y es de gran ayuda para la biopsia dirigida.

### Inmunohistoquímica:

Por medio de la técnica llamada ABC (avidina-biotina) más un antisuero se permite poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas, la limitación consiste en que no brinda la información sobre el tipo de virus infectante.<sup>21</sup>

### Tipificación del DNA

Las pruebas de hibridación molecular son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad que posibilitan diferenciar cada tipo.<sup>46</sup>

Existen tres técnicas para el diagnóstico:

1. Hibridación mediante inmunotransferencia donde el objetivo es la detección del DNA extraído de las células rotas.
2. Hibridación in situ donde el objetivo es demostrar la presencia de DNA del HPV en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina como es habitual en los estudios histológicos. Es la prueba de elección, pues permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula, lo que permite controlar si el virus está presente en las células tumorales o en el tejido adyacente normal.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral, lo que la hace una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere de una tecnología muy complicada y costosa.<sup>21,46</sup> También permite ser utilizada en material histórico incluido en parafina, lo que facilita al igual que en el caso de la hibridación in situ, poderla utilizar en estudios retrospectivos.

3. Serología Anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L-1 de la cápside del VPH 16.<sup>6,32</sup>

#### **1.2.4 TRATAMIENTO DE LAS LESIONES POR EL VPH**

El control de la infección por el VPH es decisivo para mejorar la salud reproductiva de la población y representa uno de los grandes desafíos de la salud pública contemporánea por su vinculación con la aparición del cáncer de cuello uterino.

Se basa en:

- Educación de la población.
  - Conocer los principios generales para el control de las infecciones de transmisión sexual (ITS)
  - Evitar las parejas sexuales múltiples u ocasionales
  - Uso de anticonceptivos de barrera como el condón
  - Visitar al médico de familia al primer síntoma o signo de lesión
  - Examinar al compañero sexual y brindarle consejería.
- Educación del personal de salud.
  - Conocer los medios para llegar a un diagnóstico correcto.
  - Manejo ético de la paciente y su pareja sexual
  - Cumplimiento estricto de las medidas higiénico epidemiológicas
- Tratamiento específico.

Para el tratamiento de las lesiones por el VPH debe tenerse en consideración el sitio y extensión de la lesión, el consentimiento informado de la paciente y su asociación con una lesión intraepitelial y por

consiguiente el riesgo oncogénico. No debe olvidarse el tratamiento a la pareja con infección clínica o subclínica.

Se han utilizado diferentes métodos en el tratamiento de la infección genital por el VPH:

- La Diatermocoagulación con o sin anestesia se utiliza preferentemente en las lesiones de los genitales externos.
- La vaporización o escisión LASER con manipulador o a través del colposcopio es una técnica muy eficiente para el tratamiento de las lesiones en la piel con muy buenos resultados estéticos y una baja tasa de recidivas; como también lo es, en las mucosas del cuello uterino, el ano y la vagina.<sup>47</sup>
- La criocirugía es otro de los métodos empleados, no necesita anestesia y puede ser aplicado en las mucosas o la piel.<sup>48-50</sup>
- La escisión por cirugía tiene indicaciones limitadas y puede resultar mutilante<sup>51</sup> cuando se tratan lesiones extensas.
- Podofilotoxina. Es el compuesto biológicamente activo de la Podofilina y se emplea en solución alcohólica o en Tintura de Benjuí al 10-25 %, indicada en lesiones aisladas de vulva y pene, no recomendándose su uso en vagina, cérvix y ano, como tampoco en gestantes.<sup>49</sup>
- El 5-fluoracilo es un agente quimioterápico antitumoral que pertenece a la clase de metabolitos que interfieren en la síntesis de los ácidos nucleicos. Se utiliza en la presentación de pomada al 5 % y puede producir elevada toxicidad local. Su uso no está muy extendido
- Acido tricloroacético o bicloroacético en solución alcohólica. Es un cáustico que se utiliza en solución al 90 % sólo por aplicación controlada pues el uso incorrecto o excesivo puede provocar ulceraciones y quemaduras importantes.
- Los interferones. Son un grupo de glicoproteínas con actividad antiviral contra el herpes virus, el virus de Epstein-Barr, el VPH y el virus del papiloma bovino y son capaces de proteger a las células contra la infección viral al suprimir el efecto citopático inducido por el virus y ejerciendo una

actividad inmunoestimulante e inmunorreguladora de las células NK y del sistema monocítico inhiben la multiplicación celular in vitro o in vivo.

Los interferones (IFN) se dividen en alfa o leucocítico (HLI), beta o fibroblástico (HFI) y gamma o linfoblástico.

Pueden ser utilizados por vía sistémica, intralesional, tópica o sublingual.<sup>6,52</sup>

En Cuba existe la experiencia del uso del interferón en forma de gel o inyectable intralesional procesados en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología<sup>53</sup> en estudios realizados en diferentes consultas de patología cervical en Ciudad Habana.

Torriente, Martínez y Villarreal<sup>52</sup> lo han empleado por la vía sublingual en adolescentes.

- Los retinoides son un grupo de fármacos análogos de la vitamina A (ácido betatransretinoico, etetrinato) que son capaces de inhibir la proliferación celular y aumentar los procesos normales de diferenciación.<sup>33</sup>

### **1.2.5 LA VACUNA VPH 16/18**

La biología del cáncer de cuello uterino, en su relación con el VPH, se ha convertido en un paradigma de la oncogénesis mediada por virus.

"La ciencia de las vacunas se nutre de la inmunología y la microbiología, en estrecha relación con la biología molecular".<sup>21</sup>

La asociación entre algunos tipos del VPH, considerados de alto riesgo y el cáncer de cuello uterino ha constituido el punto de partida para el desarrollo de vacunas.

En la década de 1980 se empezaron a desarrollar vacunas para esos virus.

Actualmente las vacunas basan su principio en el uso de antígenos estructurales del VPH, en las oncoproteínas E6 y E7, la transferencia de linfocitos T citotóxicos, de células dendríticas y de ADN.<sup>54</sup> Muchos de estos estudios se encuentran en investigaciones preclínicas y clínicas.

Hoy en día, ya se dispone de una vacuna que ha sido autorizada en junio 2006 para su uso en los Estados Unidos con el nombre de Gardasil.

Nuestro país cuenta con el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología que no está al margen de estas investigaciones<sup>55</sup>. En los momentos actuales se estudian en diferentes fases clínicas de investigación: la CIGB 228<sup>55</sup> utilizada en el VPH 16 y la CIGB 300<sup>53</sup> para inducir la apoptosis de células malignas.

Las vacunas están dirigidas fundamentalmente hacia las infecciones causadas por los tipos 16 y 18 y en algunos casos para algunos otros, altamente oncogénicos pero no se ha conseguido la protección sobre la totalidad de ellos; por tanto, mantener una conducta sexual adecuada y utilizar los métodos de barrera como el condón son hoy, las defensas principales para evitar en alguna medida la infección por el VPH. Sin dudas, la prevención constituye el pilar principal en que se sustenta el control de la infección por el VPH.

Como hemos visto, los métodos diagnósticos por la tipificación del DNA viral son de muy alta sensibilidad pero su costo es considerablemente elevado que no permiten su aplicación masiva.

La citología orgánica del cérvix, la colposcopia y el estudio histológico de las displasias o de lesiones por VPH son las bases que sustentan el reconocimiento precoz o temprano de las NIC. Su correlación brinda un buen índice de diagnóstico para el VPH mucho más asequible en los países en vías de desarrollo.

La oportunidad que brinda el sistema de salud para el diagnóstico de las alteraciones del cuello uterino, a través de la prueba citológica, es un derecho de la mujer cubana; como lo es, recibir atención y tratamiento personalizados y especializados si esa, fuera anormal.

Todos esos derechos se reflejan en los objetivos de un Programa de alcance nacional que se comenta en el siguiente capítulo.

## **CAPÍTULO 2. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL CÁNCER CERVICAL**

### **2,1 PROGRAMA NACIONAL (DPCCU)<sup>16</sup>**

Surge en el año 1968 como uno de los capítulos del Programa de atención integral a la mujer, con el propósito de elevar el nivel de la salud de la población femenina mediante acciones de prevención, promoción, protección y recuperación.

Este masivo programa trazó objetivos de trabajo muy concretos para lograr disminuir la mortalidad por cáncer del cuello uterino y conocer su morbilidad, mediante su detección temprana, que permita aplicar una terapéutica precoz y eficaz.

Como objetivos específicos se propuso:

- Realizar la detección del cáncer de cuello uterino en mujeres en edad de riesgo.
- Detectar la NIC en sus distintos grados.
- Detectar el cáncer en sus etapas tempranas (0 y 1a)
- Contribuir al diagnóstico de otras etapas de este cáncer.
- Aplicar el tratamiento adecuado a las pacientes en cada una de las diferentes etapas clínicas.
- Mantener el seguimiento evolutivo de los casos detectados y tratados.
- Mejorar la calidad de la información estadística.
- Realizar un trabajo educativo sistemático para que la población femenina adquiera conocimientos y adopte actitudes y conductas responsables en relación con la prevención del cáncer cérvico uterino.

Como objetivo complementario:

- Contribuir al diagnóstico de procesos inflamatorios específicos (trichomoniasis, monilias, herpes simple, papiloma humano, clamydias, entre otros.)

Este programa se dirige a la población femenina a partir de los 25 años de edad que haya tenido vida sexual activa y hasta los 59 años, debiéndose realizar con una periodicidad de 3 años.

Si la mujer tiene 60 o más años y tres citologías negativas entre los 50 y 59 años no es necesario realizarla más.

Algunos programas menos ambiciosos que el nuestro, propugnan que si todas las mujeres realizaran al menos una prueba citológica en su vida entre los 30 y 49 años, esto pudiera ayudar a la pesquisa del cáncer cérvico uterino. Muchas mujeres que mueren por cáncer de cuello uterino, en todo el mundo, nunca la han realizado o no han podido tener acceso a ella. No obstante, nuestras aspiraciones se basan en la periodicidad referida anteriormente.

Existen opiniones controvertidas sobre la edad de comienzo de la toma de muestra para citología en adolescentes por debajo de los 25 años, no es menos cierto, que a escala mundial y en nuestro país, las relaciones sexuales se inician a edades cada vez más tempranas, existe un incremento de las infecciones de transmisión sexual y se utilizan poco los métodos protectores de barrera. Estos serían argumentos válidos para iniciar la toma de la citología desde edades más tempranas. Sin embargo, nuestro Programa de diagnóstico precoz cuenta con la experiencia y las estadísticas de más de 37 años que demuestran una frecuencia muy baja en esas edades, por lo que no se justifica su inclusión dentro de un programa nacional que debe dar cobertura al 90% de la población hacia el cual está dirigido. Sin embargo, nuestra especialidad cuenta con una Sección de Ginecología de la Infancia y la Adolescencia consolidada desde hace más de diez años, que no está al margen de esa preocupación y reconoce que la prueba citológica si se indica a las menores de 25 años cuando los factores de riesgo asociados a cada caso individualmente así lo recomiendan.<sup>11,23</sup> Esta flexibilidad no entra en contradicción con el

universo de estudio general, al que está destinado el Programa, pues se basa en los mismos objetivos para los que está diseñado.

El Programa de Diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino<sup>16</sup> recomienda a través de su Comisión Nacional que los grupos de bajo riesgo, constituidos por las mujeres que nunca han tenido relaciones sexuales y a las que se le ha practicado una histerectomía total indicada por procesos benignos no deben ser incluidos en el programa de pesquisa.

Que los grupos de alto riesgo incluyen a todas las otras mujeres y dentro de éste se identifican subgrupos de alto riesgo como aquellas que han comenzado sus relaciones sexuales antes de los 20 años y de manera marcada las que comenzaron a tenerlas antes de los 18 años; las que han tenido múltiples compañeros sexuales y las que han padecido infecciones de transmisión sexual sobre todo, las producidas por el virus del Papiloma humano y/o el herpes simple genital.

## **2.2 ESTUDIO CITOLÓGICO**

Los logros de un programa de detección precoz del cáncer cérvico uterino dependen en gran medida de la calidad en la toma y fijación de la muestra y de un diagnóstico citológico eficaz del extendido citológico.

La introducción de la citología orgánica del cérvix o prueba citológica por Papanicolaou<sup>56</sup> en 1943, ofreció un método sencillo de diagnóstico y basado en aprovechar la exfoliación inducida (o espontánea) de las células del cuello uterino para la detección de las lesiones cervicales preinvasoras. Su valor diagnóstico fue muy reconocido lo que influyó en que su uso se extendiera rápidamente.<sup>57</sup> El estudio citológico es el pilar principal en el que se sustenta la detección precoz del cáncer cérvico uterino y sus precursores.

### **2.2.1 REQUISITOS PARA LA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA.**

Debe ser efectuada en el periodo intermenstrual y no debe haberse realizado una exploración ginecológica o haber mantenido relaciones sexuales desde 48 horas antes de la toma de la muestra.

Deben cumplirse además los siguientes requerimientos:

- Si ha aplicado medicamentos de uso intravaginal debe posponerse la toma de la muestra por lo menos de 5 a 7 días.
- Si la paciente ha sido sometida a manipulaciones sobre el cuello uterino como pueden ser: legrados, regulaciones menstruales, inserción o retiro de dispositivos intrauterinos y otras debe esperarse al menos 15 días.
- Si se ha realizado previamente sobre el cuello uterino algún tratamiento destructivo, esperar por lo menos 4 meses.

### **2.2.2 OBTENCIÓN DEL FROTIS CERVICAL**

Se realiza con control visual después de colocar a la paciente en posición ginecológica y exponer correctamente el cuello con el uso del espéculo vaginal sin lubricante, se procede a retirar el exceso de moco o secreciones limpiando lo más posible pero evitando tocar la superficie del cérvix.

Utilizamos la espátula de Ayre introduciendo el borde saliente en el orificio externo y se hace girar 360 grados en el sentido de las manecillas del reloj con una ligera presión apoyada sobre el exocérvix, recogiendo así material de esa región y de la unión escamo cilíndrica.

Debe tenerse presente que si la unión escamo columnar se encuentra por fuera del orificio externo, en el caso de las ectopias, la muestra debe ser tomada en ese sitio.

Cuando no se observa la unión escamo columnar por encontrarse dentro del canal endocervical, como suele suceder en la pos menopausia debe completarse con la toma del canal endocervical con un aplicador sin algodón o cepillo de nylon (*cytobrush*) diseñado especialmente para ese fin, con un movimiento giratorio

también de 360 grados después de su introducción que permite recoger células endocervicales y de la unión escamo cilíndrica.

Si existe un prolapso genital generalmente la mucosa está seca, por lo que deben humedecerse la espátula de Ayre y el aplicador con solución salina fisiológica antes de obtener el frotis.

Deben tomarse dos muestras a cada paciente e identificarlas correctamente, las que se extienden sobre láminas de vidrio limpio y seco de manera rápida y en un solo sentido para evitar el daño y la aglutinación de las células que dificultan la observación e interpretación de las mismas.

Las láminas se fijan rápidamente para evitar su desecación al aire que puede provocar artificios en el preparado y para se emplean diferentes métodos como:

- Rociador o spray a una distancia aproximada de 15 centímetros del portaobjetos para evitar la dispersión del material recogido,
  - Solución de éter / alcohol a partes iguales o Alcohol etílico al 95%. En ambos casos la sustancia fijadora debe cubrir totalmente la preparación.
- En los últimos años ha aparecido en el mercado la técnica de la citología cervical en base líquida para sustituir la toma tradicional de Papanicolaou y se reportan resultados alentadores.<sup>58-61</sup> No tenemos experiencia en el uso de este método.

### **2.2.3 CLASIFICACIONES CITOLÓGICAS**

En nuestro Programa de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino<sup>16</sup> se utiliza la siguiente nomenclatura para la información del resultado de una citología notificándose por separado cada una de las lesiones intraepiteliales como propuso Richart en 1973 y modificó en 1990.<sup>18,62</sup>

Esta clasificación es muy aceptada por la comunidad científica mundial.

- No útil para diagnóstico (motivos)
- Negativas de células malignas
- Infección por virus de papiloma humano (VPH)
- Displasia leve - NIC I

- Displasia moderada - NIC II
- Displasia severa – NIC III
- Carcinoma in situ (CIS) – NIC III
- Carcinoma epidermoide microinfiltrante
- Carcinoma epidermoide invasor
  - Carcinoma epidermoide queratinizante
  - Carcinoma epidermoide no queratinizante
  - Carcinoma epidermoide a células pequeñas
  - Carcinoma epidermoide a células grandes
- Adenocarcinoma endocervical
- Células neoplásicas de otro origen (especificar)

En marzo de 1988 se realiza en los Estados Unidos de Norteamérica una reunión de expertos en patología cervical, donde fue propuesta y aprobada la clasificación denominada: Sistema Bethesda.<sup>19,63</sup>

Esta es una clasificación descriptiva, extensa pero sin dudas, muy completa de la citología cérvico vaginal que incluye la valoración de la toma de la muestra, del preparado en la lámina, su utilidad diagnóstica y describe las infecciones concomitantes y el grado de citología, entre otros aspectos. (véase anexo 2) Su innovación consiste en considerar como lesiones intraepiteliales de bajo grado a las alteraciones celulares producidas por el virus del papiloma humano así como, las displasias leves o NIC I y unificar con el término de lesiones intraepiteliales de alto grado, las displasias moderadas o NIC II, las displasias severas o NIC III y el carcinoma in situ o CIS.<sup>63</sup>

Su amplia difusión internacional y el dominio nacional de su terminología, nos permiten emplearla en este estudio.

No dejan de existir detractores de esta clasificación, que la critican por considerar en igualdad de condiciones las NIC II, NIC III y el carcinoma in situ (CIS) como lesiones de alto grado que difieren en el grado de afectación epitelial y en la evolución natural según la historia "convencional" del cáncer de

cuello uterino.<sup>64</sup> Consideramos que una lesión de alto grado siempre hay que tratarla; si bien el diagnóstico cito histológico es importante, lo es también, el clínico colposcópico que permite decidir el tratamiento adecuado en dependencia de la extensión y localización de la lesión más que de su grado histológico.<sup>65</sup>

Koss al comentar sobre el Sistema Bethesda dijo: “Aún cuando existen evidencias bastante favorables de que muchas de las lesiones de bajo grado desaparecen espontáneamente, existen numerosas excepciones a esta regla. Además no se han efectuado hasta el momento análisis estadísticos que indiquen cuantas lesiones de alto grado se encuentran representadas en los frotis clasificados como lesiones de bajo grado. La experiencia anecdótica sugiere que este hecho no es raro. En consecuencia, todavía la manera más prudente de proceder es efectuar la colposcopia de todas las lesiones, sean ellas de bajo o de alto grado.”<sup>19</sup>

## **2.3 COLPOSCOPIA**

La colposcopia nace en Alemania creada por Hans Hinselmann, Director de la Clínica Ginecológica de la Universidad de Hamburgo en 1925, que tratando de descubrir las formas iniciales de esta enfermedad e insatisfecho con los medios de exploración entonces empleados, inventó un aparato con una lente de 10 aumentos, utilizando un microscopio binocular, provisto de una fuente de luz, al que nombró: colposcopio.<sup>66</sup> Su principio era la visualización magnificada del cuello uterino, con una iluminación directa. Con este aparato, logró observar lesiones no visibles al ojo desnudo.

La facilidad de acceso al cuello uterino para su observación hacen de la colposcopia, un medio de investigación insustituible en el diagnóstico de procesos precancerosos o cancerosos tempranos del exocérnix, ya que permite estudiar “in vivo” el comportamiento biológico de su revestimiento epitelial, localizar con exactitud las zonas para una biopsia dirigida, seleccionar las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical en las que se puedan realizar

tratamientos conservadores (asa diatérmica, criocirugía, vaporización con láser, electrocoagulación) y reconocer las manifestaciones subclínicas del Virus del Papiloma Humano (VPH). Estas ventajas avalan su importancia y tienen también mucha utilidad, en las lesiones de vagina, vulva y los órganos sexuales masculinos.

### **2.3.1 TÉCNICA DEL EXAMEN COLPOSCÓPICO<sup>67</sup>**

Después de la colocación de la paciente en posición ginecológica y cumpliendo cabalmente con los principios éticos que rigen este examen se inicia la exploración directa de los genitales externos.

Se elige el espéculo apropiado según la elasticidad, profundidad y amplitud vaginales, que guardan relación con la edad y paridad de la mujer.

Se introduce suavemente abriendo sus valvas con delicadeza hasta poner en evidencia el cuello uterino.

Se fija la abertura que permita una buena observación a través del colposcopio, para evaluar las características generales, forma, dimensiones, posibles laceraciones u otras alteraciones, los fondos de saco vaginales, el moco cervical y las secreciones presentes.

- Se aplica sobre el cuello solución salina fisiológica que permite identificar la red capilar, sobre todo, con la ayuda del filtro verde del colposcopio.
- Se aplica una solución acuosa de ácido acético del 3-5 % (prueba de Hinselmann) y se realiza una nueva visualización para apreciar la morfología de los epitelios presentes, la topografía de éstos y el sitio de la unión escamo cilíndrica.

Su mecanismo de acción es desconocido pero elimina el moco cervical y no penetra en el tejido escamoso normal, mientras que por las conexiones más laxas penetra en el epitelio metaplásico, displásico y neoplásico produciendo una coloración blanquecina más o menos engrosada en relación con las diferentes densidades nucleares.

Seguidamente se embadurna el cuello uterino con solución de Schiller (yodo puro un gramo + yodato de potasio dos gramos + agua destilada de 100 mililitros, (conocida como Prueba de Schiller) y se observa el grado de tinción de las lesiones.

Esta solución es captada por las células del estrato intermedio del epitelio pavimentoso normal que es rico en glucógeno, tiñéndose el tejido de color caoba.

El epitelio atrófico, el epitelio cilíndrico del endocérvix y el epitelio queratósico no contienen glucógeno, por lo que no se tiñen con la solución; los epitelios displásicos y atípicos que tienen escaso contenido en glucógeno se tiñen de forma tenue con el yodo.

La prueba de Schiller es positiva cuando el epitelio no se tiñe por el yodo normalmente (yodo negativa) y viceversa.

Si bien esta prueba, no aporta muchos más elementos que la del ácido acético, si nos ayuda a reconocer áreas que no reaccionan al ácido acético o, que existe una estimulación estrogénica persistente en la pos menopausia.

El resultado de las observaciones con las pruebas de Hinselmann y de Schiller, nos permitirá reconocer las zonas de transformación atípicas, sus características y escoger el lugar adecuado para realizar la biopsia dirigida.

### **2.3.2 LA COLPOSCOPIA EN CUBA**

La Colposcopia fue introducida en nuestro país, al comienzo de la década de los sesenta y ese mérito histórico le correspondió a la Dra Anna Beck,<sup>68,69</sup> de nacionalidad húngara, que trabajó en la Maternidad de Línea, hoy Hospital Gineco Obstétrico Docente América Arias, con la Dra. Emma Heredia en la pesquisa del cáncer de cuello uterino.

En 1966, la Dra. Beck publica un folleto<sup>70</sup> con el Profesor García Marrúz<sup>71</sup> como coautor, que constituye la primera publicación cubana que sirvió de guía para el manejo e interpretación de la colposcopia.

Más tarde en ese año 1966, la Dra. Beck se traslada al Hospital Universitario Calixto García donde adiestra al Profesor Ubaldo Farnot Cardoso<sup>68</sup> en la técnica y el diagnóstico colposcópico, organizándose allí una consulta de Patología de Cuello junto a la Dra. Hilda Sariol, ya fallecida, quien además, tuvo el honor de ser discípula de Papanicolaou en la década de los cuarenta, lo que constituye un pasaje poco conocido en el bregar científico de una de las figuras cimeras de la citología de nuestro país.

Como vemos, en nuestro país se utiliza la Colposcopia desde hace más de 45 años y se reconoce la importancia que tiene para el diagnóstico precoz del cáncer cérvico vaginal. Es por eso, que se ha desarrollado en todos estos años, y hoy contamos con un numeroso grupo de especialistas capacitados en esta técnica, que atienden las consultas de afecciones del tracto genital inferior en los hospitales gineco obstétricos y aquellos hospitales clínico quirúrgicos que brindan atención ginecológica especializada.

Todos esos servicios cuentan con expertos de excelente nivel que han contribuido a la formación y actualización de un elevado número de especialistas nacionales y extranjeros y desarrollado importantes líneas de investigación, donde ha tenido y tiene un importantísimo papel, el servicio de referencia del Hospital Materno Infantil 10 de Octubre en Ciudad Habana.

En los últimos años la colposcopia ha tenido un avance impetuoso al incorporar la tecnología informática y digital que permite almacenar las imágenes para su comparación, estudio minucioso, análisis colectivo y la docencia.<sup>69</sup>

La introducción de la videocolpocopia digital en el país, se suma a los esfuerzos por mejorar la calidad diagnóstica de las lesiones intraepiteliales cervicales y dar pasos firmes hacia la disminución de la mortalidad por cáncer de cuello

### **2.3.3 CLASIFICACIONES COLPOSCÓPICAS**

Las clasificaciones deben cumplir los siguientes principios propuestos por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional<sup>66</sup>:

- Debe ser descriptiva que permita a los colposcopistas comprender y unificar criterios al realizar las investigaciones.
- Las nomenclaturas deben estar elaboradas por escrito para que resulten una guía para el colposcopista al hacer el diagnóstico.
- La descripción debe ser exacta de las zonas de transformación atípica
- Nos debe orientar para decidir el tratamiento más adecuado.

Desde 1972 hasta la fecha se han realizado 11 Congresos mundiales e innumerables cursos y talleres dedicados al estudio y la implementación de la colposcopia.

Se han propuesto infinidad de clasificaciones mundiales<sup>66,67,72</sup>: Austria (1975), Roma (1990), Sydney (1996) y Barcelona (2002) y otras propias de algunos países durante todos estos años. Sin embargo, el Comité Internacional de Nomenclatura de la Federación Mundial de Patología Cervical y Colposcopia ha dejado muy claro en sus publicaciones que no puede decirse que la terminología sea perfecta o estática, que está sujeta a los cambios que las investigaciones del presente aporten.

En nuestro país, se utiliza la clasificación de la Federación Internacional propuesta en el IX Congreso Mundial de Patología cervical y Colposcopia Sydney, Australia de 1996, según la recomendación del Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino<sup>16</sup> publicado en el 2001 y vigente en los momentos actuales.

#### Clasificación colposcópica Australia 1996

- I. Hallazgos colposcópicos normales
  - Epitelio escamoso original
  - Ectopía (epitelio columnar)
  - Zona de transformación típica
- II. Hallazgos colposcópicos anormales
  - Queratosis (leucoplasia)
  - Zona acetoblanca

Puntilleo

Mosaico

Irregularidades vasculares (vasos atípicos)

III Carcinoma invasivo

IV Otros

Un año después de la publicación actualizada del Programa cubano de DPCCU y en el marco del 11no Congreso Mundial de la Federación de Patología cervical y Colposcopia realizado entre el 9 y el 13 de junio de 2002 en Barcelona, España, se recomendó el uso de una nueva clasificación para el diagnóstico clínico, el tratamiento y las investigaciones del cáncer cervical, algo más extensa que considera por separado las lesiones colposcópicas según la nomenclatura citológica del Sistema Bethesda<sup>63</sup> que diferencia las imágenes en lesiones de bajo o de alto grado.

Como hemos visto, existen múltiples y variadas clasificaciones, pero lo más importante es el reconocimiento colposcópico de las zonas de transformación atípicas que veremos a continuación.

#### **2.3.4 DESCRIPCIÓN DE LAS ZONAS DE TRANSFORMACIÓN ATÍPICA<sup>66,67</sup>**

##### Epitelio blanco

Fino: No se identifica con la aplicación de suero fisiológico y sólo aparece después de utilizar el ácido acético como una zona opaca, blancuzca, plana y de superficie regular. Su reacción al Schiller es yodo clara de bordes netos.

Generalmente se corresponde histológicamente con un epitelio metaplásico maduro o inmaduro y rara vez con NIC I.

Denso: Responde igual al ácido acético pero su superficie está irregular y la lesión engrosada es de un color blanco ostra. Se corresponde con una lesión de alto grado.

### Mosaico regular

Puede ser observada sin preparación o con solución fisiológica solamente, la mayor parte de las veces aparece de color rojizo, aunque en ocasiones puede observarse blancuzca similar a una queratosis.

Con el ácido acético aparece como un área blanquecina formada por pequeños y numerosos campos ovoides o poligonales próximos unos a otros y separados por surcos finos y rojizos por la presencia de capilares.

Al emplear la solución de Lugol aparece una lesión yodo negativa con límites netos, ligeramente de teñida de amarillo e histológicamente casi siempre es benigno.

### Mosaico irregular

Es opaco o blanco perlado al ácido acético y tiene semejanza con el mosaico regular aunque con algunas diferencias: los campos blancuzcos son de diferentes dimensiones y formas, están separados por bordes rojizos de diferentes tamaño (capilares dilatados e irregulares), además se observa en relieve, o sea más alto que el epitelio circundante.

Puede estar asociado a zonas de punteado irregular y de epitelio blanco engrosado. Se correlaciona histológicamente con las lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC II y NIC III) y hasta con el carcinoma microinfiltrante.

### Punteado de base

Fino: Al utilizar la solución fisiológica aparece rojiza y con el filtro verde resultan evidentes los capilares de calibre pequeño y uniformes, generalmente es una lesión focal y al aplicar el ácido acético aparece como una zona plana, focal con un fino punteado rojo. Con el Lugol es una lesión yodo negativa neta y se correlaciona histológicamente con una metaplasia o una lesión intraepitelial de bajo grado.

Grueso: Se diferencia del epitelio blanco fino por el gran espesor, la opacidad y blancura más acentuada (blanco perlado) y la irregularidad de su superficie. Al

observarla con el ácido acético aplicado sobre ella se definen perfectamente las características señaladas.

Cuanto más opaco al ácido acético es el comportamiento del epitelio, generalmente se corresponde con una mayor gravedad histológica.

Su correlación histológica es con las lesiones intraepiteliales de alto grado o cáncer micro invasor.

#### Punteado irregular

Sin preparación aparece como un área enrojecida que no se eleva sobre el plano de la mucosa y que sangra con facilidad. Con la solución fisiológica y sobre todo con el ácido acético se ve de color blanco nacarado con gruesos puntos rojos y se eleva formando una superficie granulosa e irregular donde se aprecian asas capilares de forma y dimensiones variables. La zona sangra fácilmente y es yodo negativa con bordes netos al aplicar la Solución de Lugol.

Su índice de atipia es muy elevado y en más del 70% se corresponde con lesiones intraepiteliales de alto grado.

#### Leucoplasia

Delgada: Es visible después de aplicar el ácido acético, como una lesión blanquecina opaca y plana o ligeramente rugosa y sus bordes están delimitados. Es yodo negativa. Se asocia con la infección por VPH.

Gruesa: Tiene apariencia similar a la delgada pero está elevada con respecto a la mucosa normal. Es yodo negativa.

#### Orificios glandulares engrosados

Son orificios glandulares abiertos y rodeados por un reborde de epitelio blanco engrosado y elevado. Sólo son visibles con el ácido acético, es focal y constituido por elementos que sugieren un compromiso glandular por parte del epitelio escamoso con un índice de atipia muy elevado, correspondiéndose son lesiones intraepiteliales de alto grado o carcinoma micro o invasor.

### Vasos atípicos

En el mosaico y punteado irregulares se aprecian frecuentemente vasos atípicos.

Son vasos cortos y gruesos, irregulares, de curso brusco, con curvas y ángulos rectos, bruscas interrupciones y cambios de dirección, dilatados y/o estenosados, con el aspecto en punta de lápiz, coma, tirabuzón o “espagueti” con una trayectoria perpendicular o paralela a la superficie y con un aumento de la distancia intercapilar. Los capilares están ausentes casi por completo y se asocian con un índice de atipia muy elevado que va desde la NIC III hasta el cáncer invasor.

### **2.3.5 MORFOMETRÍA COLPOSCÓPICA<sup>73</sup>**

La descripción de una imagen colposcópica debe aportar información precisa de la topografía y extensión de las lesiones cervicales, pero siempre no es así.

La colposcopia convencional tiene el inconveniente de ser una exploración dinámica con determinado grado de subjetividad en su interpretación, pues depende de la observación de las imágenes por un breve período de tiempo. Otro inconveniente resulta de la inexactitud que puede hacerse de su descripción y en ocasiones, los esquemas de las imágenes carecen de la objetividad necesaria para precisar los hallazgos colposcópicos y su extensión topográfica.

La valoración del tamaño lesional mediante la colposcopia convencional se realiza de manera cualitativa, clasificando las lesiones en pequeñas, medianas y grandes, o de forma semicuantitativa según el número de cuadrantes cervicales afectados.

Los avances en electrónica e informática han permitido desarrollar la videocolposcopia digital y observar las imágenes en un monitor de vídeo en tiempo real, y mediante un sistema de digitalización en la computadora, transformar estas imágenes analógicas en imágenes digitales que permiten la valoración morfométrica de las lesiones del cérvix al poder delimitarse el

perímetro de la lesión y calcular con mayor exactitud el área afectada mediante un programa de análisis.

El seguimiento del tamaño lesional puede ser un buen indicador del potencial evolutivo de las lesiones intraepiteliales y su aumento un factor pronóstico de progresión.

Sin lugar a dudas, la morfometría de las lesiones mediante la videocolposcopia digital se suma a las indicaciones que veremos a continuación.

### **2.3.6 INDICACIONES DE LA COLPOSCOPIA<sup>67</sup>**

- Valoración de las pacientes con una citología anormal.  
Es el segundo escalón en el Programa de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino y se realiza en las consultas de patología cervical por un personal capacitado. Nos permite detectar la localización de donde proceden posiblemente las células anormales obtenidas en la citología, el diagnóstico histológico por medio de la biopsia y apreciar el grado de extensión de la lesión.
- Confirmación diagnóstica en las pacientes sintomáticas.  
En estas pacientes que acuden a consulta por síntomas y no por un resultado anormal en la citología, nos permite inspeccionar el cérvix colposcópicamente y realizar una biopsia, si se detecta una lesión.
- Diagnóstico de lesiones benignas y evaluación de la normalización cervical después de una adecuada selección del tratamiento.
- Valoración de la respuesta a la estimulación estrogénica anormal sobre todo durante la pos menopausia o por terapéutica hormonal mediante la Prueba de Schiller.
- Control de la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) durante el embarazo.  
La colposcopia es fundamental para el seguimiento mensual de la evolución de las lesiones en las gestantes, pudiendo realizar biopsias parciales para conocer si es posible postergar el tratamiento hasta después del parto.

- Selección de pacientes con NIC para ser tratadas con una terapéutica conservadora.

Solo es posible aplicar un tratamiento conservador, cuando la colposcopia permite definir la extensión y los límites de la lesión, ya que si ésta, se introduce en el canal endocervical y no se observa la unión escamo columnar, no pueden utilizarse los métodos ablativos o destructivos.

## **2.4 OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS**

Existen otros métodos complementarios de diagnóstico cuyo uso no está extendido en el país.

### **2.4.1 LA PENESCOPIA O PENISCOPIA**

Es la observación a través de un instrumento óptico que magnifica la imagen de la piel y las mucosas del órgano sexual masculino que permite el diagnóstico de diferentes lesiones dentro de las cuales están: las producidas por el virus del papiloma humano que se pueden observar en estadios subclínicos con la ayuda del ácido acético al 3 – 5 %.<sup>66</sup>

El conocimiento del papiloma virus y su epidemiología hacen insoslayable esta práctica al compañero sexual de la mujer que lo padece, si queremos lograr buenos resultados, teniendo en consideración que muchas de esas cepas virales tiene un elevado poder oncogénico para la mujer y también, aunque algo menos para el hombre.<sup>67</sup>

No ha resultado su indicación una práctica habitual de nuestras consultas pero cada día se hace más imperiosa la necesidad de incorporarla si queremos hacer el tratamiento correcto ante esta infección de transmisión sexual tan frecuente en nuestro medio.

## 2.4.2 MICROCOLPOHISTEROSCOPIA (MCH)

La técnica de la MCH tuvo sus inicios en la década de los años cuarenta y fue descrita por Antoine y Grunberger en Austria, pero no consiguieron difundirla por la dificultad de aplicación y la ausencia de mejoría de los resultados diagnósticos, refieren De Palo, Chanen y Dexeus en su libro.<sup>67</sup>

Fue Hamou quien entre 1980 y 1984 aporta algunas modificaciones al instrumento, que lo hicieron más simple y eficaz y consigue su introducción para el estudio de las afecciones del cuello uterino.<sup>74,75</sup>

El microcolpohisteroscopio es un endoscopio rígido de 4 milímetros de diámetro y 25 centímetros de largo, con un ángulo de campo de 90 grados y visión oblicua de 30 grados con respecto al eje principal, que tiene la posibilidad de ofrecer una visión panorámica y por contacto; ésta última, con un poder de resolución semejante al que nos pueda brindar un microscopio óptico que es de 1 a 150 X.

Esta técnica posibilita al clínico en el curso de la misma investigación diagnóstica unir las características de la citología y la colposcopia, integrándolas en un solo proceder.

Este método ha sido poco difundido por su dificultad práctica que implica la formación de un especialista experto en citología, colposcopia, anatomía y fisiopatología cervical, por que no aporta mejores resultados diagnósticos que la citología y la colposcopia realizadas por separado y por el costo y mantenimiento del equipo. Sin embargo, según la experiencia de Dexeus<sup>76,77</sup> y colaboradores su empleo determina una disminución del número de casos falsos negativos.

No tenemos experiencia con esta técnica, ni conocimiento que haya sido empleada en el país, pero nuestro criterio es que la videocolposcopia digital permite una buena visualización y el estudio minucioso de las lesiones, superando las complejidades de la instrumentación e interpretación microcolpohisteroscópica (MCH), la que pudiera utilizarse como una opción

complementaria en casos muy precisos, como señalan el propio Hamou<sup>74</sup> y otros investigadores.<sup>76,77</sup>

No obstante, consideramos que la microcolpohisteroscopia no resulta necesaria o imprescindible para completar un diagnóstico en nuestro medio.

## **2.5 ESTUDIO HISTOLÓGICO<sup>66,67</sup>**

El examen histológico obtenido por la biopsia, permite el diagnóstico final de benignidad o de malignidad de una lesión colposcópica.

En el estudio del cuello uterino las biopsias pueden ser exocervicales o endocervicales.

### **2.5.1 EXOCERVICALES**

Existe una variada gama de pinzas para este fin que presentan en su extremo un área con filo que permite obtener un fragmento de tejido en forma de sacabocado para su estudio histológico.

- Biopsia dirigida a simple vista.
- No es un método preciso. Puede ofrecer un resultado falso negativo.
- Biopsia por la inspección visual con ácido acético 3-5% y la solución de Schiller. (sugeridas por la Organización Panamericana de la Salud, en aquellos países pobres que no cuentan con programas de pesquisa citológica)
- Biopsia dirigida por colposcopia.  
Puede observarse la lesión o una respuesta positiva a la prueba de Schiller y obtener el fragmento para biopsia realizada con la ayuda que brinda la magnificación colposcópica. Es la técnica aconsejable.
- Biopsia múltiple en los cuatro cuadrantes.  
No es una práctica recomendable para obtener fragmentos para el estudio histológico, pues conlleva el riesgo de obtener muestras de zonas no significativas.

➤ Biopsia por conización

Debe realizarse ante una lesión que penetre en el canal o que el cepillado endocervical sea positivo y puede realizarse con bisturí, asa diatérmica o láser de dióxido de carbono.

## **2.5.2 ENDOCERVICALES**

➤ Microlegado o legado del canal

Puede realizarse en la Consulta por medio de una cureta de diámetro fino como la de Novak u otra, efectuando el raspado de la pared anterior, lateral y posterior.

Existen instrumentos desechables para este fin que reducen las molestias que ocasiona el método convencional.

➤ Legado fraccionado

Necesita de anestesia general en el quirófano. Se debe dilatar el cuello con Bujías de Hegar hasta la No. 4 y no sobrepasar el orificio cervical interno; se legan las paredes del canal. Luego puede dilatarse el orificio interno y penetrar en la cavidad para extraer la muestra endometrial.

Para este proceder también existe variedad en el instrumental a utilizar.

La cureta de Novak es la más conocida en nuestros servicios de Ginecología y fue la que utilizamos en nuestro estudio.

### CAPÍTULO 3. TÉCNICAS DE TRATAMIENTO

El tratamiento ideal de la NIC, sería un método que sea de fácil ejecución, nula mortalidad, muy baja morbilidad, preservación de la capacidad sexual y reproductiva, no mutilante, de bajo costo y excelentes resultados a largo plazo.

Diferentes modalidades han sido empleadas para el tratamiento de las displasias cervicales desde la primera mitad del siglo pasado.

La amputación de cuello y la histerectomía tuvieron su protagonismo en esa época y más tarde, la conización con bisturí.

Estas técnicas fueron cediendo el lugar a conductas menos agresivas y más conservadoras, pero no han sido excluidas totalmente del arsenal terapéutico de las NIC y el CIS.

En 1966, Chanen y Hollyock<sup>78</sup> en Melbourne, introducen el uso de la electrocoagulación diatérmica que hasta entonces, solo se utilizaba en las afecciones benignas y publican años más tarde los resultados obtenidos con el tratamiento destructivo de las lesiones intraepiteliales. Este proceder ha mantenido su vigencia hasta la actualidad. Semm poco después, introduce la termocoagulación.<sup>79</sup> que mostró resultados alentadores en sus inicios, pero cedió su lugar a otras técnicas más eficaces.

En los últimos treinta años, la terapéutica de las NIC se ha dirigido hacia el uso de métodos conservadores que pueden realizarse de forma ambulatoria, favorecidos por el desarrollo que ha tenido la colposcopia<sup>69</sup>; el mayor conocimiento que se tiene de la historia natural de las lesiones intra epiteliales y la disponibilidad de terapéuticas ablativas o destructivas como: la criocirugía surgida en los años sesenta,<sup>48</sup> la vaporización con láser de dióxido de carbono en la década de los setenta<sup>47</sup> y otros métodos escisionales como la Radiocirugía a finales de los ochenta.<sup>80</sup>

Las primeras publicaciones de esta última aparecen en el Reino Unido describiéndola como proceder de escisión electro quirúrgica del cérvix con asa.<sup>80,82</sup> (Conocida como LEEP por sus siglas en inglés)

Esta técnica resulta la más novedosa y ofrece ventajas evidentes sobre los procedimientos destructivos ya que permite la obtención de un fragmento del cérvix para el diagnóstico a la vez que resulta terapéutica.

A juzgar por los conocimientos actuales sobre la historia natural de la NIC, se reconoce que una parte de los casos con displasia leve no avanzan o se normalizan espontáneamente por lo que el tratamiento debe limitarse a las mujeres con lesiones intra epiteliales de alto grado (NIC II y NIC III- CIS)

El tamaño de las lesiones pudiera influir en los resultados del tratamiento más que el grado de la lesión,<sup>2</sup> por lo que uno de los detalles que debe tenerse en cuenta es que técnicamente el tratamiento conservador sea posible en toda la extensión de la lesión.

En este trabajo empleamos la cirugía criogénica, la vaporización con el láser de dióxido de carbono y el asa electro quirúrgica para el tratamiento de esas lesiones y las comparamos para conocer su grado de eficacia y las ventajas que nos brinda cada uno de ellos.

### **3.1 CRIOCIRUGÍA**

El efecto del frío sobre los tejidos y los beneficios del uso del frío como terapia se conocen desde hace varios miles de años.<sup>83</sup>

El daño del tejido provocado por condiciones climáticas frías fue descrito en manuscritos antiguos y puede haber conducido al uso bien documentado de aplicaciones de agua fría y hielo para diversas enfermedades y lesiones en épocas remotas, usos que continuaron durante siglos.<sup>48</sup>

Lortat-Jacobs y Solente publican en 1930 la monografía “La Cryotherapie” donde describen algunas formas de congelación para ser utilizadas en Medicina, especialmente en Dermatología y Ginecología como aluden algunos autores.<sup>48,50,83</sup>

Los cánceres de la mama y del cuello uterino fueron tratados por irrigación con una solución fría, logrando una disminución del tumor y del dolor, además de la reducción en el drenaje de secreciones.<sup>83</sup>

Estas contribuciones al tratamiento del cáncer por congelación son reconocidas como el inicio de la Criocirugía, aunque no es menos cierto, que el efecto anestésico del frío fue lo que más atrajo la atención en esos años y no su posible acción terapéutica.

La criocirugía es un método versátil que se introdujo para su uso en Ginecología a fines de la década del sesenta para el tratamiento de las lesiones benignas y premalignas del cuello uterino, vagina o vulva, lesiones por el VPH y otras.<sup>48</sup>

Se trata de un equipo sencillo compuesto por un balón de gases inertes como el óxido nitroso o el dióxido de carbono, un manómetro regulador que controla la salida del gas e informa de la presión del gas contenido en el balón de almacenaje. Casi todos poseen una escala dividida en tres zonas de diferentes colores, correspondiendo la verde a una presión adecuada en el balón entre los 40 y 70 kilogramos por centímetro cuadrado, un área amarilla que indica no tener la presión adecuada para realizar el tratamiento y una roja que indica un sobrellenado del balón por encima de la presión adecuada.

El acople del balón se realiza a través de una manguera flexible que tiene en su interior un capilar por donde se desplaza el gas a alta presión, hasta una pistola en cuya punta se enrosca la sonda metálica o criodo seleccionada, con la forma mas adecuada según la lesión a tratar, la que se recomienda embadurnar con un gel hidrosoluble para obtener una mejor distribución del frío y adhesión al tejido. Al accionar el gatillo se permite la circulación del gas refrigerante a alta presión y el criodo se congela por el efecto Joule-Thomson, transmitiendo su temperatura al cuello uterino.

Las temperaturas bajas que pueden alcanzar desde menos 22 hasta menos 100 grados centígrados determinan efectos directos sobre los tejidos e indirectos sobre el área que la rodea, produciendo la muerte celular por la cristalización del agua intra y extracelular que provoca la deshidratación a las células, y un aumento de la concentración intracelular de sales, seguido de la

liberación de enzimas lisosómicas y destrucción celular. En esto consiste el mecanismo de acción de la congelación.<sup>48</sup>

La necrosis producida forma una escara que al desprenderse consigue la reepitelización del área tratada en un periodo entre 6 y 8 semanas.

Este proceder debe realizarse en la fase pos menstrual, pues así garantizamos que comience la reepitelización y que el sangrado menstrual no nos confunda con una complicación.

Existen variantes en cuanto a su técnica de aplicación, ya sea continua o discontinua.

La forma más extendida es la conocida en la literatura mundial como técnica en tres tiempos o de congelación - descongelación - recongelación. Cada acción de congelación dura 3 minutos desde que se aprecia el casquete congelado como " bola de nieve " en el borde del criodo y el periodo de descongelación intermedio dura 5 minutos.

Con este método se logra el máximo efecto necrotizante en una profundidad aproximada entre 2 y 5 milímetros aunque no es posible medir la temperatura alcanzada en el espesor del área tratada, y ésto constituye una de las desventajas que se le señalan a este proceder. Esta fue la técnica empleada en nuestro estudio.

Es importante no apresurarnos, ni intentar desprender bruscamente la sonda metálica o criodo del cuello uterino pues puede producirse un desgarramiento de la zona.

El tratamiento puede realizarse ambulatoriamente y sin necesidad de anestesia. Si bien no es indoloro como comunican otros autores.<sup>3,4</sup> en nuestra experiencia, es bastante bien tolerado. Las molestias más referidas son una sensación dolorosa no intensa en el bajo vientre que puede extenderse unos minutos después del tratamiento; en algunos casos, puede apreciarse rubor y calor en la cara y las orejas como síntoma principal y observable a simple vista, relacionados con la liberación de prostaglandinas que se produce en respuesta

a esta agresión térmica y que tratamos con algún antiinflamatorio no esteroideo, de acción bloqueadora de las prostaglandinas y no se precisa otra medicación. Se contraindica el uso de óvulos o tabletas vaginales, así como el uso de tapones vaginales, coito y baños de inmersión hasta lograr la reepitelización. No se precisa reposo de otra índole.

Los días siguientes al tratamiento la paciente presenta secreciones vaginales líquidas producto de la descongelación del área y de la necrosis producida.

Las complicaciones son poco frecuentes. Las visitas de seguimiento se hacen a las 2, 4 y 6 u 8 semanas según lo amerite.

### **3.1.1 PRIMERAS APLICACIONES DE LA CRIOCIRUGÍA EN CUBA**

El uso de la criocirugía en nuestro país data desde 1979.

Su introducción fue en el Hospital Gineco Obstétrico Docente Ramón González Coro en la Ciudad de La Habana donde el Dr. Fabián Valdés Martínez tutorado por el Dr Cs Nelson Rodríguez Hidalgo presenta su trabajo de terminación de la residencia y publica sus resultados.<sup>50</sup>

### **3.2 LÁSER DE DIÓXIDO DE CARBONO**

Los antecedentes del láser se remontan al desarrollo de la mecánica cuántica en los inicios del pasado siglo y fue Max Planck quien en el año 1900 introduce el concepto de fotón. Desde ese momento físicos ilustres como Albert Einstein, Niels Bohr, De Broglie y otros crearon la nueva teoría que permitió explicar la interacción de la luz con las sustancias.<sup>84-86</sup>

La base teórica para concebir lo que hoy conocemos como láser estaba dada desde 1920, sin embargo, no existía el desarrollo que la electrónica alcanzaría varios decenios después, ni el conocimiento de los cristales ni el dominio de la mecánica cuántica para construirlo.<sup>86</sup>

Los primeros generadores de ondas electromagnéticas basados en la emisión estimulada de fotones, aparecen casi al unísono en 1955 creados por un grupo

de científicos encabezados por B́asov en la Academia de Ciencias de la otrora, Uni3n de Rep3blicas Socialistas Sovi3ticas y otro liderado por J. Gordon en la Universidad de Columbia en los Estados Unidos de Norteam3rica, se~ala Mart3.<sup>85</sup>

El fen3meno f3sico mediante el cual se lograba la emisi3n de fotones de la zona de microondas fue denominado: efecto MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) cuya traducci3n al espa~ol significa: amplificaci3n de microondas por la emisi3n estimulada de radiaci3n.

Este concepto hizo evidente que se pod3a crear un aparato capaz de emitir fotones de la zona 3ptica del espectro electromagn3tico de la luz, utilizando el mismo fen3meno y que se llam3 efecto LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) que significa amplificaci3n de la luz por la emisi3n estimulada de radiaci3n.

En 1960, aparece el primer l3ser construido por Maiman, de emisi3n pulsada y luego construye el primer l3ser de uso m3dico de rub3 que trabajaba en r3gimen continuo y su uso se limitaba a la vaporizaci3n de tejidos cut3neos.

Otros investigadores relevantes como Charles Townes en los Estados Unidos, Nikolai B́asov y Alexander Pr3jorov en la entonces, Uni3n de Rep3blicas Socialistas Sovi3ticas, hicieron importantes contribuciones y aportes te3ricos en la creaci3n de los l3seres por lo que fueron acreedores del Premio N3bel en el a~o 1964.<sup>84-88</sup>

Comienza as3 la Revoluci3n del L3ser y aparecen los de Helio-Ne3n (He-Ne) y en ese mismo a~o, Patel crea el L3ser de Di3xido de Carbono que se convertir3a en uno de los m3s empleados en Cirug3a y otras especialidades quir3rgicas para el corte, vaporizaci3n y cauterizaci3n de los tejidos biol3gicos con un m3nimo de lesi3n a los tejidos vecinos.<sup>86</sup>

La primera publicaci3n del uso L3ser en Ginecolog3a la realiz3 Kaplan en 1973 en el tratamiento de erosiones cervicales.<sup>89</sup>

Desde 1977 comienzan a aparecer varias publicaciones sobre la efectividad de su uso en las neoplasias intraepiteliales cervicales.<sup>90-94</sup>

Para el tratamiento destructivo local por vaporización se recomienda la técnica descrita por Bellina<sup>93</sup>, y que consiste en:

- Realización de una colposcopia minuciosa.
- Identificación de la lesión y sus bordes.
- Marcar con disparos aislados la circunferencia a vaporizar, teniendo en consideración hacerlo como mínimo a unos cinco milímetros por fuera del borde lesional.
- Unir con láser continuo los puntos marcados previamente.
- Dividir con el láser el área a tratar en cuatro cuadrantes.
- Comenzar la vaporización en el cuadrante superior derecho y continuar en el sentido de las manecillas del reloj hasta completar el tratamiento.

Nosotros sugerimos modificar la técnica y comenzar por el cuadrante inferior derecho continuando en el sentido indicado para evitar que el sangramiento que se produzca dificulte el tratamiento de los cuadrantes inferiores.

- El impacto del láser y la vaporización del tejido se logra con movimientos controlados y continuos mediante el micromanipulador.
- Se realizan pases horizontales, verticales y oblicuos en cada cuadrante para que la vaporización alcance la uniformidad del cráter, a la profundidad óptima de 8 milímetros recomendada por Somogyi y Malpica.<sup>94</sup>
- Comprobación de la profundidad del cráter producido por la vaporización láser con el medidor metálico de tope.
- Hemostasia con el láser desenfocado, de ser necesario.

- Debe tenerse en consideración las medidas de seguridad para el uso del láser relativo al sistema, al personal, a los locales donde se utilizan y a los equipos.<sup>87</sup>

El uso de gafas protectoras es imprescindible siempre que se utilice el rayo láser a ojo desnudo. No resulta necesario cuando se aplica a través de un microscopio como ocurre en la colposcopia.

La irradiación del láser sobre el tejido provoca la volatilización del agua celular y produce humo, aerosoles y diversas partículas que son nocivas a la inhalación del personal. Por eso, resulta necesario contar con un potente evacuador de humo. Cuando se utiliza sobre el cuello uterino, se coloca en el espéculo una sonda para aspirarlo desde el interior de la vagina.

### **3.2.1 PRIMERAS APLICACIONES MÉDICAS DEL LASER DE DIOXIDO DE CARBONO EN CUBA**

La aplicación del láser en nuestro país se realiza desde 1984 en el CIMEQ<sup>87</sup> con los equipos Skalpel 1 y 2 de procedencia soviética y luego con el Ercelas CM-80 de procedencia francesa, dos años más tarde.

Los primeros cubanos en utilizar esta novedosa técnica fueron los Profesores Oscar Suárez Savio, Julio Díaz Mesa y Manuel Cepero Nogueiras en Cirugía General; los Profesores Alfredo Ceballos Mesa y Roberto Balmaseda Manent en Ortopedia y Traumatología.

A este autor le correspondió el privilegio de ser el pionero de su uso en la especialidad de Ginecología desde 1985.

### 3.3 RADIOCIRUGÍA

La cauterización por calor ha sido utilizada como tratamiento en diferentes enfermedades desde tiempos remotos.<sup>51</sup>

La electrocauterización comienza a utilizarse en los Siglos XVIII y XIX.<sup>95,96</sup>

Hunner reportó en 1906 que la electrocauterización profiláctica puede ser utilizada para la prevención del cáncer cervical; más tarde, en estudios realizados a mayor escala así lo demostraron aunque no de forma muy convincente. Poco a poco esta teoría cayó en desuso.<sup>4</sup>

Hyams desarrolla en 1928, un electrodo para realizar la biopsia por cono con alambre caliente. Infortunadamente este método producía un daño importante al tejido tratado que imposibilitaba su observación histológica, aparecían sangrados tardíos como complicación mediata y a largo plazo se presentaba la estenosis cervical por lo que su uso fue abandonado.<sup>4</sup>

Los físicos comienzan a experimentar con la corriente de alta frecuencia desde 1940 y no es hasta mediados de los años 80, que Cartier en Francia, comenzó a utilizar pequeñas asas de 5 x 5 milímetros para realizar biopsias cervicales y es así, como comienza su difusión, comenta De Palo.<sup>67</sup>

Este procedimiento fue introducido en el Reino Unido y Prendiville le hizo algunas modificaciones, para lo que empleó, asas más grandes que las utilizadas por Cartier, realizó escisiones de la zona de transformación del cérvix con un asa grande y publicó su primer trabajo en la Revista Británica de Obstetricia y Ginecología en el año 1989.<sup>97</sup>

Se introdujo en Norteamérica a comienzos de la década de 1990 y se convirtió, igual que en Europa, en el procedimiento de elección para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical.<sup>95</sup>

La Radiocirugía emplea en su funcionamiento una corriente con la elevada frecuencia utilizada por las ondas de radio para su difusión.<sup>51</sup> De ahí su nombre. También se conoce como proceder de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP) o tratamiento con asa diatérmica (DLT), escisión con asa de la zona de

transformación (LETZ) o escisión de la zona de transformación con asa grande (LLETZ) en dependencia del tamaño y amplitud de la escisión.<sup>95</sup>

Todas esas denominaciones se utilizan en la literatura como sinónimos pero los términos Radiocirugía, tratamiento con asa diatérmica o escisión electroquirúrgica son los más empleados en este trabajo.

Se trata de un equipo compuesto por un generador que produce una corriente totalmente filtrada para corte y coagulación de muy elevada frecuencia de salida que alcanza hasta los 3,8 a 4 Megahertz, unas ocho veces mayor que la de los electrocauterios convencionales, se acciona por pedal y los electrodos quirúrgicos son fabricados con un alambre de acero inoxidable o tungsteno muy fino (espesor de 2/10 milímetros) que tienen diferentes formas y tamaños para seleccionar el apropiado según la lesión, su localización y la acción que se necesite emplear, ya sea electro sección solamente, electro sección y hemostasia combinadas o coagulación.

Este es un método no traumático de corte y coagulación de tejidos blandos, que tiene la ventaja de no afectar considerablemente el tejido periférico ni producir retracciones fibrosas de las cicatrices, como en los métodos de cauterización clásicos. En esto, se asemeja a la conización con láser cuando se trabaja correctamente.

Al ser una técnica escisional, tiene las ventajas adicionales de diagnosticar histológicamente el fragmento extraído, confirmar si los bordes de sección están libres de lesión y a la vez, actuar como tratamiento conservador.

Cuando se utiliza el asa diatérmica, se produce la volatilización de las células provocada por la elevada temperatura que se alcanza en el área de escisión, lo que le confiere una acción anti microbiana local.<sup>51</sup>

Es necesario utilizar aspiradores de humo con filtros y microfiltros para poder visualizar bien el área a tratar, eliminar el carbón y las partículas virales que generan su uso y que pueden resultar dañinas al ser inhaladas.

Existen diferentes modelos de Radiocirugía y es importante cumplir con los requisitos de explotación del fabricante, aplicando la intensidad recomendada según el electrodo a utilizar y la función en que se vaya a emplear.

El corte radio quirúrgico puede lograrse según la función que se necesite con:

- Una onda de corriente continua totalmente filtrada para realizar la electrosección que produce un corte limpio y prácticamente sin daño al tejido circundante.
- Una onda de corriente modulada totalmente rectificada que se utiliza en el corte-coagulación que reduce levemente la eficacia del corte pero no de su limpia cicatrización. Es la más recomendada para el tratamiento sobre el cérvix.
- Una onda de corriente parcialmente rectificada que es excelente para producir hemostasia.

Deben utilizarse espéculos especiales, fabricados con una capa de material aislante que disminuye el riesgo de quemaduras (o espéculos plásticos desechables que no transmiten la corriente o el calor) y debe mantenerse una sonda de aspiración permanente preferiblemente acoplada a la valva superior del espéculo para evacuar el humo y las partículas que se generan.

Debe colocarse el electrodo de retorno o antena en contacto firme con la piel de los muslos o glúteos.

El corte debe realizarse con un movimiento delicado, sin aplicar demasiada presión sobre el tejido, de forma continua y segura para lograr un corte limpio, accionando el pedal cuando el asa esté colocada cerca del tejido, pero sin hacer contacto hasta que el equipo esté activado.

El corte puede hacerse desde la periferia hacia el centro y viceversa cuando la lesión es de exocérvix, vagina o vulva. Si queremos obtener una muestra del canal endocervical se utiliza el asa cuadrada o rectangular que penetramos por encima del orificio cervical externo, desplazamos el asa hacia abajo y luego la extraemos por debajo del mismo, obteniéndose así el fragmento adecuado para su estudio histológico. Luego con el electrodo de bola puede realizarse

hemostasia del sitio que lo amerite, sin necesidad de cauterizar toda el área tratada que pudiera dar lugar a necrosis extensa y hemorragia posterior.

La utilización de esta técnica requiere de conocimiento teórico y experiencia práctica para lograr los mejores resultados y el menor número de complicaciones. No debe ser utilizada en pacientes con marcapasos por la posible interacción de la radio frecuencia.

El uso de la Radiocirugía es un proceder que puede realizarse en la Consulta de forma ambulatoria y no requiere de anestesia local ni isquemizantes locales, aunque pudieran utilizarse. Es bastante bien tolerado por la mayoría de las pacientes. Se hacen las mismas recomendaciones, que en la criocirugía y se alerta de la posibilidad de expulsar alguna secreción serosa o sero hemática en los días siguientes por la acción térmica, ésta aparece en menor cantidad que con el tratamiento por congelación y la mayoría de los casos en que se opera sobre el cuello uterino cicatrizan entre las 3 y 5 semanas de forma integra.

En los últimos años se ha propuesto otra modalidad de uso del asa diatérmica denominada "explorar y tratar" referida por Ferenczy<sup>98</sup> que consiste en realizar el tratamiento de las lesiones en la exploración colposcópica sin biopsia previa. Esta estrategia para algunos, ofrece ventajas cuando se evidencian lesiones colposcópicas que indican ser de alto grado y el seguimiento de la paciente es difícil; otros señalan desventajas importantes si se realizan a pacientes con hallazgos colposcópicos sugestivos o positivos de cáncer invasor donde está totalmente contraindicada esta modalidad. Además, señala Cristian en su publicación<sup>96</sup> que Luesley y colaboradores consideran que este proceder puede resultar innecesario en el 25% de las pacientes.

En nuestro país donde la salud es un derecho de todos, es gratuita y se dispone del programa de diagnóstico precoz de cáncer cérvico uterino, con una amplia cobertura que posibilita el seguimiento controlado y consciente de las mujeres con lesiones intra epiteliales, consideramos que no resulta necesario acudir a esta modalidad terapéutica.

La disponibilidad de modernos generadores de alta frecuencia y el costo relativamente bajo al compararlo con otras tecnologías como el láser ha permitido que su uso esté muy extendido.<sup>99</sup>

### **3.3.1 PRIMERAS APLICACIONES DEL ASA DIATÉRMICA EN CUBA**

Esta técnica se introdujo en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) desde 1994 y le correspondió a este autor el privilegio de ser el pionero de su uso en el país.<sup>100</sup> Luego, otros servicios como el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) y otros hospitales ginecoobstétricos de la capital lo han ido incorporando.

Hoy, más de treinta servicios de atención a la patología cervical en diferentes provincias, cuentan con este valioso método diagnóstico y terapéutico.

## **CAPÍTULO 4. MATERIALES Y MÉTODO**

### **4.1 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y abierto en un grupo de 150 mujeres con el diagnóstico citológico de lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y confirmado histológicamente, en el Servicio de Ginecología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas durante el período 1994-2005 que cumplieran con los requisitos establecidos (criterios de inclusión) para recibir un tratamiento conservador de la lesión con la finalidad de apreciar la evolución de las pacientes y la eficacia de los métodos empleados.

Para ello, se conformaron tres grupos de cincuenta pacientes que recibirían tratamiento con criocirugía, vaporización con láser de dióxido de carbono y Radiocirugía.

#### **4.1.1 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA**

El cálculo del tamaño de muestra se realizó mediante el paquete “Statistical program for the analysis of the results of controlled therapeutic trials and other types of clinical research” (MEDSTAT versión 2.1) a partir del supuesto que un 70% de mujeres tratadas con criocirugía alcanzarían negativización de las lesiones, mientras que el porcentaje de mujeres que presentarían negativización con vaporización láser o asa diatérmica sería de un 95%, el error tipo I seleccionado fue de un 5% y un error tipo II del 20%, lo que arrojó un total de 43 pacientes en cada grupo. Para evitar las posibles pérdidas en el seguimiento se decidió asignar un total de 50 pacientes por tratamiento.

#### **4.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Para incluir a las pacientes en la muestra de estudio se tuvieron en cuenta los siguientes elementos que son imprescindibles para ser sometidas a un tratamiento conservador:

Estos fueron:

- Que la colposcopia pudiera realizarse satisfactoriamente y con calidad.
- Que la lesión colposcópica no penetrara en el canal endocervical.
- Que la muestra por cepillado o legrado del canal fuera negativa.
- Que la paciente no presentara una afección ginecológica cuya indicación inmediata o mediata pudiera precisar de una cirugía.
- Que no fuera una lesión muy extensa que dificultara la aplicación técnica del proceder a utilizar.
- Que no existiera duda o sospecha de lesión infiltrante.
- Posibilidad del control de las pacientes que permitiera un seguimiento a largo plazo.
- Aprobación de la paciente después de una información completa del proceder, sus ventajas, posibles efectos indeseables y eficacia.

#### **4.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes que no cumplieran con los requisitos para efectuar un tratamiento conservador sobre el cuello uterino, aceptadas internacionalmente y que relacionamos en los criterios de inclusión y a las que necesitaran un tercer tratamiento por mantener una lesión de alto grado.

#### 4.1.4 CRITERIOS DE SALIDA DEL ESTUDIO

Una paciente podía salir del estudio en las siguientes circunstancias:

- Si con un diagnóstico citológico inicial de lesión intraepitelial cervical de alto grado, el resultado de la biopsia bajo control colposcópico se correspondía con una de bajo grado.
- Si durante la evolución aparecía una lesión que penetrara en el canal y/o el resultado del cepillado endocervical fuera positivo a lesión intraepitelial en cualquiera de sus grados.
- Si se demostrara evolutivamente una lesión microinfiltrante.
- Si después de realizar una segunda aplicación del tratamiento por mantenerse o recidivar una LEI AG, volviera a presentar atipias citológicas, colposcópicas o histológicas de alto grado.

#### 4.1.5 CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Los estudios citológicos fueron realizados en el Servicio de Anatomía Patológica y la consulta de Ginecología del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La toma de muestra se realizó por médicos especialistas en Ginecología y Obstetricia o Anatomía Patológica, técnicos en citología o la enfermera especializada.

Los criterios para el diagnóstico citológico fueron:

Infeción por VPH: Presencia de coilocitos, disqueratosis, binucleación, o queratinización

Para la NIC. Presencia de células displásicas en proporción variable según el grado de afectación. Se utiliza la clasificación propuesta por la OMS y recomendada en el Programa. (DPCCU)

Los criterios para el diagnóstico colposcópico fueron los recomendados por el Programa y se basan en la Clasificación colposcópica Australia 1996. (ver 2.3.3)

El resultado histológico fue el que se consideró como concluyente del diagnóstico.

#### **4.1.6 CLASIFICACIÓN PARA LA CITOLOGÍA CERVICAL SEGÚN RICHART**

18,62

- Neoplasia intraepitelial cervical grado I o NIC I o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o LEI BG.
- Neoplasia intraepitelial cervical grado II o NIC II
- Neoplasia intraepitelial cervical grado III - Carcinoma in situ de cuello uterino o NIC III - CIS

Las dos últimas afecciones se conocen como lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado o LEI AG.

#### **4.1.7 EXTENSIÓN DE LA LESIÓN**

Se clasificó la extensión de la lesión en forma semi cuantitativa.

Se dividió imaginariamente el cérvix en cuatro cuadrantes y la extensión de la lesión se determinó en dependencia del o los cuadrantes que ocupara parcial o totalmente al examen colposcópico.

Además se realizó un cepillado del canal para eliminar la posibilidad de extensión endocervical.

#### 4.1.8 DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE LESIÓN Y EL TRATAMIENTO REALIZADO

La distribución de las mujeres con lesiones intra epiteliales de alto grado a cada tratamiento empleado se realizó mediante el paquete ASAL versión 2,4, según se muestra en la siguiente tabla:

| 4.1.8 Distribución de las pacientes según el grado de lesión y el tratamiento realizado |                       |                       |              |          |
|---|-----------------------|-----------------------|--------------|----------|
| Grado de la lesión  | Tratamiento realizado |                       |              |          |
| LEI AG  | Criocirugía           | Láser CO <sub>2</sub> | Radiocirugía | Totales  |
| NIC II  | 27(54,0)              | 26(52,0)              | 27(54,0)     | 80(53,3) |
| NIC III-CIS   | 23(46,0)              | 24(48,0)              | 23(46,0)     | 70(46,7) |
| Total   | 50(100,0)             | 50(100,0)             | 50(100,0)    | 150      |

#### 4.1.9 CRITERIO DE EVALUACIÓN

Tratamiento eficaz: Dependerá de la normalización citológica y colposcópica en cada fase evolutiva.

Fallo terapéutico: Mantener una lesión displásica de cualquier grado en la citología, colposcopia y/o histología en cualquier chequeo evolutivo.

#### 4.1.10 VARIABLE PRINCIPAL DE RESPUESTA

Negatividad citológica y colposcópica a los cinco años de tratamiento.

#### **4.1.11 OTRAS VARIABLES**

Fueron obtenidas en la encuesta de admisión aplicada donde se reflejan los datos referidos por las pacientes

- Edad en años cumplidos
- Edad de la primera menstruación.
- Edad al primer coito
- Uso de anticonceptivos hormonales al momento de la entrevista
- Historia ginecoobstétrica previa (número de partos, abortos inducidos o espontáneos, regulaciones menstruales)
- Hábito de fumar. Se consideraron las mujeres que refirieron fumar 3 o más cigarrillos por día. No se precisó la cantidad de cigarrillos diarios.
- Antecedentes de VPH o VHS. Se consideraron aquellas que refirieron haber sido diagnosticadas de forma clínica, serológica u otra modalidad o hubieran sido tratadas previamente.
- Número de parejas sexuales en el último año. En este punto se fue muy cuidadoso y se dejó a la libre decisión de contestar o no la pregunta.

#### **4.1.12 CRITERIOS DE SEGUIMIENTO**

Todas las pacientes fueron evaluadas en la consulta antes de los 30 días de conocerse el diagnóstico citológico y se realizó examen ginecológico, colposcopia para definir el grado de extensión de la lesión y orientar la zona para la biopsia y el cepillado del canal endocervical.

Estas intervenciones se efectuaron si no existía sospecha de una infección genital en esta primera consulta, posponiéndolo para después del tratamiento en aquellas mujeres que presentaran signos clínicos o microbiológicos de infección.

Se les brindó toda la información, confianza y apoyo emocional y se solicitó el consentimiento informado de forma verbal, para efectuar el tratamiento y el necesario seguimiento evolutivo, que fue aprobado por todas las mujeres.

A las pacientes se les realizó una entrevista inicial para obtener algunos datos epidemiológicos y personales (véase 4.1.11 Otras variables)

Se les realizó el tratamiento correspondiente en la primera mitad del ciclo menstrual y se les entregó por escrito, las recomendaciones a cumplir.

(Ver anexo 2)

Fueron reconsultadas a los 15 días y 60 días después de realizado el tratamiento para la observación evolutiva de la epitelización del cérvix y precisar los síntomas o complicaciones predominantes en ese período.

El seguimiento citológico y colposcópico de cada caso respeta lo recomendado en el Programa Nacional<sup>16</sup> que norma para los NIC II y III una primera evolución a los seis meses, al año y después anual hasta los cinco años aunque en el análisis estadístico los resultados se informan al año, a los tres y cinco años, considerando en cada una los resultados del control precedente.

En cada consulta de seguimiento, además de la citología, se realizó la Colposcopia y si era necesario, la toma de nueva biopsia.

Si en los resultados evolutivos volvía a presentar una lesión de alto grado y cumplía con los requerimientos para un tratamiento conservador se repitió el mismo proceder. Si el resultado era de bajo grado, no se repitió el tratamiento.

Las pacientes que en su evolución presentaron recidiva de lesión intraepitelial y que no cumplían con los requisitos establecidos para el tratamiento conservador, salieron del estudio y fueron consideradas como fallos del método empleado. Estas pacientes fueron tratadas según lo establecido en el Programa Nacional.

En este período, fueron realizadas en el CIMEQ, 8,417 citologías del cérvix y se diagnosticaron 185 lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado, lo que representa una frecuencia cada 45 pruebas citológicas realizadas. Las restantes no cumplieron con los criterios de inclusión.

El seguimiento evolutivo se extendió hasta el 2005.

En la investigación se proyectó de forma complementaria darle seguimiento a un número similar de pacientes con el diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado, que las que fueron asignadas a cada modalidad terapéutica

teniendo en consideración que estas, pueden curar espontáneamente pero también, pueden evolucionar hasta formas más severas de displasia o a una lesión invasiva, lo que resultaría de interés conocer, si pretendemos contribuir a disminuir la morbimortalidad por cáncer cérvico uterino.

Esta muestra fue obtenida entre las 2321 citologías realizadas entre los años 1994 y 1995, que sumaron 58 pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado, de las cuales sólo pudimos incluir a 55 mujeres, ya que en las otras tres, al realizar el control colposcópico inicial se decidió realizar una biopsia y el resultado histológico indicó, una lesión de mayor grado, susceptible de tratamiento conservador y por tanto, fueron incluidas en la muestra de la investigación.

La frecuencia de diagnóstico para las LEI BG fue de una displasia cada 40 citologías.

Estas pacientes se mantuvieron sin tratamiento, de acuerdo a las recomendaciones vigentes, si no evolucionaban hacia una lesión de alto grado, por dos años como recomienda el Programa Nacional.

#### **4.1.13 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.**

Los resultados se muestran en tablas de frecuencia absoluta(n) y relativa(%) o en gráficos.

El procesamiento de los datos se realizó con el paquete SPSS para Windows, versión 13,0.

Para el análisis estadístico se utilizaron medidas de resumen descriptivas: porcentaje, media y desviación estándar de acuerdo al tipo de variable.

Para la comparación entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ) y la probabilidad exacta de Fisher en las tablas de 2 x 2, cuando alguna celda presentó valor esperado menor de cinco.

Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, así como, el índice de Kappa para la correlación entre el diagnóstico citológico e histológico.

Todas las pruebas se realizaron a un nivel de significación  $\alpha = 0,05$

## **4.2 TÉCNICAS DE TRATAMIENTO**

Todos los tratamientos fueron realizados en la primera mitad del ciclo menstrual de las pacientes.

### **4.2.1 CRIOCIRUGÍA**

La Colposcopia previa para identificar la lesión y sus bordes resultó imprescindible para escoger la forma y tamaño del criodo a emplear, el cual se embadurnó con lubricante hidrosoluble para hacer mejor contacto con el cérvix y optimizar la transmisión del frío.

El tratamiento se efectuó por el sistema de congelación de tres minutos contados a partir del momento en que el halo de congelación se observara por fuera del diámetro del criodo, descongelación de cinco minutos y una recongelación de otros tres minutos.

No resultó posible medir la temperatura alcanzada en la profundidad del área tratada.

### **4.2.2 LÁSER DE DIÓXIDO DE CARBONO**

Se procedió a la evaluación colposcópica a la distancia focal de 250 milímetros y se aplicó el tratamiento destructivo local por vaporización con el láser de dióxido de carbono en modo continuo y enfocado, con el punto de incidencia de un milímetro utilizando la técnica descrita por Bellina, comentada en el Capítulo anterior. Se utilizó el impacto del láser desenfocado para realizar la hemostasia de pequeños vasos,

No resultó necesario el uso de protectores oculares porque la aplicación se hizo a través del colposcopio.

La profundidad alcanzó los ocho milímetros medidos con la regla graduada dispuesta para ese fin.

Se utilizaron en esta investigación los equipos de láser: Ercelas CM 80 y el Lasermed LQ 25 y un aspirador de humo.

La potencia de salida utilizada fue de 20 a 25 watts en modo continuo y enfocado para la vaporización y desenfocado para la hemostasia.

#### **4.2.3 RADIOCIRUGÍA**

Antes de efectuarse el tratamiento con asa diatérmica se procedió de igual manera que con los tratamientos crioquirúrgicos o con láser donde la realización de una Colposcopia minuciosa para identificar la lesión y sus bordes resultaba imprescindible.

Para la resección con el asa diatérmica, se utilizó el equipo en la posición recomendada de corte coagulación y la potencia de salida utilizada, estuvo en dependencia del diámetro del asa a utilizar, como se muestra en la siguiente tabla:

| <b>Potencia recomendada según el diámetro del asa a utilizar</b> |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <b>Diámetro del asa (centímetros)</b>                            | <b>Potencia recomendada (watts)</b> |
| <b>Un centímetro</b>   | <b>22-30 watts</b>                  |
| <b>1,5 centímetros</b>   | <b>30-36 watts</b>                  |

Después de efectuado el corte o resección del área afectada se procedió a la hemostasia, sólo en los puntos que fueron necesarios y nunca se carbonizó toda el área que pudiera producir una necrosis extensa del cuello y constituir una posibilidad de complicación. Para este fin se empleó el electrodo de “bola” en la posición de coagulación del equipo a una potencia de 44-50 watts.

### **4.3 EQUIPOS E INSTRUMENTAL**

#### **4.3.1 COLPOSCOPIO KARL ZEISS MODELO OPMI-1**

De fabricación alemana que dispone de filtros azul y verde, La distancia focal de trabajo fue de 250 milímetros.

Para su trabajo se le acopló el micromanipulador para hacer incidir el láser en la zona deseada.

#### **4.3.2 MICROMANIPULADOR MÓVIL**

Se articula y fija al colposcopio por tornillos.

El dispositivo lograr la movilidad del espejo de reflexión para hacer coincidir el punto guía del láser de Helio Neón y del láser de CO<sub>2</sub> en un área que alcanza los 360 grados.

El diseño del mismo, permite trabajar a diferentes distancias focales, las que se seleccionan de acuerdo a la distancia de observación colposcópica y para lograr el punto de incidencia adecuado. Se utilizó la posición del selector en el número dos que es la adecuada para la distancia focal de trabajo del colposcopio de 250 milímetros.

En su parte superior se acopla el brazo del láser.

### **4.3.3 EQUIPO DE CRIOCIRUGÍA ERBE**

Compuesto por una pistola de aplicación y la manguera de acople al balón de oxido nitroso que se utiliza como gas refrigerante y posee diferentes criodos de aplicación. Funcionamiento mecánico por gatillo que permite circular el gas a través de los capilares de la pistola hasta el criodo o punta.

### **4.3.4 LÁSER DE CO<sub>2</sub> ERCELAS CM – 80.**

Diseñado en Francia en la década de 1970 por la Compañía Cilas Alcatel, emplea un tubo de láser de CO<sub>2</sub> abierto y es grande, poco manuable y muy pesado. Cumple con las normas internacionales de seguridad para los equipos eléctricos y con láser para uso médico. Permite su acople al colposcopio por medio del micromanipulador y tiene guía de Helio-Neón. Su potencia de salida es de 0 a 80 watts que puede multiplicarse en régimen de micro pulsos.

### **4.3.5 LÁSER DE CO<sub>2</sub> LASERMED LQ 25**

Diseñado en Cuba en 1996. Ejemplar único. Emplea un tubo cerrado. Cumple con las normas internacionales de seguridad para los equipos eléctricos y con láser de uso médico.

Es un equipo muy manuable y pequeño que permitió su acople al colposcopio y al micromanipulador, mediante una adaptación realizada en el Centro Nacional de Investigaciones Científicas que facilitó su uso en este trabajo.

Es un láser muy eficiente, de una potencia de salida entre 0 y 25 watts que puede utilizarse por pulsos o continuo y posee guía de Helio-Neón.

#### **4.3.6 EQUIPO DE RADIOCIRUGÍA. LEEP SYSTEM 6000**

De fabricación norteamericana por la Compañía Cooper Surgical en la década de 1990. Funcionamiento electrónico y pantalla digital para mostrar la potencia utilizada en cada uno de los tres regímenes de trabajo que se señalan a continuación:

Corte con una potencia de salida entre 0 y 100 watts

Corte-coagulación con una potencia de salida entre 0 y 100 watts

Coagulación con una potencia de salida entre 0 y 80 watts

Utiliza conexión del borne negativo a la paciente de tipo desechable.

Lapicero desechable de corte al que se adaptan los distintos tipos de asas diatérmicas. Su accionar es por pedal.

#### **4.3.7 EVACUADOR DE HUMO COOPER SURGICAL 6080**

Posee doble filtro de alta eficiencia y una manguera cuyo terminal es una sonda de aspiración que se acopla a un espéculo recubierto de un material aislante, a través de una canal que posee en la valva superior para la aspiración continua del humo que se produce al utilizar el láser o el asa diatérmica.

#### **4.3.8 ESPÉCULO VAGINAL CON REVESTIMIENTO AISLANTE**

#### **4.3.9 MEDIDOR O REGLA METÁLICA**

Con tope graduada en 5 y 8 mm para comprobar la profundidad de vaporización al utilizar el láser. Diseñada y fabricada en el Departamento de Electromedicina del CIMEQ.

#### **4.3.10 VIDEO COLPOSCOPIO OLIMPUS JAPÓN. MODELO OC-5500**

De fabricación japonesa. De alta resolución con cámara incorporada, una fuente de luz halógena y monitor.

## CAPÍTULO 5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

### RESULTADOS

**TABLA 1**

Nos muestra que en el período desde 1994 hasta el año 2000, fueron realizadas en el CIMEQ, 8,417 citologías del cérvix y se diagnosticaron 249 lesiones intraepiteliales de bajo grado y 185 de alto grado, lo que representa una proporción de una lesión intraepitelial cervical cada veinte citologías realizadas (1:20).

| <b>Tabla 1</b>  |                    |            |                   |
|---|--------------------|------------|-------------------|
| <b>Neoplasias intraepiteliales cervicales diagnosticadas en 8417 citologías realizadas. CIMEQ 1994 – 2000</b> |                    |            |                   |
| <b>Resultados según el grado de la lesión</b>   |                    | <b>No.</b> | <b>Por ciento</b> |
| <b>LEI BG</b>   | <b>NIC I</b>       | <b>249</b> | <b>2,9</b>        |
| <b>LEI AG</b>   | <b>NIC II</b>      | <b>108</b> | <b>1,2</b>        |
|   | <b>NIC III-CIS</b> | <b>77</b>  | <b>0,9</b>        |
| <b>Totales</b>  |                    | <b>434</b> | <b>5,0</b>        |

Fuente: Archivo de Anatomía Patológica CIMEQ

Fueron incorporadas al estudio un total de 150 mujeres con el diagnóstico de LEI AG, ya que las restantes no cumplían con los criterios de inclusión.

El seguimiento evolutivo se extendió hasta el 2005.

En la investigación se presentará además, la evolución de 55 pacientes con el diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado de las 58 que se

diagnosticaron entre 1994 y 1995, las tres que no se incluyeron fue porque se comprobó que histológicamente se correspondían con lesiones de alto grado.

## TABLA 2

En esta tabla se relacionan los resultados de las citologías orgánicas del cérvix con los estudios histológicos del tejido obtenido en los ponches de biopsia.

A todas las pacientes con resultado citológico de LEI de bajo o de alto grado se les realizó la colposcopia y las que presentaron alguna atipia colposcópica se les realizó la biopsia por ponche de la misma. En once pacientes con lesiones de bajo grado no se identificaron atipias colposcópicas por lo que no se realizó biopsia.

| <b>Tabla 2</b>   |                    |                   |
|--|--------------------|-------------------|
| <b>Correlación entre el diagnóstico citológico e histológico según el grado de la lesión</b> |                    |                   |
| <b>Citología</b>   | <b>Histología</b>  |                   |
|  | <b>LEI AG</b>      | <b>LEI BG</b>     |
| <b>LEI AG</b>  | <b>146 (97,3%)</b> | <b>4 (2,7%)</b>   |
| <b>LEI BG*</b>   | <b>4 (9,1%)</b>    | <b>40 (90,9%)</b> |

\* Once pacientes con este resultado citológico no presentaron lesión colposcópica, por lo que no se realizó estudio histológico.

I. C. 95%

|                                  |               |
|----------------------------------|---------------|
| Sensibilidad: 97,3%              | 92,9 – 99,1   |
| Especificidad: 90,9%             | 77,4 – 97,0   |
| Valor predictivo positivo: 97,3% | 92,9 – 99,1   |
| Valor predictivo negativo 90,9%  | 77,4 – 97,0   |
| Índice de Kappa (K) 0,882        | 0,802 – 0,962 |

La totalidad de pacientes con LEI AG presentó una lesión colposcópica y la biopsia realizada, lo confirmó en el 97,3%.

En las 44 pacientes con una lesión de bajo grado que se realizó la biopsia hubo concordancia en el 90,9%.

En el total de la muestra la concordancia citológica e histológica fue del 95,8% que arrojó un Índice de Kappa de 0,882 con un intervalo de confianza del 95% entre 0,802 y 0,962, lo que según Landis y Koch<sup>101</sup> representa una correlación casi perfecta entre los dos métodos e indica un trabajo loable del laboratorio de diagnóstico.

El diagnóstico citológico al compararlo con el resultado de la biopsia realizada bajo visión colposcópica coincidió en el 97,3% en las lesiones de alto grado y en el 90,9% para las de bajo grado.

Ambas pruebas diagnósticas<sup>102</sup> mostraron la sensibilidad y el valor predictivo positivo en 97.3%. La especificidad y el valor predictivo negativo fue de 90.9%. Guerra Fournier encontró en su estudio<sup>103</sup>, una predictividad del 81% cuando asoció la citología y la histología.

De ahí, la importancia de la colposcopia para el diagnóstico de las lesiones displásicas y la infección por el VPH.

Nuestro estudio comprobó que cuando las lesiones son más avanzadas, la correlación citológica e histológica es más exacta, lo que también reportó Guerra.<sup>103</sup>

### **TABLA 3**

La citología es uno de los métodos que puede identificar la presencia del VPH en el cérvix, al reconocer los cambios que se producen por la acción citopática viral. Sin embargo, su valor diagnóstico acusa algunas limitaciones al compararlo con otros métodos más eficientes como la histología y la hibridación molecular. Según reportes del Instituto Nacional de Tumores de Milán, tomado de De Palo<sup>4</sup> la citología sólo reconoce alrededor del 64% del total de las infecciones cuando se compara con los resultados histológicos y según Schneider y colaboradores, la técnica de hibridación fue cuatro veces más sensible que la citología para el diagnóstico de VPH.<sup>104</sup>

Con estos elementos, no hay dudas, de que una citología normal no excluye la posibilidad que exista una infección por el VPH. Resulta obvio, que lo ideal sería trabajar con pruebas diagnósticas de alta sensibilidad y especificidad, como las

técnicas de biología molecular,<sup>20</sup> pero esto, lamentablemente no siempre es posible por el alto costo de las mismas.

| <b>Tabla 3 Infección por el VPH identificada por la citología e histología según el grado de la lesión</b> |                              |                               |
|--|------------------------------|-------------------------------|
| <b>Grado de la lesión escamosa intraepitelial</b>  | <b>Citología<br/>n = 205</b> | <b>Histología<br/>n = 194</b> |
| <b>Bajo grado + i VPH *</b><br>n = 55  | <b>36 (65,5%)</b>            | <b>39 (88,6%)</b>             |
| <b>Bajo grado sin i VPH</b>  | <b>19 (34,5%)</b>            | <b>5 (11,4%)</b>              |
| <b>Subtotal</b>  | <b>55</b>                    | <b>44 **</b>                  |
| <b>Alto grado + i VPH</b><br>n = 150   | <b>79 (52,7%)</b>            | <b>107 (71,3%)</b>            |
| <b>Alto grado sin i VPH</b>  | <b>71 (47,3%)</b>            | <b>43 (28,7%)</b>             |
| <b>Subtotal</b>  | <b>150</b>                   | <b>150</b>                    |

\* i VPH = infección VPH

\*\* En once pacientes con LEI BG no se realizó estudio histológico por no observarse atípicas colposcópicas.

La presencia de coilocitos, disqueratocitos y la binucleación son los aspectos citológicos más característicos de la infección por VPH que fueron encontrados en el 65,5% de citologías con lesiones de bajo grado y en el 52,7% de las de alto grado, lo que se asemeja a los resultados obtenidos por Schneider.<sup>104</sup> Sarduy y Vasallo encontraron cifras de 60,6% y 54,2% respectivamente, en un estudio realizado en mujeres de edad mediana.<sup>105</sup> Hording y colaboradores detectaron un 40% de cambios por VPH en las lesiones de bajo grado y un 59% en las de alto grado.<sup>106</sup>

La citología en este estudio, identificó la presencia de VPH en el 59% del total de pacientes con displasia cervical, casi un 15% más que el reportado por Milián Vega.<sup>107</sup>

La histología resultó más eficiente que la citología para el diagnóstico de la infección por el VPH, al detectarla en 31 mujeres más.

El 75,2% de las 194 mujeres con lesiones de bajo o de alto grado a las que se les realizó la biopsia, presentaron evidencia histológica de infección al VPH algo mayor que el 70% encontrado por Schneider en su estudio.<sup>104</sup>

En casi nueve de cada 10 mujeres con una lesión de bajo grado se detectó la presencia del VPH y en siete de cada 10 de las que presentaban una lesión de alto grado.

La citología no encontró infección por VPH en 90 mujeres y la histología dejó de hacerlo en 48, con seguridad, las pruebas de hibridación molecular hubieran demostrado la presencia viral en una mayor cantidad de mujeres dados los resultados publicados internacionalmente.<sup>104</sup>

En este estudio no resultó factible aplicar esta técnica diagnóstica.

Los resultados obtenidos, reafirman el criterio establecido de que la histología es más eficaz para el diagnóstico de infección por VPH que la citología.

#### **TABLA 4**

Muestra algunas características de las pacientes, referidas en la entrevista inicial y según el grado de la lesión cervical.

La paciente más joven del estudio tenía 23 años y la de mayor edad 53 años.

El promedio de edad en este estudio fue de  $34,3 \pm 5,2$  años.

Esta tabla comprueba que las características personales de las pacientes no muestran diferencias significativas según el grado de la lesión cervical lo que las hace comparables, a pesar de que sólo la edad referida de las primeras relaciones sexuales, el hábito de fumar y la infección por el VPH previa si la tuvieron.

| Tabla 4 Algunas características de las pacientes según el grado de lesión |        |        |                |
|---|--------|--------|----------------|
| Variables   | LEI BG | LEI AG | <i>p</i>       |
| <b>a) Grupos de edades</b>  |        |        |                |
| <25   | 3,6    | 2,0    | <i>0.7659</i>  |
| 25-39   | 72,7   | 72,0   |                |
| 40 y +  | 23,6   | 26,0   |                |
| <b>b) Edad de las primeras relaciones sexuales</b>                        |        |        |                |
| 13-16   | 23,6   | 44,7   | <i>0.0038*</i> |
| 17-18   | 29,1   | 29,3   |                |
| 19-20   | 29,1   | 20,7   |                |
| >20   | 18,2   | 5,3    |                |
| <b>c) Número de partos</b>  |        |        |                |
| 0   | 27,3   | 25,3   | <i>0.6489</i>  |
| 1-2   | 61,8   | 67,3   |                |
| 3-4   | 10,9   | 7,3    |                |
| <b>d) Hábito de Fumar</b>   |        |        |                |
| SI  | 12,7   | 56,7   | <i>0.0000*</i> |
| NO  | 87,3   | 43,3   |                |
| <b>e) Uso de anticonceptivos hormonales</b>                               |        |        |                |
| SI  | 14,5   | 18,7   | <i>0.4920</i>  |
| NO  | 85,5   | 81,3   |                |
| <b>f) Antecedentes de VPH</b>   |        |        |                |
| SI  | 1,8    | 18,0   | <i>0.0057*</i> |
| NO  | 98,2   | 82,0   |                |
| <b>g) Antecedentes de VHS</b>   |        |        |                |
| SI  | 10,9   | 14,0   | <i>0.5620</i>  |
| NO  | 89,1   | 86,0   |                |
| <b>h) Número de parejas en el último año</b>                              |        |        |                |
| Ninguna   | -----  | 2,0    | <i>0.3754</i>  |
| 1   | 80,0   | 72,0   |                |
| 2 o más   | 20,0   | 26,0   |                |

a) La distribución por grupos de edades no muestra diferencias significativas entre las mujeres con lesiones de bajo y alto grado.

La mayor incidencia de displasia estuvo en los grupos entre los 23 y 39 años, donde siete u ocho de cada diez mujeres del estudio correspondieron a esas edades, que son las consideradas recomendables para la reproducción y muchas de ellas, no han completado la amplitud de la familia deseada. Esto le confiere un significativo impacto social al problema.

Sólo el 2,4% de las mujeres eran menores de 25 años. Otros autores nacionales reportan en sus estudios entre un 5,2 y un 22,2% cuando el total de la muestra es de adolescentes.<sup>7,23,109-112</sup>

b) La edad al primer coito antes de los 20 y sobre todo, antes de los 18 años es uno de los elementos más importantes en la aparición del carcinoma del cuello.<sup>1-3,11,23</sup>

Las alteraciones celulares displásicas aparecen en la unión escamo columnar como resultado de la reparación anómala de una ectopia, que puede persistir desde el nacimiento e influenciada por los múltiples cambios hormonales de la adolescencia. Este es un período de crecimiento muy vulnerable a cualquier infección.

Es por eso, que mientras más tempranamente se inicien las relaciones sexuales, más posibilidades hay de una infección por el VPH y una posible evolución hacia lesiones displásicas.

Algunos autores han informado sobre el comienzo de relaciones sexuales en edades cada vez más tempranas.<sup>11,108,112</sup>

En nuestro estudio ocho de cada diez mujeres tuvo su primer coito antes de los 20 años. Cuando analizamos este grupo de mujeres según la gravedad de las displasias cervicales, llama la atención que el 94,7% tenía una lesión de alto grado y el 81,8% de bajo grado.

Tener las primeras relaciones sexuales antes de los 16 años, resultó estadísticamente muy significativo ( $p = 0,0038$ ) para tener una LEI AG.

Cabezas reportó que el 65 y el 62% de las mujeres estudiadas que iniciaron sus relaciones sexuales entre los 11 y 14 años y entre los 15 y 19 años respectivamente, presentaron una lesión intraepitelial cervical.<sup>7</sup> En nuestro trabajo la de menor edad al iniciar las relaciones sexuales tenía 13 años.

Cuando hablamos de iniciación sexual precoz de los y las adolescentes en Cuba, nos referimos a la relación de ese tipo que se comienza con 16 años o menos según argumenta Peláez.<sup>11</sup>

El 44,7% de las mujeres con lesiones de alto grado tuvieron las primeras relaciones sexuales antes de los 16 años. Si se adiciona el grupo que las tuvo entre los 17 y 18 años, tenemos que casi las tres cuartas partes (74%) de estas mujeres, desarrollaron una lesión de alto grado.

Estos datos le confieren una gran importancia al comienzo de las relaciones sexuales en edades tempranas.

c) El número de partos anteriores en las mujeres de nuestro estudio, sólo nos informa que la mayor parte de ellas, ha tenido uno o dos partos, comportamiento habitual en los últimos años de esta variable demográfica.<sup>107</sup>

d) Algunas consecuencias sanitarias adversas del hábito de fumar son muy conocidas y divulgadas: la enfermedad cardiovascular, el cáncer de pulmón y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero resulta menos conocida la asociación entre fumar, el cáncer cervical y sus lesiones precursoras.<sup>27-30,113</sup>

Licciardone en un estudio metaanalítico para evaluar la relación entre el hábito de fumar y el cáncer cervical concluyó que: los resultados eran significativos en las fumadoras que mantenían el hábito en esos momentos y tenían mucho menos riesgo las que lo habían dejado de hacer. Además este estudio indicó que el riesgo de cáncer cervical en las ex fumadoras puede disminuir rápidamente al dejar de hacerlo.<sup>114</sup>

Si analizamos los resultados encontrados en nuestra investigación vemos el hábito de fumar, resultó altamente significativo ( $p = 0,000$ ) para tener una lesión de alto grado.

Las mujeres que fumaban y presentaron una displasia cervical de bajo o alto grado constituyeron el 44,9%. Otro estudio realizado en Ciudad Habana<sup>107</sup> reportó un 38,5% de asociación entre las mujeres fumadoras con la presencia de lesiones displásicas cervicales.

e) El uso de anticonceptivos orales por más de cinco años es un cofactor que incrementa cuatro veces el riesgo de padecer cáncer de cérvix en mujeres portadoras de VPH según Skegg.<sup>37</sup>

El uso de hormonas anticonceptivas es uno de los cofactores mencionados en la aparición de las displasias cervicales, provocada en gran medida por la disminución de la respuesta inmunológica local y sistémica a la infección por el VPH.<sup>21</sup>

La relación anticonceptivos hormonales y LEI ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos con resultados contradictorios.<sup>3,37,115,116</sup>

En nuestro grupo de estudio observamos que, la mayor parte de las mujeres con lesiones de bajo o alto grado no utilizaban anticonceptivos hormonales y no existieron diferencias significativas para el grado de lesión.

Sólo el 18,5% de las mujeres utilizaba el condón resulta interesante como un dato adicional no referido en la tabla.

f) Aunque se considera muy importante el papel que tiene el VPH en el desarrollo de lesiones intraepiteliales precursoras y del carcinoma cervical, éste por sí solo difícilmente pudiera ser el responsable de tales cambios y se precisaría de otros factores concomitantes, lo que explicaría que no todas las mujeres con infección VPH van a desarrollarla. Sin embargo, si se ha estudiado la asociación de algunos tipos de VPH con esas lesiones.<sup>6-10,32</sup>

Para que la infección por el VPH pueda incluirse en los antecedentes personales de las pacientes debe haberse diagnosticado clínica, citológica, colposcópica o histológicamente o por técnicas, todavía poco empleadas en

nuestro medio, como las de biología molecular y haberse dado a conocer a la paciente.

Debemos comprender que el interrogatorio para conocer ese antecedente puede no reflejar la realidad, al estar condicionado a esos elementos brindados. El antecedente de infección con VPH resultó estadísticamente muy significativo ( $p = 0,0057$ ) para tener una LEI AG.

g) Zur Hausen en 1982 propuso la teoría que existía un efecto sinérgico entre el VPH y el VHS en las transformaciones celulares displásicas.<sup>117</sup> Di Luca y colaboradores se dieron a la tarea de demostrar esa hipótesis y pudieron confirmar la presencia simultánea de secuencias de DNA de VHS 2 y VPH 16/18 en los estudios cérvico vaginales de las mujeres con alteraciones displásicas cervicales.<sup>118</sup>

En las pacientes encuestadas, la infección VHS previa fue referida por el 10,9% de las de bajo y el 14% de las de alto grado.

No existieron diferencias estadísticas para el grado de lesión de las pacientes.

h) El número de parejas sexuales que haya tenido la mujer, es un dato que pudiera resultar revelador desde el punto de vista epidemiológico, por el elevado riesgo de padecer cáncer cervical o sus lesiones precursoras, ya que existe una posibilidad mayor de adquirir una infección de transmisión sexual; y dentro de ellas la del VPH.

En esto, no puede olvidarse el papel que la conducta del varón juega en esta cadena, ya que una mujer con una sola pareja sexual promiscua, tiene el mismo riesgo de infectarse que una monógama.<sup>119</sup>

Este es un dato que sabemos no debe mostrar la realidad, pues algunos factores subjetivos pueden impedir una respuesta verídica, pero además, se desconoce el comportamiento sexual de su pareja, tan importante como la conducta sexual de la mujer.

No obstante, el 20% de las mujeres con lesiones de bajo grado refirió tener dos o más parejas en el último año y el 26% de las que tenía una lesión de alto grado respondió igualmente.

Martínez y colaboradores<sup>23</sup> reportan que el 22,2% de las adolescentes de su estudio, refirieron tener dos o más parejas en el último año y Milián y colaboradores<sup>107</sup> informan casi un 13% lo que debe guardar relación con el grupo estudiado.

## GRÁFICO 1

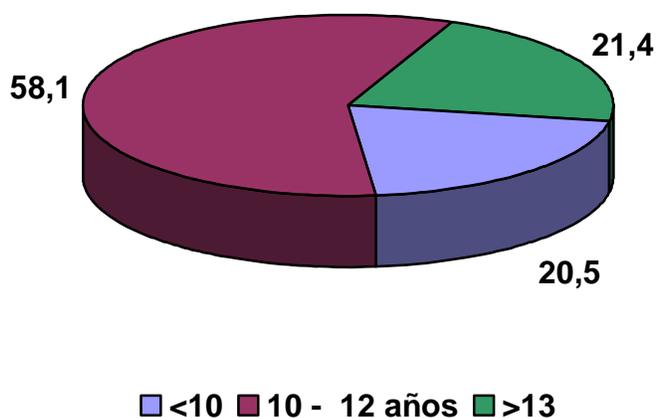
### EDAD DE LA MENARQUIA

Los factores genéticos, nutricionales u otras causas pueden influir en el inicio de la pubertad y la edad de aparición de la primera menstruación o menarquia.

Los cambios puberales comienzan en las niñas cubanas entre los 8 y los 13 años.<sup>11</sup>

La edad promedio de la menarquia en las mujeres de este estudio fue de 12,1 ± 2,1 años.

**Gráfico 1. Edad de la menarquia**

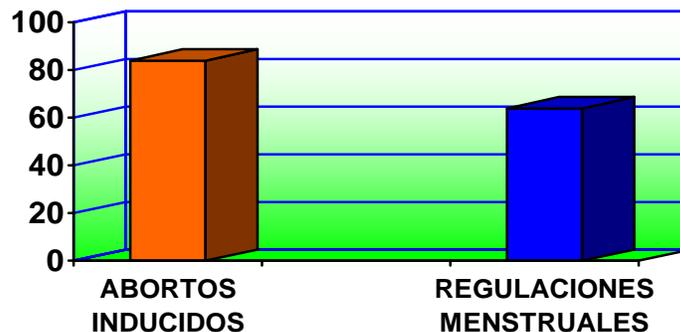


## GRÁFICO 2

Muestra el número de abortos inducidos y regulaciones menstruales previos referidos por las pacientes.

El aborto inducido y probablemente la regulación menstrual son métodos utilizados por nuestras pacientes para el control de la fertilidad.

**Gráfico 2. Abortos inducidos previos y regulaciones menstruales**



Este gráfico nos muestra que una elevada cifra de mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales (82%) ha realizado entre uno y siete abortos y más del 60% ha acudido a la regulación menstrual, principalmente para control de un embarazo no deseado.

Otra investigación cubana reporta que un 62,8% de las mujeres con NIC estudiadas habían realizado más de un aborto.<sup>107</sup>

## GRÁFICO 3

Se muestran los resultados del exudado vaginal directo realizado antes de efectuar el tratamiento.

Se ha comentado acerca del papel facilitador que desempeña la infección vaginal con trichomonas<sup>120</sup> al producir cambios vasculares locales que al

relacionarse a los cambios epiteliales que produce el VPH, favorece la aparición de displasia.

Encontramos que la infección por gardenerella, monilias y trichomonas, osciló entre el 10,3 y el 11,3%. O sea, que alrededor de tres de cada diez mujeres presentaron infección a uno de estos agentes patógenos.

Rojas en un estudio realizado en adolescentes, encontró que la trichomoniasis estuvo presente en el 34,6% de las pacientes con infección al VPH.<sup>121</sup>

Torriente y colaboradores<sup>52</sup> en un estudio publicado en el 2002 reportan un porcentaje entre tres y cuatro veces superior (38,4%) de trichomonas al encontrado en nuestro estudio. El hallazgo de monilias y gardenerella fue bastante similar.

**Gráfico 3. Resultados del Exudado vaginal directo al inicio**

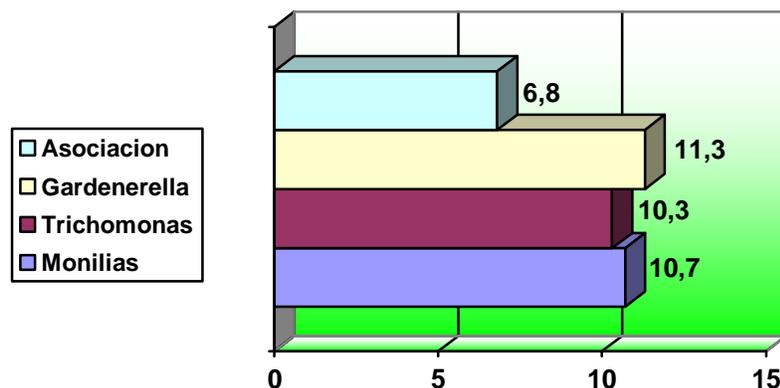


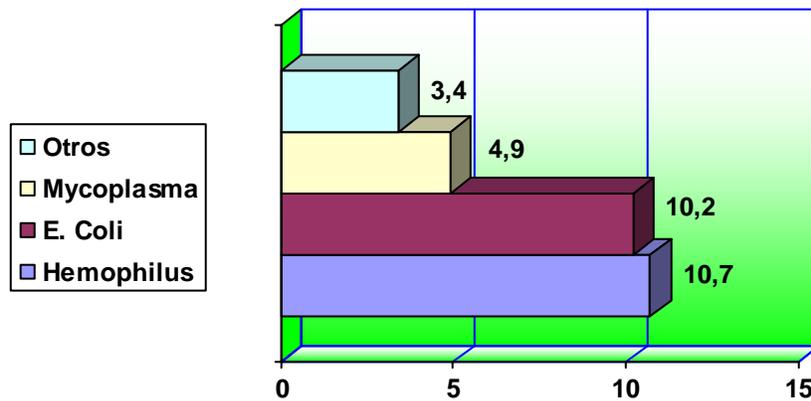
GRÁFICO 4

Muestra los resultados del cultivo vaginal antes de efectuar el tratamiento.

La infección por Hemophilus influenzae y E. Coli fue observada en casi el 21% de las mujeres, mientras que la presencia de Mycoplasma hominis se encontró en el 4,9%. Otros agentes patógenos estuvieron presentes en el 8,3% de los cultivos vaginales en nuestra serie.

Sólo se diagnosticó un caso con Neisseria gonorrhoeae (0,5%) que contrasta con el 5,1% encontrado en un estudio realizado en adolescentes.<sup>52</sup>

**Gráfico 4. Resultados del cultivo vaginal al inicio**



**TABLA 5**

Hemos considerado de forma complementaria, reflejar el resultado de la investigación paralela sobre la evolución de las NIC I o LIE de bajo grado propuesta en nuestros objetivos secundarios, teniendo en consideración lo que plantea la mayoría de los investigadores, al afirmar que la mayor parte de los cánceres escamosos del cérvix se originan a partir de las NIC y sólo un pequeño número no reconoce ese antecedente.<sup>3</sup>

Ostör en 1993 hizo en una exhaustiva revisión de lo que la literatura publicó en 40 años, sobre la historia natural de las neoplasias intraepiteliales cervicales y señaló que los NIC I tienen una incidencia media global de progresión a carcinoma in situ del 11% y del uno por ciento hacia cáncer invasivo.<sup>122</sup>

Cabezas Cruz en su estudio: Conducta a seguir ante la NIC en 1998 planteó que "teniendo en cuenta los conocimientos actuales que se tienen sobre la historia natural de las lesiones intraepiteliales cervicales y el papel etiológico del virus del papiloma humano, el tratamiento debe limitarse a las mujeres con lesiones de alto grado (NIC II, NIC III – CIS) pues se reporta en la literatura que la mayoría de los casos con lesiones de bajo grado (NIC I) no progresan o se normalizan espontáneamente sin tratamiento"<sup>2</sup>

Podemos apreciar, en el metanálisis publicado por Ostor que existe una progresión de NIC I a carcinoma in situ de cuello uterino no despreciable y en alguna medida hacia formas infiltrantes.<sup>122</sup> En los últimos años como expresa Cabezas,<sup>2</sup> la conducta expectante ha sido adoptada por los reportes publicados en la literatura médica que señalan poca progresión o hasta normalización de las lesiones de bajo grado. Como podemos percibir existe en alguna medida la controversia de tratar o no tratar las NIC I.

Nuestro Programa<sup>16</sup> recomienda la conducta a seguir, según el diagnóstico citológico, colposcópico e histológico en las lesiones intraepiteliales de bajo grado y que expongo textualmente a continuación:

Si el resultado de la citología de detección es una NIC I (Estudio de canal endocervical normal)

- Con colposcopia normal. Repetir citología y colposcopia cada seis meses mientras no cambie. Si son negativas dar baja y regresar a su área de salud.
- Con colposcopia anormal. Conducta expectante. Seguimiento citocolposcópico cada seis meses durante dos años.  
Si la lesión regresa espontáneamente (citología y colposcopia normales) a los dos años dar baja y enviar al área de salud.  
Si durante el período de observación, la citología, el estudio endocervical o la colposcopia aumentara en grado, realizar biopsia y conducta de acuerdo al resultado.  
Si a los dos años persiste la lesión citocolpohistológica NIC I, tratamiento conservador ambulatorio.

Este estudio cumple con las recomendaciones expuestas y analizará los resultados obtenidos con esa metodología de trabajo:

| <b>Tabla 5 Evolución de las pacientes con NIC I o lesiones intra epiteliales de bajo grado</b> |                       |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>Resultado de la citología</b>   | <b>6 meses</b>        | <b>1 año</b>          | <b>2 años</b>         |
| <b>Negativas</b>   | <b>26<br/>(47,3%)</b> | <b>38<br/>(69,1%)</b> | <b>40<br/>(72,7%)</b> |
| <b>Persistencia LEI BG</b>   | <b>29<br/>(52,7%)</b> | <b>12<br/>(21,8%)</b> | <b>6<br/>(10,9%)</b>  |
| <b>LEI AG*</b>   | <b>Cero</b>           | <b>4<br/>(7,3%)</b>   | <b>4+1<br/>(9,1%)</b> |
| <b>Pérdida de seguimiento</b>  | <b>Cero</b>           | <b>1<br/>(1,8%)</b>   | <b>1+3<br/>(7,3%)</b> |
| <b>Totales</b>   | <b>55 (100%)</b>      | <b>55</b>             | <b>55</b>             |

\* Pasaron a recibir tratamiento conservador o no.

En la tabla 5 se muestra el total de las pacientes con NIC I o lesiones de bajo grado que fueron 55 pacientes.

Al repetir la citología a los 6 meses, en más de la mitad de las pacientes persistía la lesión (52,7%) mientras que en el 47,3% fue negativa al igual que el examen colposcópico de control.

Al año de observación, casi el 30% se mantenía con una NIC I o había progresado a una lesión de alto grado mientras que el 69,1% de las citologías de esas mujeres había regresado a la normalidad espontáneamente.

A los dos años de evolución, la tasa de negativización espontánea fue del 72,7%, sólo un 3,6% más que la encontrada al año y la de fallos alcanzó el 20%.

En estos dos años, cuatro mujeres con lesiones de bajo grado (7,3%) fueron perdidas del seguimiento y desconocida su evolución, a pesar de las múltiples gestiones realizadas.

Resulta necesario adicionar algunas consideraciones subjetivas importantes, que no pueden ser medidas o tabuladas en el seguimiento prolongado de estas pacientes; es que, a pesar de la información pormenorizada que reciben, saben que tienen una afección en el cuello uterino y no logran interiorizar totalmente que no se les realice algún tratamiento, sobre todo, en las que la citología vuelve a estar alterada, lo que pudiera explicar en alguna medida, la pérdida del seguimiento.

La ansiedad y preocupación de la mayor parte de las pacientes o familiares es perceptible casi siempre; en ocasiones, apreciamos un cierto grado de inconformidad o duda que estuviera presente en cada consulta de seguimiento a pesar de la amplia comunicación y relación establecida.

Al profundizar en el análisis de los resultados, nos percatamos que cuando comparamos los que se obtuvieron al año y a los dos años de observación, sólo dos pacientes tuvieron un resultado favorable hacia la negativización. Sin embargo, en seis pacientes persistió la displasia leve, en una progresó hacia una lesión de alto grado y se perdieron tres mujeres más del seguimiento, lo que mostró que diez mujeres no curaron, empeoraron o se perdieron, de las cuales no pudimos conocer su evolución.

Coincidimos con el criterio que las lesiones cervicales de bajo grado pueden curar o regresar espontáneamente y que debe esperarse dos años, para efectuar el tratamiento, sólo en aquellos casos en que la displasia persista o progrese, pero examinando el curso clínico de las pacientes de nuestro estudio y las consideraciones psico conductuales comentadas, llego a la conclusión que si se hubieran tratado al año, las mujeres que mantuvieron una lesión de bajo grado, se habría evitado que en una paciente progresara a alto grado, que en seis persistiera y que tres se hayan perdido del seguimiento sin haberseles realizado tratamiento.

A los dos años de evolución, la tasa de curación espontánea fue del 72,7%, sólo un 3,6% más que la encontrada un año atrás y la de fallos alcanzó el 20%. En estos dos años, cuatro mujeres con lesiones de bajo grado (7,3%) fueron perdidas del seguimiento y desconocida su evolución, a pesar de las múltiples gestiones realizadas.

Resulta necesario adicionar algunas consideraciones subjetivas importantes, que no pueden ser medidas o tabuladas en el seguimiento prolongado de estas pacientes; es que, a pesar de la información pormenorizada que reciben, saben que tienen una afección en el cuello uterino y no logran interiorizar totalmente que no se les realice algún tratamiento, sobre todo, en las que la citología vuelve a estar alterada, lo que pudiera explicar en alguna medida, la pérdida del seguimiento.

La ansiedad y preocupación de la mayor parte de las pacientes o familiares es perceptible casi siempre; en ocasiones, percibimos un cierto grado de inconformidad o duda que estuviera presente en cada consulta de seguimiento a pesar de la amplia comunicación y relación establecida.

Al profundizar en el análisis de los resultados, nos percatamos que cuando comparamos los que se obtuvieron al año y a los dos años de observación, sólo dos pacientes tuvieron un resultado favorable hacia la negativización. Sin embargo, en seis pacientes persistió la displasia leve, en una progresó hacia una lesión de alto grado y se perdieron tres mujeres más del seguimiento, lo que mostró que diez mujeres no curaron, empeoraron o se perdieron, de las cuales no pudimos conocer su evolución.

Coincidimos con el criterio que las lesiones cervicales de bajo grado pueden curar o regresar espontáneamente y que puede esperarse dos años, para efectuar el tratamiento, sólo en aquellos casos en que la displasia persista o progrese, pero examinando el curso clínico de las pacientes de nuestro estudio y las consideraciones psico conductuales comentadas, llego a la conclusión que si se hubieran tratado al año, las mujeres que mantuvieron una lesión de bajo grado, se hubiera evitado que en una paciente progresara a alto grado, que en

seis persistiera y que tres se hayan perdido del seguimiento sin haberseles realizado tratamiento.

## **TABLA 6**

Esta tabla muestra las características de las pacientes según el tratamiento realizado y su objetivo de esta tabla es demostrar que los tres grupos no tenían grandes diferencias en relación con factores que puedan influir en los resultados.

Existe una distribución homogénea por grupos de edades entre tratamientos.

Igualmente sucede con la edad de las primeras relaciones sexuales, el número de partos y el hábito de fumar, lo que permite comparar los tratamientos al no existir diferencias estadísticas.

Sólo existió una diferencia significativa ( $p=0,0311$ ) entre las mujeres que utilizaban anticonceptivos hormonales, pues en las que se realizó criocirugía este antecedente se reportó tres veces más, que en las que se utilizó el láser y dos veces en las tratadas por radiocirugía.

Las pacientes con antecedentes de infecciones al VPH y al VHS se comportaron sin grandes diferencias, excepto que las tratadas con radiocirugía reportaron en mayor medida (26%) la infección previa a alguno de estos virus, pero esto, no significó una diferencia.

El 44% de las mujeres que fueron tratadas con la criocirugía refirieron haber tenido dos o más compañeros sexuales en el último año, que representó una cantidad dos o tres veces superior al compararlas con las tratadas por láser y radiocirugía respectivamente, y reflejó una diferencia estadística. ( $p=0,0014$ )

La mayor parte de los datos obtenidos en la entrevista de las pacientes permite comparar los grupos, salvo en dos variables recogidas, que el azar determinó diferencias significativas para el uso de anticoncepción hormonal y el número de parejas en el último año.

| Tabla 6 Algunas características de las pacientes según el tratamiento realizado expresadas en por ciento |             |       |              |          |
|--|-------------|-------|--------------|----------|
| Variables  | Criocirugía | Láser | Radiocirugía | p        |
| <b>Grupos de edades</b>  |             |       |              |          |
| <25  | 2           | 2     | 2            | 0.4089   |
| 25-39  | 78          | 62    | 76           |          |
| 40 y +   | 20          | 36    | 22           |          |
| <b>Edad de las primeras relaciones sexuales</b>  |             |       |              |          |
| 13-16  | 48          | 50    | 36           | 0.4944   |
| 17-18  | 22          | 26    | 40           |          |
| 19-20  | 22          | 20    | 20           |          |
| >20  | 8           | 4     | 4            |          |
| <b>Número de partos</b>  |             |       |              |          |
| 0  | 36          | 20    | 20           | 0.1390   |
| 1-2  | 58          | 68    | 76           |          |
| 3-4  | 6           | 12    | 4            |          |
| <b>Hábito de Fumar</b>   |             |       |              |          |
| SI   | 60          | 52    | 58           | 0.7026   |
| NO   | 40          | 48    | 42           |          |
| <b>Anticonceptivos hormonales</b>  |             |       |              |          |
| SI   | 30          | 10    | 16           | 0.0311 * |
| NO   | 70          | 90    | 84           |          |
| <b>Antecedentes de VPH</b>   |             |       |              |          |
| SI   | 14          | 14    | 26           | 0.1967   |
| NO   | 86          | 86    | 74           |          |
| <b>Antecedentes de VHS</b>   |             |       |              |          |
| SI   | 14          | 16    | 12           | 0.8469   |
| NO   | 86          | 84    | 88           |          |
| <b>Número de parejas en el último año</b>  |             |       |              |          |
| Ninguna  | cero        | 6     | cero         | 0.0014 * |
| 1  | 56          | 74    | 86           |          |
| 2 o más  | 44          | 20    | 14           |          |

**TABLA 7**

La extensión de la lesión es uno de los factores que se reportan en la literatura que pudiera influir en la respuesta al tratamiento.<sup>2-4</sup>

| <b>Tabla 7 Extensión del área de la lesión según el tratamiento realizado</b> |                    |     |              |     |                     |                |            |               |
|---|--------------------|-----|--------------|-----|---------------------|----------------|------------|---------------|
| <b>Extensión de la lesión</b>   | <b>Criocirugía</b> |     | <b>Láser</b> |     | <b>Radiocirugía</b> | <b>Totales</b> | <b>p</b>   |               |
| <b>Un cuadrante</b>   | 18                 | 36% | 19           | 38% | 20                  | 40%            | 57<br>38%  | <b>0.9186</b> |
| <b>Dos cuadrantes</b>   | 16                 | 32% | 13           | 26% | 14                  | 28%            | 43<br>29%  | <b>0.7959</b> |
| <b>Más de dos cuadrantes</b>  | 16                 | 32% | 18           | 36% | 16                  | 32%            | 50<br>33%  | <b>0.8869</b> |
| <b>Total</b>  | <b>50</b>          |     | <b>50</b>    |     | <b>50</b>           |                | <b>150</b> |               |

En nuestro estudio, la extensión de la lesión según el tratamiento empleado no reflejó diferencias estadísticas significativas que puedan influir en los resultados obtenidos, por lo que podremos relacionar el fallo de cada tratamiento con respecto a este parámetro de forma más confiable.

## TABLA 8

Presenta los síntomas referidos por las pacientes durante el tratamiento y en su evolución posterior

Estos procedimientos terapéuticos no están exentos de síntomas molestos intraoperatorios o postoperatorios. Algunos autores preconizan de rutina, la inyección de anestésicos asociados o no, a isquemizantes locales en la vaporización con láser teniendo en consideración el dolor que puedan sentir las pacientes.<sup>90-92,99,123</sup>

En nuestra experiencia no compartimos ese criterio, pues la inyección de líquido en el sitio a tratar, pudiera impedir una buena vaporización con el láser que es absorbido por el agua; aunque no somos totalmente contrarios a la opinión, que pudiera emplearse la anestesia local en lesiones que se extiendan hacia la vagina o fondos de saco, pero preferimos utilizar la vía endovenosa para una anestesia general, que evitaría grandes inyecciones de anestésico y facilitaría la aplicación por la inmovilidad de la paciente.

De hecho, no utilizamos anestesia ni isquemizantes locales y aunque el tratamiento fue doloroso en cierta medida, resultó perfectamente tolerable por todas las pacientes y la prueba más fehaciente fue que, ninguna paciente refirió dolor intenso.

El dolor leve fue el síntoma predominante en ocho de cada diez pacientes que fueron tratadas con criocirugía. Young reporta cifras similares utilizando anestésicos locales.<sup>124</sup> Más de la mitad de las mujeres tratadas con láser y radiocirugía, refirió un malestar mínimo.

Oyensanya utilizó en su estudio anestesia local y reportó poco o ningún malestar en el 93% de las pacientes cuando utilizó el asa diatérmica y en el 55% cuando utilizó el láser.<sup>99</sup>

El dolor moderado fue apreciado con una frecuencia mayor en los casos tratados con láser (42%) y Radiocirugía (46%) que en los que se aplicó la

criocirugía (16%). Torriente y colaboradores, no utilizaron anestesia local para realizar el tratamiento con asa diatérmica y el 92% de las mujeres tratadas refirió dolor moderado o leve.<sup>125</sup>

Resultó evidente que la vaporización con láser y la Radiocirugía son más dolorosas que la criocirugía.

La hipotensión por reacción vagal fue una observación poco frecuente en nuestra serie y llama la atención que a las que se realizó el tratamiento con criocirugía fueron las que menos dolor refirieron pero las que más reacciones vagales presentaron.

El rubor y calor facial se apreció en una buena parte de las pacientes a las que se les realizó la criocirugía (44%) y no se reportó al utilizar otras técnicas.

La acción del frío sobre el cuello uterino provoca la liberación de prostaglandinas que se encargan de producir la vasodilatación que explica el rubor facial y la sensación de calor. Así mismo, se producen ocasionalmente, contracciones uterinas que son interpretadas por las pacientes como dolor a tipo cólico, que generalmente coinciden con los casos en que aparece el rubor facial.

La secreción vaginal es un síntoma que está presente en la totalidad de los casos en que se utilizó la criocirugía, secreción que dura entre siete y veinte días, no fétida, como agua, y el término que mejor la cataloga es el de hidrorrea, lo que se explica por la descongelación espontánea de los tejidos. Resultado similar presentó este autor en un estudio preliminar en 1992.<sup>126</sup>

Las pacientes tratadas con láser y Radiocirugía también refirieron tener secreción vaginal en un 86 y 82% respectivamente, sin embargo, las características difieren de las advertidas por las tratadas con criocirugía, al ser éstas en menor cantidad, de un color amarillento o sanguinolento y con un olor fuerte, de duración variable y explicado por la acción térmica que produce la exudación de la quemadura en los tejidos.

Como hemos comprobado, los tratamientos empleados fueron bastante bien tolerados.

| <b>Tabla 8 Sintomatología intra y post operatoria</b> |                    |                                |                     |
|---|--------------------|--------------------------------|---------------------|
| <b>Síntomas</b>                                       | <b>Criocirugía</b> | <b>Láser de CO<sub>2</sub></b> | <b>Radiocirugía</b> |
| <b>Dolor leve</b>                                     | 42<br>84,0         | 29<br>58,0                     | 27<br>54,0          |
| <b>Dolor moderado</b>                                 | 8<br>16,0          | 21<br>42,0                     | 23<br>46,0          |
| <b>Crisis vagal</b>                                   | 9<br>18,0          | 4<br>8,0                       | 5<br>10,0           |
| <b>Rubor facial</b>                                   | 22<br>44,0         | no                             | no                  |
| <b>Secreción vaginal</b>                              | 50<br>100,0        | 43<br>86,0                     | 41<br>82,0          |

#### **TABLA 9**

Muestra las complicaciones observadas en el trans y post operatorio.

Las mujeres tratadas con cirugía criogénica estuvieron exentas de sangrado intra o pos operatorio.

El sangramiento cervical intra operatorio fue moderado o persistente en sólo el 6 y el 4% de las pacientes en que se realizó tratamiento con láser o Radiocirugía, respectivamente. Torriente y colaboradores<sup>125</sup> reportó un 4,3% de sangrado intraoperatorio moderado a severo y un 2,1% post operatorio cuando utilizó el asa diatérmica. Mathevet y colaboradores tuvieron hemorragia intraoperatoria en el 5,5% de las pacientes en que se utilizó el asa diatérmica y en el 13,5% en la vaporización con láser y sólo el 2% de sangrado post operatorio en cada modalidad.<sup>127</sup>

En nuestro estudio sólo tuvimos un 4% de hemorragia post operatoria cuando se utilizó el láser o la radiocirugía y sólo una de las pacientes tratada con esa última técnica presentó un sangrado que la obligó a regresar al hospital, que fue motivado por un vaso venoso sangrante, que se cauterizó y se logró la hemostasia. El comportamiento de esta complicación, al comparar nuestros resultados con los de Mathelet que utilizó inyección cervical de isquemizantes no reveló diferencias significativas.<sup>127</sup> (2,0% para ambas modalidades)

En un estudio realizado por nosotros con la inyección en los cuatro cuadrantes del cérvix de Ornipresina (derivado sintético de la adrenalina) ninguna paciente presentó sangramiento intra ni post operatorio al realizar conizaciones quirúrgicas y el tiempo quirúrgico fue menor.<sup>128</sup> Consideramos que el uso de isquemizantes locales puede tener indicaciones personalizadas cuando las condiciones del cérvix al examen clínico lo recomienden.

El índice de infección local post tratamiento fue reportado en cifras insignificantes en sólo tres casos del total, correspondiendo dos a las que se aplicó criocirugía y una tratada con Radiocirugía. Ninguna de las infecciones fue de gravedad y se circunscribieron al área tratada. Todas fueron solucionadas con terapéutica antimicrobiana oral y local.

No reportamos ninguna paciente con enfermedad inflamatoria pélvica atribuible al tratamiento.

Un 2% en cada modalidad de tratamiento fue afectado por la aplicación involuntaria sobre la vagina del criodo, rayos láser o el asa diatérmica, con la consecuente molestia pero sin trascendencia.

Una paciente tratada con criocirugía y otra con asa diatérmica presentaron en su evolución una estenosis cervical sospechada clínicamente al presentar una menstruación subsiguiente con dolor severo y se comprobó ultrasonográficamente la presencia de un hematometra que precisó de dilatación ambulatoria en ambos casos. En otro estudio nacional su incidencia fue del 1,07% con el uso de la radiocirugía.<sup>125</sup> Sin embargo, Mathelet reporta cifras más elevadas; un 9% de estenosis para el tratamiento con láser y 19% para el asa diatérmica.<sup>127</sup>

La cicatrización del cérvix ocurrió en todas las modalidades terapéuticas antes de cumplirse las seis semanas de tratamiento en la mayoría de los casos. Sólo una paciente tratada con criocirugía y dos en las que se utilizó el láser o el asa diatérmica respectivamente, demoraron más de seis semanas para su cicatrización total.

Nuestro estudio demostró la ausencia de complicaciones graves.

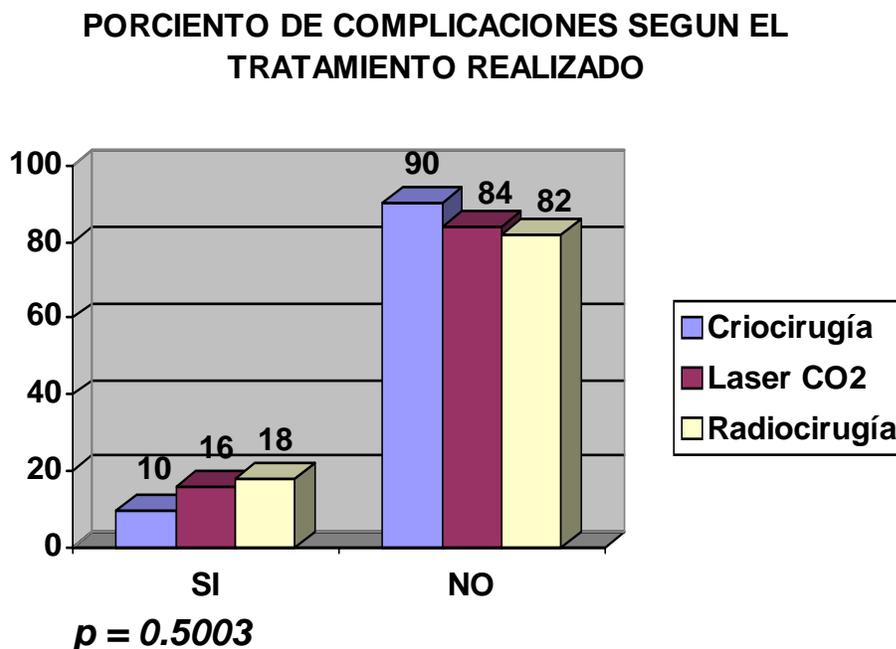
| <b>Tabla 9 Complicaciones por tratamiento</b> |                               |                         |                                |
|---|-------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| <b>Complicaciones</b>                         | <b>Criocirugía<br/>n = 50</b> | <b>Láser<br/>n = 50</b> | <b>Radiocirugía<br/>n = 50</b> |
| <b>Sangrado intra quirúrgico moderado</b>     | 0                             | 3<br>6,0                | 2<br>4,0                       |
| <b>Sangrado post<br/>quirúrgico</b>           | 0                             | 2<br>4,0                | 2<br>4,0                       |
| <b>Infección local</b>                        | 2<br>4,0                      | 0                       | 1<br>2,0                       |
| <b>Lesión térmica<br/>extra cervical</b>      | 1<br>2,0                      | 1<br>2,0                | 1<br>2,0                       |
| <b>Estenosis cervical</b>                     | 1<br>2,0                      | 0                       | 1<br>2,0                       |
| <b>Cicatrización más 6 semanas</b>            | 1<br>2,0                      | 2<br>4,0                | 2<br>4,0                       |
| <b>Por ciento</b>                             | <b>10,0</b>                   | <b>16,0</b>             | <b>18,0</b>                    |

### **GRÁFICO 5**

Este gráfico nos muestra que no hubo diferencias significativas entre los tres tratamientos empleados y fue aceptable el porcentaje de complicaciones para cada modalidad.

Se confirma que los tres métodos empleados para el tratamiento de las NIC son tolerables y tienen un índice bajo de complicaciones, requisitos indispensables para un tratamiento conservador y ambulatorio.

Gráfico 5



**TABLA 10**

Muestra los resultados citológicos un año después de haber recibido alguno de los tratamientos mencionados que resultaron estadísticamente muy significativos ( $p=0.007$ ) al comparar la criocirugía con los otros dos métodos terapéuticos.

La criocirugía mostró un elevado índice de fallos (22%) que fueron ratificados con la Colposcopia y el estudio histológico.

Como dato adicional, al desglosar las once pacientes en las que se demostró una lesión intraepitelial, cinco fueron NIC II y seis resultaron NIC III – CIS al incorporarse al estudio. Di Saia y Creasman estudiaron los resultados del tratamiento con criocirugía en un metanálisis publicado en su libro y encontraron una tasa de fracasos del 8% al año, para todas las lesiones intraepiteliales cervicales (incluida la NIC I) y para las NIC III, un 12% de fallos.

Contrastando con esos resultados, se halló una elevada tasa de efectividad del láser (96%) y de la Radiocirugía (98%) después de un año de efectuado el tratamiento. Leira reporta una curación al año de 91,5% con el asa diatérmica.<sup>130</sup> Otros autores informan una elevada eficacia para las dos modalidades.<sup>90, 92,94,111</sup>

Nuovo et al en su estudio comprobaron un rango de eficacia entre 85,2 y 94,7 % para los tres métodos y nuestros resultados indicaron un rango entre 78 y 98%.<sup>131</sup>

Al comparar las tasas de fracaso de los métodos analizados concluimos al año de efectuado el tratamiento, la radiocirugía y el láser resultaron ser más eficaces que la cirugía criogénica en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado. Los fallos relacionados con la criocirugía se produjeron en mayor medida a expensas de los NIC III-CIS. (54,5%)

| <b>Tabla 10 Resultados citológicos obtenidos al año de efectuado el tratamiento</b> |                    |                 |                     |                   |
|---|--------------------|-----------------|---------------------|-------------------|
| <b>Citologías</b>   | <b>Criocirugía</b> | <b>Láser</b>    | <b>Radiocirugía</b> | <b>p = 0,007*</b> |
| <b>Negativas</b>  | <b>39 (78%)</b>    | <b>48 (96%)</b> | <b>49 (98%)</b>     |                   |
| <b>Lesiones intraepiteliales</b>  | <b>11 (22%)</b>    | <b>2 (4%)</b>   | <b>1 (2%)</b>       |                   |
| <b>Total</b>  | <b>50</b>          | <b>50</b>       | <b>50</b>           |                   |

## TABLA 11

En esta tabla se muestran los resultados citológicos obtenidos a los tres años de efectuado cada tratamiento.

Existió una diferencia altamente significativa entre los tratamientos ( $p = 0,0003$ ) ya que la tasa de fallos para la criocirugía fue ocho y cuatro veces mas que la Radiocirugía y el láser respectivamente.

Existió una diferencia altamente significativa entre los tratamientos ( $p = 0,0003$ ) ya que la tasa de fallos para la criocirugía fue ocho y cuatro veces mas que la Radiocirugía y el láser respectivamente.

Resulta difícil comparar estos resultados con otras publicaciones, pues la evaluación de los tratamientos habitualmente se presenta al año o a los cinco años. Sin embargo, nosotros presentamos un estudio sobre el tratamiento con láser en las NIC y sus resultados a los tres años que comprobó al igual que en este estudio, un 92% de efectividad.<sup>132</sup>

El estudio citológico junto a la Colposcopia y el resultado de la biopsia, determinaron que el tratamiento con criocirugía tuvo una tasa de fallos que se elevó al 32%, que representa un incremento del 10%, cuando se comparó con los resultados obtenidos al final del primer año. De estas 16 pacientes, seis eran NIC II y diez eran NIC III – CIS al inicio.

El índice de efectividad de los tratamientos con láser y Radiocirugía continuó siendo elevado, aunque en el primero decayó en un 5% y en el segundo un 3%, cuando lo comparamos con los resultados obtenidos al año. No obstante, la efectividad se mantiene por encima del 90% en ambas, con ligera ventaja para el tratamiento con asa diatérmica.

La observación más significativa es que la criocirugía volvió a presentar una elevada tasa de fracasos, correspondiendo el 62,5% de ellos, a los casos que fueron NIC III-CIS al inicio.

| Tabla 11 Resultados citológicos obtenidos a los tres años de efectuado el tratamiento |             |            |              |           |
|---|-------------|------------|--------------|-----------|
| Citologías  | Criocirugía | Láser      | Radiocirugía | P=0,0003* |
| Negativas   | 34 (68,0%)  | 44 (91,7%) | 47 (95,9%)   |           |
| Lesión intraepitelial   | 16 (32,0%)  | 4 (8,3%)   | 2 (4,1%)     |           |
| Total   | 50 *        | 48 **      | 49 ***       |           |

\* Una paciente con LEI AG que penetra en canal endocervical. Sale del estudio

\*\* Dos pacientes que se pierden del seguimiento.

\*\*\* Una paciente se pierde del seguimiento.

## TABLA 12

Los resultados de esta tabla nos permitió conocer lo que sucedió cinco años después con las mujeres que tuvieron un diagnóstico inicial de una LEI AG y fueron tratadas de modo conservador y comparar la tasa de eficacia para cada uno de los tratamientos como nos propusimos en el objetivo principal de esta investigación.

Los resultados citológicos y colposcópicos negativos, al cumplirse cinco años de efectuado del tratamiento, marcan la tasa de eficacia de cada método en nuestro estudio (Variable principal de respuesta) y un resultado citológico y/o histológico anormal constituyen los fallos terapéuticos.

La comparación de los tratamientos a los cinco años muestra una diferencia significativa  $p = 0,0130$  de fallos entre la criocirugía y los otros métodos.

Los resultados con el tratamiento por vaporización con láser y el asa diatérmica se comportaron ambos, casi al 94% de efectividad, mientras que la criocirugía tuvo un 77,1%.

Goldberg reporta cifras de eficacia similares a las nuestras con el uso del láser.

Oyesanya<sup>99</sup> y Mathelet<sup>127</sup> al comparar los dos métodos, reportaron resultados por encima del 90% de eficacia con el láser y la radiocirugía al cabo de 60 meses.

El metanálisis de los estudios clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia comparativa de la crioterapia con otras terapias como la LEEP, la conización y el láser, llega a la conclusión de que estos tratamientos son igualmente eficaces para controlar la NIC.<sup>131</sup>

| <b>Tabla 12 Resultados citológicos obtenidos a los cinco años de efectuado el tratamiento</b> |                    |                   |                     |                    |
|---|--------------------|-------------------|---------------------|--------------------|
| <b>Citologías</b>   | <b>Criocirugía</b> | <b>Láser</b>      | <b>Radiocirugía</b> |                    |
| <b>Negativas</b>  | <b>37 (77,1%)</b>  | <b>45 (93,8%)</b> | <b>46 (93,9%)</b>   | <b>p = 0,0130*</b> |
| <b>Lesión intraepitelial</b>  | <b>11 (22,9%)</b>  | <b>3 (6,2%)</b>   | <b>3 (6,1%)</b>     |                    |
| <b>Total</b>  | <b>48 *</b>        | <b>48 **</b>      | <b>49 ***</b>       |                    |

\* Una paciente salió del estudio a los 3 años + una pérdida de seguimiento

\*\* Dos pacientes que se pierden del seguimiento a los 3 años

\*\*\* Una paciente se pierde del seguimiento a los 3 años

### **TABLA 13**

En el acápite 4.1.8 se mostró la distribución de las pacientes según el grado de lesión y el tratamiento realizado que reproducimos a continuación para una mejor interpretación y analizaremos los fallos terapéuticos a través de los cinco años de estudio según la terapéutica empleada.

| Grado de la lesión | Tratamiento realizado |             |                       |              |
|--------------------|-----------------------|-------------|-----------------------|--------------|
|                    | LEI AG                | Criocirugía | Láser CO <sub>2</sub> | Radiocirugía |
| NIC II             | 27(54,0)              | 26(52,0)    | 27(54,0)              | 80(53,3)     |
| NIC III-CIS        | 23(46,0)              | 24(48,0)    | 23(46,0)              | 70(46,7)     |
| Total              | 50(100,0)             | 50(100,0)   | 50(100,0)             | 150          |

**Tabla 13 Fallos del tratamiento según el grado de displasia durante los cinco años de seguimiento por tratamiento**

| Grado de displasia | Criocirugía | Láser    | Radiocirugía | Total de fallos |
|--------------------|-------------|----------|--------------|-----------------|
| NIC II             | 15 (39,5)   | 3 (33,3) | 2 (33,3)     | 20              |
| NIC III- CIS       | 23 (60,5)   | 6 (66,7) | 4 (66,7)     | 33              |
| Totales            | 38          | 9        | 6            | 53              |

El elevado número de fallos con la criocirugía (38 pacientes), se apreció durante todo el seguimiento y llama a la atención que, el 60,5% de fracaso (23 pacientes) ocurrió en las que se diagnosticó una NIC III al inicio. O sea, que seis de cada diez fallos que ocurrieron en el tratamiento con criocirugía fueron NIC III – CIS al inicio.

Resulta interesante que éstos, constituyeron también la mayoría de los fallos en cualquier método empleado proporcionalmente al número de fracasos de cada modalidad.

Kirwan comparó los tratamientos con criocirugía y la vaporización con láser en pacientes con NIC III y concluyó que el láser logró un 89% de negativización cito colposcópica, mientras que la criocirugía alcanzó el 83%.<sup>134</sup>

#### **TABLA 14**

La extensión de la lesión es uno de los elementos a considerar en los fallos terapéuticos, por lo que resulta importante mostrar el comportamiento de cada tratamiento en los fallos.

Resulta importante señalar que, a través del estudio, la mitad o algo más de los fallos terapéuticos con cualquiera de las técnicas empleadas, se correspondieron con pacientes que presentaron lesiones colposcópicas de más de dos cuadrantes.

| <b>Tabla 14 Fallos del tratamiento según el tamaño de la lesión durante los cinco años de seguimiento</b> |                    |              |                     |                        |
|---|--------------------|--------------|---------------------|------------------------|
| <b>Extensión de la lesión</b>   | <b>Criocirugía</b> | <b>Láser</b> | <b>Radiocirugía</b> | <b>Total de fallos</b> |
| <b>Un cuadrante</b>   | 10 26,3%           | cero         | cero                | 10                     |
| <b>Dos cuadrantes</b>   | 13 34,2%           | 4 30,7%      | 3 21,4%             | 20                     |
| <b>Más de dos cuadrantes</b>  | 15 39,5%           | 5 27,7%      | 3 18,8%             | 23                     |
| <b>Total de fallos</b>  | 38                 | 9            | 6                   | 53                     |

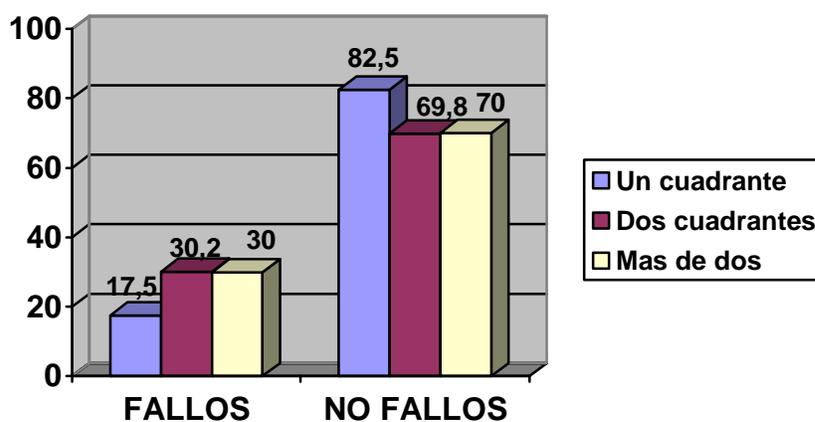
Esto nos demostró que mientras menos extensión tenían las lesiones a tratar, menos fallos se produjeron y viceversa.

Un comportamiento similar fue observado al final del estudio

Ferenczy comparó la eficacia del láser y la criocirugía en las lesiones intraepiteliales extensas y reportó mejores resultados con el primero, 92%, mientras que la criocirugía sólo resultó en un 62%.<sup>135</sup>

Gráfico 6

**PORCIENTO DE FALLOS SEGUN LA EXTENSION DE LA LESION**



*P = 0,2288*

## **COSTO/BENEFICIO**

Este estudio no tuvo entre sus objetivos analizar los costos de cada proceder utilizado, pero resulta imprescindible hacer algunas consideraciones que deben valorarse integralmente para conocer no sólo el grado de eficacia de cada tratamiento, su aceptabilidad y ventajas o desventajas, sino también, algo sobre sus costos.

Las modalidades terapéuticas empleadas en este estudio para el tratamiento de las NIC tienen muchas ventajas económicas en común, cuando las comparamos con las técnicas quirúrgicas que pueden emplearse.

Estas son:

- No requieren hospitalización.
- No se utilizan anestésicos.
- Se produce una rápida recuperación de las pacientes que les permite incorporarse a la actividad laboral.

Otros beneficios se atribuyen a esos métodos:

- Permiten conservar la fertilidad, son bastante bien tolerados y aceptados, presentan poca morbilidad, nula mortalidad y son eficaces como tratamiento de las lesiones premalignas del cérvix.

Determinar el costo de cualquier tratamiento constituye un reto. Se necesita un análisis pormenorizado del costo del equipamiento y del material gastable, de la electricidad consumida, del tiempo empleado por el personal profesional actuante, pérdida laboral de la paciente y un sin número de elementos más, que no pretendo abordar por no ser este un objetivo del estudio.

Valorando los costos del equipamiento en el mercado internacional, y sin mencionar los precios que fluctúan constantemente, puedo comentar que la criocirugía es el menos caro de los tres métodos. Le sigue la Radiocirugía y por último el láser, con precios que se cotizan alrededor de los US \$ 1,000 por cada watts de potencia de salida que tenga el equipo.

Los tres métodos necesitan de un adiestramiento técnico para utilizarlo, siendo mucho más complejo el láser y en orden decreciente, el asa diatérmica y la criocirugía.

El promedio de tiempo empleado para realizar el tratamiento depende de diversos factores pero en la práctica, resulta la Radiocirugía la que menos tiempo necesita para completar el tratamiento.

El mantenimiento y reparación de los equipos presenta mucha complejidad en el láser y menos en el asa diatérmica y la criocirugía.

Muchas pueden ser las comparaciones que se hagan entre los tres métodos, y de hecho, se reportan algunas publicaciones<sup>136,137</sup> analizando el binomio costo/beneficio y coinciden en que los tres métodos son eficaces en mayor o menor medida, sobre todo el láser y la Radiocirugía.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en esta investigación, el tipo de método ablativo o escisional, la facilidad de manejo y los buenos resultados obtenidos, concluimos que:

- El láser de dióxido de carbono es muy eficaz pero a la vez muy costoso.  
Tiene una relación costo/beneficio muy elevada.
  
- La criocirugía no es el método a elegir en las lesiones de alto grado por su baja eficacia y es el menos costoso de los tres métodos.  
Tiene una relación costo/beneficio difícil de establecer.
  
- El tratamiento con asa diatérmica tiene la mejor relación costo/beneficio y por tanto, considero la principal opción en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **6.1 CONCLUSIONES**

Los principales resultados prácticos del presente trabajo son:

1. La citología e histología son bastante eficientes para el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano.
2. La colposcopia resulta indispensable ante el diagnóstico citológico de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo o de alto grado.
3. La biopsia dirigida por colposcopia permite conocer el verdadero grado de lesión.
4. Las neoplasias intraepiteliales cervicales son más frecuentes en las edades reproductivas de la mujer.
5. Las primeras relaciones sexuales antes de los 18 años, el hábito de fumar y el antecedente personal de infección con el virus del papiloma humano fueron elementos que resultaron altamente significativos para que las mujeres tuvieran una lesión intraepitelial cervical de alto grado.
6. Una de cada cinco mujeres con una lesión intraepitelial cervical de bajo grado a los dos años de conducta expectante había empeorado o se mantenía igual.
7. Los tres métodos empleados tienen una buena aceptabilidad y una baja morbilidad.
8. La vaporización con láser y la Radiocirugía ofrecen los mejores resultados como tratamiento en las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y los escasos fallos se produjeron cuando las lesiones se extendían en dos o más cuadrantes.
9. La criocirugía resultó menos efectiva para las lesiones intraepiteliales de alto grado, pero sobre todo en las correspondientes a la Neoplasia intraepitelial cervical III - carcinoma in situ y con una extensión de dos o más cuadrantes.

10. La Radiocirugía es tan efectiva como la vaporización con láser en el tratamiento de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y tiene la ventaja de ser mucho más económica y permitir además, obtener un fragmento de tejido para su estudio histológico.

## **6.2 Recomendaciones**

Las recomendaciones relacionadas con la difusión y la introducción en la práctica de los resultados de la presente tesis son:

1. Proponer a la Comisión Nacional para el Programa de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino, tratar a las mujeres con lesiones escamosas de bajo grado que persistan al cabo de un año.
2. La criocirugía no debe ser utilizada en pacientes con el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical o carcinoma in situ, sobre todo si las lesiones son extensas.
3. La Radiocirugía es el método terapéutico más indicado ante las lesiones de alto grado, teniendo en cuenta la baja morbilidad y la elevada eficacia demostrada, su bajo costo y la posibilidad de obtener fragmentos de tejido para su estudio histológico.
4. Introducir el uso de la morfometría digital donde exista la videocolposcopia para evaluar con más exactitud la extensión de la lesión que es una variable importante que guarda relación con los fallos terapéuticos.
5. Disponer de las técnicas de hibridación molecular para un diagnóstico preciso de infección por el virus del papiloma humano y de los tipos con alto riesgo oncogénico.

Las recomendaciones relacionadas con futuras investigaciones en el tema son las siguientes:

1. Comparar los resultados de la evolución en mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado tratadas con criocirugía o electrofulguración con aquellas en que se mantiene una conducta expectante.
2. Estudiar la morfología digital evolutiva de las lesiones intraepiteliales de bajo grado para la decisión de una conducta terapéutica activa.

El presente trabajo estuvo dirigido a valorar la tasa de eficacia de la criocirugía, la vaporización con láser y la Radiocirugía en el tratamiento conservador de las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado del cuello uterino a corto y mediano plazo.

Durante todo el estudio pudimos constatar algunas cuestiones que no fueron caracterizadas por no relacionarse con los objetivos de la investigación.

Entre ellas están:

- Las atipias colposcópicas más frecuentes en las lesiones de bajo grado fueron la leucoplasia y el punteado fino; en las de alto grado prevalecieron el epitelio blanco denso y el mosaico irregular.
  
- En el tratamiento con asa diatérmica:
  - El fragmento escindido resultó mejor para la observación histológica cuando se empleó el mínimo valor dentro del rango de potencia de salida recomendado para el diámetro del asa a emplear.
  - Es muy importante que el resultado histológico incluya la apreciación, sobre la persistencia o no de la lesión en los bordes de sección.
  - El tiempo empleado para este proceder fue mucho menor que en las otras modalidades.
  
- La ansiedad que se instaura en pacientes y familiares el hecho de mantener una conducta expectante durante tanto tiempo, cuando se detecta y persiste, una lesión de bajo grado.

## Anexo 1

### Abreviaturas más utilizadas:

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>CIS</b>             | Carcinoma in situ de cuello uterino   |
| <b>DLT</b>             | Las siglas en ingles de: <u>Diathermic Loop Treatment</u>                                   |
| <b>DPCCU</b>           | Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico<br>uterino.                      |
| <b>ITS</b>             | Infecciones de transmisión sexual   |
| <b>LASER</b>           | Las siglas en inglés de: <u>Light Amplification by Stimulated Emission<br/>of Radiation</u> |
| <b>LEEP</b>            | Las siglas en inglés de: <u>Loop excision electrosurgical procedure</u>                     |
| <b>LEI</b>             | Lesión escamosa intraepitelial  |
| <b>LEI –AG</b>         | Lesión escamosa intraepitelial de alto grado  |
| <b>LEI –BG</b>         | Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado  |
| <b>NIC I, II y III</b> | Neoplasia intraepitelial cervical. Grados I, II y III                                       |
| <b>VPH</b>             | Virus del papiloma humano   |

## Anexo 2

### Diagnóstico citológico cervical por el Sistema Bethesda

#### A. Adecuación del preparado en portaobjetos

- Satisfactorio
- Subóptimo
  - Celularidad escasa
  - Fijación y conservación deficientes
  - Material extraño
  - Sangre
  - Citólisis
  - Ausencia células endocervicales
  - Otros
- No satisfactorio

#### B. Clasificación general

- Dentro de límites normales
- Ver la sección C

#### C. Diagnóstico descriptivo

##### **Infección**

##### **Micótica**

- Cándida
- Otros

##### **Bacteriana**

- Gardnerella
- Actinomicetos
- Chlamydia
- Otros

##### **Protozoarios**

- Trichomonas
- Otros

##### **Viral**

- Citomegalovirus
- HSV
- Otros
- HPV
- Otros

##### **Modificaciones reactivas**

##### **Inflamación**

- Modificaciones celulares

- Cervicitis folicular

#### Varias

- Efecto de tratamiento
- Radiaciones ionizantes
- Quimioterapia
- Efectos de anticonceptivos de barrera
- Efectos de la exposición hormonal

#### Otras

### **Anomalías de las células epiteliales**

#### Células pavimentosas

- Células pavimentosas atípicas de significado no determinado
- Lesiones intraepiteliales pavimentosas

#### Lesiones intraepiteliales de bajo grado

- Modificaciones que sugieren infección por VPH
- NIC I

#### Lesiones intraepitiliales de alto grado

- NIC II
- NIC III
- CIS-NIC III

- Carcinoma espinocelular

#### Células glandulares

- Presencia de células endometriales en una de las siguientes circunstancias
- Fuera de la fase menstrual
- Mujeres posmenopáusicas
- En ausencia de historia menstrual

#### Células glandulares atípicas de significado no determinado

- Endometriales
- Endocervicales
- No especificadas de otro modo

#### Adenocarcinoma

- Sitio probable de origen
- Endocervical
- Endometrial
- Extrauterino
- No especificado de otro modo

**Nota: El informe citológico cérvico vaginal debe mencionar los elementos descritos en A, B y C**

## Anexo 3

### Recomendaciones después del tratamiento

Estimada paciente:

A usted se le ha realizado tratamiento en el cuello del útero con-----  
---el día-----

Debe conocer las observaciones y cumplir las recomendaciones siguientes:

Las molestias que pueda sentir son leves o moderadas y puede utilizar Iboprufero 200 mg o Piroxicam 10 mg 1 tableta cada 12 horas por 2-3 días si no es alérgica. Puede sustituirla por Dipirona o Paracetamol sin abusar de estos medicamentos. No debe utilizar Aspirina.

Aparecerá una secreción vaginal que puede ser acuosa o carmelitosa con un olor fuerte durante varios días. No debe utilizar óvulos, duchas ni cremas vaginales pues eso es parte del proceso normal después del tratamiento recibido.

No debe presentar fiebre ni dolor intenso.

No puede tener relaciones sexuales hasta pasadas 6 – 8 semanas.

No es aconsejable tomar baños de inmersión ni realizar esfuerzos físicos intensos.

Puede incorporarse a su trabajo -----

Si usted tiene alguna duda de la normalidad de sus síntomas, acuda a la Consulta de Ginecología o al Cuerpo de Guardia inmediatamente.

Su próxima visita será el día-----de-----de----- a las ----- en la Consulta No. 18. (Ginecología)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arends MJ., Buckley CH., Wells M: Aetiology, pathogenesis and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998 51:96-103.
2. Cabezas Cruz, E.: Conducta a seguir ante la NIC. *Rev Cubana Obstet Ginec* 1998; 24 (3):156-60
3. De Palo G, Vecchione A. Neoplasia Intraepitelial del cuello uterino. En *Colposcopia y patología del tracto genital inferior*. De Palo G.(Ed). Edit. Méd. Panamericana. Buenos Aires1992 p 235-271.
4. De Palo G., Chanen W., Dexeus S.: Neoplasia intraepitelial cervical. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Editorial Masson; Barcelona 2001 p 62-89
5. Buckley CH, Burler EB, Fox H.:Cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1982 35: 1-13
6. De Palo G, Chanen W, Dexeus S.: Infección del cuello uterino por el papilomavirus humano En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Editorial Masson, Barcelona 2001 p 42-61
7. Cabezas E.: Edad al inicio de las relaciones sexuales y el carcinoma de cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1985 ene-mar vol 1, (1), 97-103.
8. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz NC, Meijer JLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
9. Jastreboff AM, Cymet T.:Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepitelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002; 78:225-228.
10. De Palo G., Koronel R., Stefanon B.: Papilloma virus infection in the male. En *Genital Papillomavirus Infection*. Gros G, Jablonska S Pfister H. (Ed) Editorial Springer, Berlín 1990 p13-5
11. Peláez Mendoza J. Adolescencia y juventud. Desafíos actuales. Editorial Científico Técnica. La Habana, 2003 p. 125-55.

12. Armstrong B, Holman D Increasing mortality from cancer of cervix in young australian women. *Med J Austr* 1981; 1: 460-62.
13. Organización Panamericana de la Salud. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cérvico-uterino. 3ra ed. 2002. PAHT-OPS.
14. Internacional Agency for research on Cancer. Neoplasia maligna de cuello uterino. Tasas anuales promedio de mortalidad especifica por edad por 100000 personas en la región de las Américas. Globocan 2000, IARC.
15. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud, Cuba 2004
16. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino. Colectivo de autores. La Habana, 2001
17. Cáncer cérvico uterino: Dirección nacional de Estadísticas. MINSAP, 2002.
18. Richart RM.: Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Ann* 1973; 8: 301-28
19. Koss L.G. : The new Bethesda System for reporting results of smears of the uterine cervix. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82: 988-9
20. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD.: Cancer. In: *Molecular Biology of the Cells*. 3a Edición. New York and London: Garland Publishing;1994; p.1255.
21. León Cruz, G, Bosques Diego, O, Silveira Pablos, M.: Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2004; (3) 30-3
22. García Pérez MG. Las relaciones sexuales y su correspondencia con el cáncer cérvico uterino. Tesis de Grado No. 7090, Ciudad Habana,1989.
23. Martínez Y, Sarduy M, Vasallo R.: NIC en adolescentes. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2006; 25(1):1-14. <http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol25-1-06/ibi01106.htm>
24. Campiom MJ, Singer A, Clarkson PK,, Mc Cance DJ.: Increase risk of cervical neoplasia in consorts of men with penile condylomata acuminata. *Lancet* 1999 1:943-5.

25. Cecchini S, Ciparrone J, Confortini M, Scuderi A, Meini L., Piazzesi G.: Uretral cytology of citobrush specimens. A new technique for detecting subclinical human papillomavirus infection in men. *Acta Cytol* 1988;32:314-6.
26. Benedet JL, Cabero-Roura L.: Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers. *Eur J Gynecol Oncol*. 2002; 23(1):5-10.
27. Winkelstein W.: Smoking and cancer of the uterine cervix: hipotesis. *Am J Epidemiol* 1977; 106:257-9.
28. Acladious NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchner H.: Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2002;98(3):435-9.
29. Helberg D. Nilsson S, Haley NJ.: Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine as serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 910-13
30. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylor C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HI infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 83(11):1565-72.
31. Brisson J., Morin C., Fortier M.: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia:differences between low and high grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 700-10.
32. Gómez DE, Alonso DF. *Introducción a la Oncología Molecular*. Argentina: Editora ECSA; 1998.
33. Sedjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S, et al.: Vitamin A, carotenoids and risk of persistent oncogenic human papilloma infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 02;11(9):876-84.
34. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Chitnarong K, et al. Dietary risk factors for invasive and *in situ* cervical carcinoma in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control* 2002;13(8):691-9.

35. Madeleine MM, DalingJR, Schwartz SM.: Human papilloma virus and long term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, march 2001; 10(3):171-7.
36. Edward SP, Pondichery G, Satyaswaroop, Rodique M.: Hormonal interaction in gynecologic malignancies. In: Hoskins WJ, Pérez, CA. Young RC. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 2000; 3a. ed. Lippincott: Williams and Wilkins; .p.199-224.
37. Skegg DC.: Oral contraceptives, parity and cervical cancer. *Lancet*. 2002;359:1080-1.
38. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM et al.: Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the LARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359:1085-92.
39. Mori M, Sagae S. Recent progress in epidemiologic research of uterine cancer. *To Kagaku Ryoho* 2001 Feb; 28(2):174-8.
40. Von Knebel DM, Spitkovsky D, Ridder R.: Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1997; 81:233-9.
41. Magnusson PK, Gyllensten UB.: Cervical cancer risk: is there a genetic component?. *Mol Med Today*. 2000; 6(4):145-8.
42. Van Driel WJ, Kenter GG, Fleuren GJ, Melief CJM, Trimbos BJ. Immunotherapeutic strategies for cervical squamous carcinoma. *Current Therapeutic Issues in Gynecologic Cancer*. 1999;13(1):259-271.
43. Comino R.: Neoplasia cervical intraepitelial. *J Reprod Med* 2000. 3 (1) 76-9
44. Clerici M, Shearer GM, Clerici E.: Cytokine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: Time to consider the Th1/Th2 Paradigm. *J Nat Cancer Ins*. 1998 18(4):261-263.
45. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in VPH carcinogenesis. *Virus Res* 2002;89(2):191-9.

46. Schneider A., Sterzik K, Buck G, De Villiers EM.: Distribution pattern of human papiloma virus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridisation of tissue sections. *Int J cancer* 1987; 39: 712-21.
47. Sarduy M, Lao I, Manuel R., Vasallo R.: Condilomatosis vulvoperineal. Tratamiento con láser de dióxido de carbono. *Rev Invest Medicoquirúrgicas* 1995 vol 1 (ene-abr) 1: 42-5.
48. Sarduy M, Martínez I, Vasallo R.: Cirugía criogénica. Breve reseña histórica. *Rev Invest Medicoquirúrgicas* 2006; vol 1, 8:57-9.
49. Ministerio de Salud Pública. Infecciones de transmisión sexual. Pautas para su tratamiento. MINSAP, 2004: 81-4
50. Valdés F, Rodríguez N.: La crioterapia una nueva arma de la ginecología I-II. Estudio comparativo entre la criocirugía y la electrocauterización en el tratamiento de las cervicitis crónicas *Rev Cub Obstet Ginec* 1980; abr-jun, 6: 145-160.
51. Rodríguez Hidalgo, N.: Cirugía ginecológica y obstétrica. Tomo II. Cap23 Editorial Pueblo y Educación. La Habana 1993 p 569-604.
52. Torriente B, Martínez V., Villarreal A.: Interferón; alternativa de tratamiento ante la infección por PVH en la adolescencia. Junio1997 a junio de 2001. *Rev Cub Obstet Ginecol* 2002 sep-dic; 28:3. 36-9.
53. Perea S, Reyes O, Puchades Y, Mendoza O, Vispo N, Torrens I et al: Antitumor effect of a novel proapoptotic peptide that impairs the phosphorylation by the protein kinase 2. *Cancer Research* 2004, Oct . 64, 7127-29
54. Mandic A, Vujkov T.: Human papilloma virus vaccine as a new way of preventing cervical cancer. A dream or the future?. *Ann Oncol* 2004; 15:197-220
55. Baladrón I.: Conferencia: Avances e investigaciones científicas en el tratamiento de la infección por el VPH y las lesiones intraepiteliales cervicales. ICGB. Primer Taller Nacional de Radiocirugía. dic 2005. Ciudad Habana, Cuba.

56. Papanicolaou G. Trout HF.: Diagnosis of uterine cancer by cervical smear. London, Oxford and New York, The commonwealth Fund. 1943.
57. Crespo de Britton, R.M. Lesiones preinvasoras del cuello uterino. En: Libro de Texto de FLASOG. vol 1. eds. Rodríguez Armas O, Santiso Gálvez R, Calventi V. Editorial Ateproca, Caracas, Venezuela. 1996, p 293-311.
58. Montz FJ. Impact of increasing sensitivity and compliance. A modeled cost and outcomes analysis. *Obstet. Gynecol.* 2001, 91: 781-88
59. Braly P.: Reporting the potential benefits of new technologies for cervical cancer screening. *J Lower Genital Tract Disease* 2001; 5: 73-81
60. Anjali L, Amsy JC, Huang X.: Comparative analysis of conventional Papanicolaou tests and a Fluid-Based Thin Layer Method. *Arch Pathol Lab Med* feb 2003, vol 127; 2: 366-72.
61. Ovadia A, Pezzullo JC, Sherer DM.: Performance of Thin Prep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* jul 2003; vol. 90; 1: 89-93.
62. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75:131-6.
63. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 6; 262-71.
64. Montanari G.R y Stefanon, B. Estudio citológico y biopsia. En: *Colposcopia y patología del tracto genital inferior*. De Palo, G.(ed) Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1992. p 41-9
65. Sarduy M. Conferencia magistral: La citología orgánica del cérvix y el valor de la colposcopia en las lesiones intraepiteliales. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, Ecuador. Octubre 1996.
66. Mossetti C, De Palo G.: La colposcopia ayer y hoy. En *Colposcopia y patología del tracto genital inferior*. De Palo G (ed). Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1992, p 51-76.
67. De Palo G., Chanen W., Dexeus S.: Cuello uterino. *Colpocopia*. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Edit. Masson, Barcelona 2001 pp 8-142

68. Farnot Cardoso, U. Doctor en Ciencias. Maestro de la Obstetricia y Ginecología Latinoamericana. Profesor Titular y Consultante. Hospital América Arias. Comunicación personal. C. Habana, feb 2006.
69. Sarduy M, Martínez I, Vasallo R.: La Colposcopia del Siglo XX al XXI. Invest. Médicoquirúrgicas, 2006 vol. 1, 8; 60-3.
70. Beck A. El colposcopio. Folleto Universidad de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas. Dirección de impresión ligera. 1966 p 1-8
71. García Marruz S: Elementos de Colposcopia. Folleto. Universidad de la Habana. Facultad de Ciencias Médicas. Dirección de impresión ligera. 1966 p 9-35
72. Sociedad Argentina de Colposcopia y patología cervical uterina. Primer Congreso Mundial de Colposcopia y Patología Cervical Uterina y Octava Reunión anual 1973. Memorias. Establecimiento Gráfico Molachino S.A. Rosario. Argentina
73. Cristoforoni PM, Gerbaldo U. Ferino A, Piccofi R, Montz FJ, Capitanio GL. Computerized Colposcopy: Results of a Pilot Study and Analysis of Its Clinical Relevance. *Obstet Gynecol* 1995;85:1011-16.
74. Hamou J. Microhysteroscopie et microhysteroscopie avec un instrument nouveau: le microhysteroscope. *Acta Eur Fert* 1981, 12:29-33.
75. Hamou J. Hysteroscopie y microhysteroscopie: Atlas et Traité. Editorial Co Fe Se, Palermo, 1987
76. Dexeus S, Fábregas R, Ubeda A.: The value of microcolpohysteroscopy in the diagnostic assessment of cervical lesions. *Cervix and Low Genital Tract Disease* 1993, 11: 39-43.
77. Dexeus S, Labastida R, Ubeda A.: Microcolpohisterocopy: mith or reality. *J Lower Genital Tract Disease* 1997, 1(3) 137-40.
78. Chanen W, Hollyock VE. : Colposcopy and electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ. *Obstet Gynecol* 1971, 37: 623-28.
79. Semm K. .: Un nouveau proce pour le traitment de lesions benignes du col et de la cervicite chronique. *Gynecol Prat* 1966, 17: 241-46.

80. Luesley D.M. Cullimore J, Redman CW.: Loop diathermy excision of the cervical transformation zone in patients with anormal cervical smears. Br Med J 1990, 300: 1690-3.
81. Chamberlain J.: Reason that some screening programmes fail to control cervical cancer in: Screening for cancer the uterine cervix. LARC. Lyon. 1986:161-8
82. Wright TC.: Electrosurgery for HPV. Related diseases for the lower genital tract: A practical hand-book for diagnosis and treatment of electroexcision and fulguration procedures. New York: 10 edition, 1992.
83. Kuflik EG: History of Dermatologic Cryosurgery. Derm Surg 2000; 26:715-22.
84. Reid R.: Physical principles governing expertise with the carbon dioxide las. Laser Medicine News and advances, feb. 1988: 21-35
85. Martí L.:Técnica Láser en Medicina. Ministerio de Salud Pública, Cuba 1987.
86. Müller G, Döschel K, Ertl T.: Conceptos físicos del láser e interacción tisular. En: Láser en Medicina y Cirugía, p 9-28, 1993
87. Balmaseda R.: Aplicación quirúrgica del láser de CO<sup>2</sup> en Ortopedia y Traumatología. Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias Médicas. 31 May 2002. CIMEQ. Ciudad Habana, Cuba.
88. Skobelkin OK.: Laseres en Cirugía. Meditsina, Moscú 1986 p 245-56
89. Kaplan I.: Carbon dioxide laser in Gynecology. Obstet Gynecol 1973, 41;796-8.
90. Wetchler S.J.:Treatment of CIN with CO2 Laser: Laser vs Cryoterapy. A review of effectiveness and cost. Obstet Gynecol 1984 vol 39 No. 8, Aug: 469-73
91. Bellina JH.:Carbon dioxide laser in Gynecology. Obstet Gynecol 1977, 6: 371-5.
92. Staffla A.: Laser treatment of cervical and vaginal neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1977, 128: 128-32.
93. Bellina J.H.: Laser in Gynecology. An historical development overview. Laser in Surgery and Medicine, 1985, 5: 1-22.

94. Somogyi L, Malpica C.: Vaporización de las lesiones uterinas con láser de CO<sub>2</sub>. En: Neoplasias del tracto genital inferior. Trabajo ganador del Premio Luis Pérez Carreño. 1987. Valencia, Venezuela, 21-9.
95. Te Linde. Ginecología quirúrgica. Octava Edición. Rock Thompson (ed). Editorial Médica Panamericana. 1998 p 1430.
96. Christian Kainz MD. Radiocirugía en el manejo de la neoplasia intraepitelial cervical. *Reprod Med* 1999;41(6):409-14.
97. Prendiville W., Cullimore J., Norman S.: Large loop excision of the transformation zone. A new method of management for women with CIN. *Br J Obstet Gynaecol* 1989, 97: 1054-60.
98. Ferenczy A. Choukroun D, Arseneau J.: Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynaecol* 1996, 87: 332-7.
99. OyesanyaOA, Amerasinghe CN, Manning EA.: Outpatient excisional management of CIN. A prospective, randomized comparison between loop diathermy excision and laser excisional conization. *Am J Obstet Gynecol* 1993, 168: 485-8.
100. Santana A. Presidenta de la Sección de Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. Conferencia inaugural: Reseña histórica de la Radiocirugía en Cuba. En: Primer Taller Nacional de Radiocirugía. dic 2005. Ciudad Habana, Cuba.
101. Landis JR, Koch GG.: The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977. 33:159-74
102. Pita Fernández, S., Pértegas Díaz, S. Metodología de la investigación. Pruebas diagnósticas. *Cad Aten Primaria* 2003, 10: 120-4.
103. Guerra F, C.: Comparación de los resultados del cepillado de canal con el estudio histológico en pacientes conizadas. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 1998, 25 (2): 124-7.
104. Schneider A., Sterzik K, Buck G, De Villiers EM.: Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol.* 1988, 71:236-41

105. Sarduy M, Vasallo R.: NIC en la mujer de edad mediana. Tema libre. Trabajo presentado en Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología. FLASOG 96. Asunción, Paragüay, 1996.
106. Hording U.: Secuencias del DNA 11, 16 y 18 del HPV en los frotis cervicales de mujeres con displasia cervical: Prevalencia y riesgo de progresión asociado. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991, 40:43-8
107. Milián Vega F., Fernández J., Rodríguez R., Rodríguez T.: Estudio de algunos factores epidemiológicos en pacientes con citologías anormales. 1999 25(3):181-9
108. Mosciki A.B. Cervical cytology screening in teens. Curr Women Health Rep 2003; 3:433-7
109. Cabezas E. Lesiones intraepiteliales del cuello uterino en edades extremas. Rev. Cubana Obstet Ginecol 2000; 26(3)14-7
110. Guerra F C, Quintana G.G.: Aplicación del citobrush en pacientes adolescentes. Rev Cubana Obstet Ginecol 2002, sep-dic vol.28 No. 3
111. Valdés A.O.: Tratamiento conservador de la neoplasia intraepitelial cervical. Rev Cubana Obstet Ginecol 1997 jul-dic vol 23 No.2 Ciudad Habana.
112. Aquino D, Aquino BD, Lugones M, Camacho E.: Las relaciones sexuales y su correspondencia con el cáncer cérvico uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol 1992; 18(2):112-9
113. Larrechea C. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. Am J Epidemiol 1997 3;22-9.
114. Licciardone JC, Brownson RC, Chang JC, Wilkins JR.: Riesgo de cáncer de cérvix uterino en fumadoras de cigarrillos: un estudio meta-analítico. Am J Prev Med 1990, 6:274-81
115. Sawaya GF, Harper C, Balistren E, Boggess J, Darney P. Cervical neoplasia risk in women provided hormonal contraception without a Papsmear. Contraception 2001 Feb;63 (2):57-60.
116. Hildesheim A.: Association of oral contraceptive use and human papilloma viruses in invasive cervical cancers. Int J Cáncer 1990. 45; 860-4.

117. Zur Hausen H.: Human genital cancer; synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982. 2:1370-7.
118. Di Luca G.: Simultaneous presence of herpes simples and human papilloma virus sequences in human genital tumors. *Int J Cancer* 1987. 40:763-7.
119. Kjaer SK.: Estudio controlado de los factores de riesgo para la neoplasia cervical en Dinamarca: papel del factor masculino en las mujeres con un solo compañero sexual. *Int J Cancer* 1991. 48:39-44
120. Zhang ZF, Beng CB. Is *Trichomonas vaginalis* a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analisis of 24 studies. *Intern J Epidemiol* 1994; 23:682-90.
121. Rojas Rivero L.: Comportamiento de la trichomoniasis vaginal en un grupo de adolescentes. *Rev Cubana Med Trop* 2003; 55(3):179-84
122. Ostör AG.: Natural history of cervical intraepithelial: A critical review. *Int.J Gynecol Pathol* 1993, 12: 186-92
123. Bandieramonte G, Lomonico S, Quattrone P, Stefanon B, Merola M, Bucci A.: Laser conization assisted by crypt visualization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1998 91:263-9
124. Young C, Malvern J, Chamberlain G.: Outpatient cervical cryosurgery. *J Obstet Gynecol Br Comm.* Aug 1972. vol 79, 753-5.
125. Torriente B, Valdés O, Lugo AM, González M.: Valor de la electrocirugía como tratamiento conservador del carcinoma in situ del cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Gynecol.* Ciudad Habana may-ago 2002. vol 28, 2.
126. Sarduy M, Manuel R, Domínguez R, Veranes M.: Estudio comparativo de la criocirugía y la vaporización con el láser de CO<sub>2</sub> en la neoplasia intraepitelial cervical. Resultados preliminares a los tres meses. Tema libre presentado en IX Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología. 6-10 abr 1992.Ciudad de la Habana. Memorias del evento. p 124
127. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G.: A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser and LEEP. *Gynecol. Oncol.* 1994, 54: 175-9.

128. Sarduy M, López O, Gutiérrez J, Manuel R, Domínguez R.: POR 8 Sandoz. Su uso en la conización de cuello uterino. Estudio preliminar. Tema libre presentado en la II Jornada de la Clínica Central Cira García, Cubanacán. 1-2 junio 1990 C. Habana. En: Memorias del evento., p 40
129. Di Saia PJ, Creasman WT.: Clinical Gynecologic Oncology 3a. Editorial Mosby Saint Louis 1989
130. Leira J, Carrasco MA. Aubert J, Oliete S, Romero F, Viladoms JM.: Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical usando el procedimiento de escisión con asa diatérmica. Acta Obstet Ginecol 1997, mar-abr(22):73-9.
131. Nuovo J, Melnikov J, Willan AR, Chan BK.: Treatment outcomes for squamous intraepitelial lesions. Int J Gynaecol Obstet, 2000 jan;68(1):25-33
132. Sarduy M, Manuel R, Ponce MC, Veranes M, Domínguez R.: Neoplasia cervical intraepitelial cervical. Tratamiento con el láser de CO<sub>2</sub>, Resultados a los tres años. Tema libre presentado en VI Congreso Latinoamericano de Láser en Medicina y Cirugía. 18-20 nov 1992, La Habana, Cuba. En Memorias del evento. p 47
133. Goldberg GL, Bloch B, Edwards JT, Gie CA, Finkelstein L.: Carbon dioxide laser surgery for cervical intra epithelial neoplasia. A report on 300 cases. S Afr Med J 1985, 68(10): 758-60
134. Kirwan PH, Smith IR, Naftalin NJ.: A study of cryosurgery and the CO<sub>2</sub> laser in treatment of carcinoma in situ (CIN III) of the uterine cervix. Gynecol Oncol 1985, 22 (2):195-200.
135. Ferenczy A.: Comparison of cryo and carbon dioxide laser therapy for cervical intraepitelial neoplasia. Obstet Gynecol 1985, 66(6):793-8
136. Torriente B, Valdés O.: Repercusión económica de la introducción de la electrocirugía en un hospital materno Rev Cubana Obstet Ginecol v.29 n.2 Ciudad de la Habana Mayo-ago. 2003
137. Behar D, Ravelo B.: Análisis de costos de la criocirugía y crioterapia. Usos y ventajas de esta novedosa modalidad terapéutica. *MEDISAN* 2003;7(1):17