

# Neoplasia intraepitelial cervical de alto grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años

Dras. Anna Agüero\*, Kharem Castillo\*, Mireya González Blanco\*

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar las características de pacientes menores de 25 y mayores de 45 años con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical II-III.

**Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de 334 historias de neoplasia intraepitelial cervical II-III consultantes a la Maternidad "Concepción Palacios" entre 2005 y 2009, distribuidas en: 20,7 % menores de 25 años (Grupo A), 64,8 % entre 25-45 (Grupo B) y 14,4 % mayores de 45 (Grupo C).

**Resultados:** En 23,1 % la lesión era grado II y en 76,9 % grado III. El inicio de la actividad sexual fue  $15,5 \pm 2$ ,  $16,9 \pm 2,6$  y  $17,8 \pm 3$  años, respectivamente ( $P=0,001$ ), el primer embarazo ocurrió a los 15, 19 y 20 años para cada grupo ( $P=0,001$ ). El número de gestaciones fue 1, 2 y 4 respectivamente ( $P=0,01$ ). Hubo 43,9 % de fumadoras en el Grupo C ( $P=0,001$ ) y 29,6 % de pacientes inmunosuprimidas en el Grupo A ( $P < 0,05$ ). Predominaron las alteraciones de las células epiteliales en la citología de los 3 grupos. No hubo diferencias en la colposcopia, la terapéutica utilizada ni en las tasas de curación, persistencia o recidiva. En el grupo A, 85,7 % de las lesiones persistentes fueron lesiones de bajo grado ( $P < 0,05$ ).

**Conclusiones:** Los factores de riesgo importantes en el grupo A fueron: inicio precoz de relaciones sexuales, primer embarazo temprano, número de gestaciones e inmunosupresión. En el grupo C fueron mayor paridad, tabaquismo, y mayor índice de masa corporal. La clínica, tratamiento y evolución fueron similares con 20 % de persistencia y menos de 10 % de recidivas.

**Palabras clave:** Neoplasia intraepitelial cervical II-III. Epidemiología. Factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the characteristics of patients under the age of 25 and over 45 years with diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II-III.

**Methods:** Retrospective, descriptive and comparative study of 334 patients with cervical intraepithelial neoplasia II-III diagnostic consulting to Maternidad Concepcion Palacios, in 2005-2009, distributed in: 20.7 % under the age of 25 (Group A) 64.8 % between 25-45 (Group B) and 14.4 % over the age of 45 (Group C).

**Results:** El 23.1 % had cervical intraepithelial neoplasia II and 76.9 % cervical intraepithelial neoplasia III. The onset of sexual activity was  $15.5 \pm 2$ ,  $16.9 \pm 2.6$  and  $17.8 \pm 3$  years, respectively ( $P=0.001$ ), the first pregnancy occurred 15, 19 and 20 years for each group ( $P=0.001$ ). The number of pregnancies was 1, 2 and 4 respectively ( $P=0.01$ ). There was 43.9 % of smokers in Group C ( $P=0,001$ ) and 29.6 % of patients who are immunosuppressed in Group A ( $P < 0,05$ ). The disturbances of epithelial cells on cytology of 3 groups were predominated. There were no differences in the colposcopy, therapeutic or in rates of healing, persistence or recurrence. In Group A, 85.7 % of persistent injuries were low grade ( $P < 0,05$ ).

**Conclusions:** The more important risk factors in Group A were: early onset of sexual relations, early first pregnancy, number of pregnancies and immunosuppression. In Group C were: greater parity, smoking, and higher body mass index. The clinic, treatment and evolution were similar with 20 % of persistence and less than 10 % of relapses.

**Key words:** CIN II-III. Epidemiology. Risk factors.

\* Médicos Especialistas, egresadas del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la UCV, con sede en MCP.

\*\* Médico Especialista, Jefa de Servicio de Ginecología, Directora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la UCV con sede en MCP.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de cuello uterino es una de las causas más comunes de cáncer en la mujer, mundialmente

ocupa el segundo lugar, precedido solo por el cáncer de mama (1). Más de 437 000 nuevos casos son diagnosticados cada año, especialmente en bajas clases sociales y en aquellos países en vía de desarrollo (2). El cáncer de cuello uterino en Venezuela, es un problema nacional, importante causa de muerte en la mujer venezolana, que desde hace más de cuatro décadas ha ocupado entre el primero y el segundo lugar como causa de mortalidad por cáncer, produciendo 2 500 muertes anualmente (3). Según el Anuario de Mortalidad 2008, del Ministerio del Poder Popular para la Salud, publicado en 2010 (4), en Venezuela, el cáncer del cuello uterino produjo para ese año 1 218 muertes, y ocupó la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres, después del cáncer de mama (1 510 muertes) y del cáncer de bronquios y pulmón (1 227 muertes).

La historia natural de esta enfermedad implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras: neoplasias intraepiteliales (NIC) I, II y III o carcinoma *in situ* (CIS), de acuerdo con la proporción del grosor del epitelio cervical comprometido. La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 % a 15 %. Las mujeres con una mayor frecuencia de NIC están entre los 25 y 45 años de edad (5).

La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6 % y 34 % (6-8), explicándose la amplitud de este rango por las condiciones de cada país, con diversas estrategias de detección precoz, diferentes medios socioculturales y estándares de atención sanitaria.

Según distintos estudios, la NIC I regresa en cerca del 70 % de los casos (6,7), mostrando en cambio la NIC III una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70 % y una tasa de regresión de 32 % (7). La NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25 %, y su riesgo relativo de progresión a CIS es de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5 (9). Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera la NIC I como de bajo grado y a las NIC II y III como de alto grado (3).

Evidencia reciente usando meticulosas pruebas con reacción en cadena de polimerasa en una gran colección de especímenes de cáncer cervicouterino ha demostrado que el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de papiloma humano (VPH) está presente en el 99,7 % de los casos (10-12). La infección por el VPH ha sido establecida como la causa de las neoplasias intraepiteliales II-III, e inmediatamente como un precursor de cáncer (13-15). Actualmente se considera que la infección por VPH es causa necesaria

pero no suficiente para producir el cáncer de cuello uterino (12,16).

Existen más de 200 tipos del virus según la secuencia de su genoma (17), 45 de ellos se han hallado infectando el tracto genital (18). Los genotipos de riesgo oncogénico alto e intermedio son 14 tipos y son capaces de producir lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales (NIC) potencialmente invasivas (19), de ellos, ocho tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58 dan razón del 95 % de los cánceres de cuello uterino (17). El tipo 16, el de mayor prevalencia, responde por el 50 % a 60 % de los casos de cáncer cervical. El VPH 18, segundo en orden de prevalencia, da cuenta de un 10 % a 12 % (20). Sin embargo, esta prevalencia varía según los países y regiones.

El tiempo entre la infección y el desarrollo del cáncer cervical invasivo es probablemente mayor de unos 15 años (8). Como se describió, la mayoría de las infecciones por VPH regresan espontáneamente, pero una minoría de estas, especialmente aquellas con virus de alto riesgo persisten y pasan a ser el mayor factor de riesgo para desarrollar NIC II-III (21).

Pese a que la infección por el VPH es un factor necesario para la producción de la enfermedad, no es el único involucrado en el desarrollo del cáncer (22); se han identificado otros factores que intentan explicar los factores involucrados en el paso de algunas pacientes a cáncer y la razón por la que la mayoría no lo desarrollan. Se señalan los siguientes cofactores: la paridad elevada, el uso de ACO, el tabaquismo, primer coito a edad temprana, múltiples compañeros sexuales, la inmunosupresión (particularmente por VIH), otras enfermedades de transmisión sexual como el herpes 2, el nivel socioeconómico bajo y la desnutrición se han asociado en diversos grados, a la aparición de la enfermedad (10,16,17,20-26).

La edad y el sexo son factores de riesgo para la displasia cervical, las mujeres más jóvenes tienen una zona transicional inmadura y más extensa, ello facilita la exposición a patógenos sexualmente transmitidos, incluido el VPH (27). El rango de edad en el que se presentan las lesiones intraepiteliales de alto grado está entre 25-45 años (5), ello se explica cuando revisamos la historia natural de la enfermedad, la cual se inicia con la adquisición del virus, generalmente por contacto sexual, la adolescencia es el período de mayor exposición, habitualmente con las primeras parejas. La edad de inicio de la actividad sexual en nuestro medio está alrededor de los 14 a 17 años, si bien pueden verse en edades tan tempranas como los 7 años (28). A partir de la adquisición del virus, se desencadena una secuencia de eventos, desde infección latente a

subclínica, y dentro de esta, de lesión de bajo grado a alto grado, que toma aproximadamente entre 10 y 15 años. De allí que resulte inusual la enfermedad en pacientes más jóvenes. Por otro lado, este mismo proceso explica el escaso número de lesiones de alto grado en pacientes mayores de 45 años, en las que la lesión tendría mayor posibilidad de ser invasora. Sin embargo, se ha encontrado un 2,3 % en pacientes en edades muy tempranas (menores a 25 años) y hasta un 4,7 % en pacientes de avanzada edad, (mayores de 60 años) (29); ello conlleva a la interrogante sobre si existen factores especiales que producen la enfermedad en estas edades de inusual aparición. De allí que se hace necesario evaluar la magnitud de la enfermedad en este grupo de pacientes, estudiando las características epidemiológicas y clínicas de las mismas, para así conocer cuáles cambios hay en ellas que predisponen a la aparición de la enfermedad a una edad inusual, y estos resultados podrían aplicarse a la población general, con la finalidad de poderlas incluir en los planes de prevención y pesquisa.

El Consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical de 2006, advierte que un 7 % de mujeres entre 13 y 22 años y citología con lesión intraepitelial cervical (LIE) de bajo grado pueden tener NIC II o III en la colposcopia, pero la mayoría de estas lesiones se detectarán al repetir la citología (30). Romero y col. (31), reportaron una paciente de 22 años de edad con cáncer cervical invasivo estadio II b, que estaba embarazada al momento del diagnóstico. Martínez y col. (32), destacan la importancia de estudiar la neoplasia cervical en mujeres en edades climatéricas, debido entre otros factores, a los cambios biológicos e inmunológicos que estas presentan, reportando una incidencia del 17,5 %.

Por otro lado, Autier y col. (33), señalan que el factor de riesgo más frecuente para VPH es la edad de inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años. La elevada paridad se ha asociado como factor de riesgo de VPH determinado por factores hormonales, nutricionales, traumáticos e inmunológicos: mantiene la zona de transformación hacia el exocérnix por más tiempo, facilitando la exposición directa al VPH. Además, Sethi y col. (34) describieron que los cambios hormonales inducidos por el embarazo (elevados niveles de estrógeno y progesterona) pueden modular la respuesta inmune responsable de la persistencia o progresión del VPH, por otro lado, durante el embarazo ocurre una cierta depresión de los niveles de folato lo cual se ha relacionado con el aumento de riesgo de aparición de la enfermedad en

múltiparas (35). Se ha sugerido que las mujeres con tres o cuatro embarazos a término, tienen un riesgo 2,6 veces más alto de aparición de cáncer cervicouterino en comparación con las nulíparas, las mujeres con 7 partos o más, presentan un riesgo 3,8 veces mayor (16,36,37).

Muñoz y col. (37) realizaron un análisis de datos de diez estudios de casos y controles, de pacientes con cáncer de cuello uterino o NIC, en el que sugieren que el uso a largo plazo de ACO podría aumentar hasta 4 veces el riesgo de cáncer cervicouterino en mujeres infectadas con VPH.

El tabaco se asocia fuertemente con NIC II-III de manera que el riesgo duplica o hasta triplica el de las no fumadoras y existe una fuerte relación dosis-respuesta. Los carcinógenos procedentes del consumo del tabaco (nicotina y cotina), pueden iniciar o actuar como cocarcinógenos además de inducir inmunosupresión y reducir los antioxidantes de la dieta (2,38-42).

Se ha descrito la relación entre la enfermedad y la pérdida de la metilación en los fenómenos de carcinogénesis podrían estar vinculados a ciertos hábitos dietéticos, de allí que el folato, la vitamina B6, la vitamina B12 y la metionina pueden tener su mecanismo de acción en la prevención del cáncer de cuello uterino a través de su papel en la metilación (43).

Los factores genéticos, pueden desempeñar un papel importante en la respuesta de la inmunidad celular a la infección por el VPH, particularmente entre los oncogenes E6 y E7, que interactúan con los genes supresores de tumores p53 y pRB. Los cambios cromosómicos que supongan una ganancia del cromosoma 3q se han correlacionado con la severidad del grado histológico (43).

Hildesheim y col. (41) condujeron un estudio de casos y controles en el que se evaluaron solo aquellas pacientes VPH positivas para comparar solo los factores asociados con la progresión de la infección; encontraron una reducción del riesgo de lesiones de alto grado con el uso de preservativos.

Se considera además que una baja condición socioeconómica es un factor de riesgo importante, porque a menudo estas mujeres tienen bajos ingresos económicos, limitaciones para acceder a los servicios de atención de salud, nutrición deficiente y escasa información acerca de conducta preventiva, siendo así todos estos factores los causantes de una mayor incidencia de este grupo (44).

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, las lesiones intraepiteliales son subclínicas (34,43). Semiológicamente tras la

aplicación de ácido acético podemos distinguir imágenes colposcópicas anormales denominadas imágenes acetoblancas. La clasificación adoptada por la *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy* (45) en 2002, tiene notable interés en aras al tratamiento, puesto que ayuda a diseñar la forma y el tamaño del cono. Clasifica a la zona de transformación en tres tipos: Tipo 1, localizada en el exocérvix, totalmente visible. Tipo 2, con un componente endocervical, totalmente visible. Tipo 3, con un componente endocervical, no totalmente visible.

El acrónimo LLETZ (del inglés *large loop excisión transformation zone*), se emplea para describir un acto diagnóstico y terapéutico simultáneos, consistente en la extirpación amplia de la zona de transformación para evitar el error que puede producirse en las microbiopsias. El denominado “ver y tratar” no es otra cosa que el LLETZ con finalidad diagnóstica y terapéutica, sin toma previa de biopsia (45).

Los objetivos del seguimiento postratamiento, son: la detección de persistencia (enfermedad residual) y la detección de recurrencias (enfermedad “de novo”). La afectación de los márgenes del cono es la causa principal de enfermedad residual, sin embargo no es sinónimo de ella. Se entiende por enfermedad de “novo” cuando habiendo transcurrido un año tras el tratamiento, durante el cual se ha seguido un estricto control sin detectarse enfermedad residual, aparece esta nuevamente. El seguimiento debe hacerse durante el primer año con colposcopia y citología cada tres meses lo que confiere una sensibilidad del 98 %. En el sexto mes, se sugiere realizar un test de VPH que da una sensibilidad superior al 90 %. En un reciente trabajo, se demostró que en pacientes tratadas por NIC II-III si el ADN del VPH era positivo a los 6 meses, la cifra de recurrencia era del 52 % (45).

El presente estudio se diseñó con el objetivo de evaluar las características clínicas y epidemiológicas y la evolución postratamiento, de las pacientes menores de 25 años y mayores de 45 años con diagnóstico de NIC II-III, que acudieron al Servicio de Ginecología de la Maternidad “Concepción Palacios” en el período 2005-2009.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo. Se incluyeron las historias de pacientes con diagnóstico de NIC II y NIC III que acudieron al Servicio de Ginecología durante el período 2005-2009 y se excluyeron solo aquellas cuyas historias no

pudieron ser localizadas. Se identificaron los reportes con diagnóstico histológico de NIC II-III, en los archivos del Servicio de Anatomía Patológica, entre los años 2005 – 2009 y se localizaron las historias respectivas. Se revisaron y extrajeron los datos pertinentes. Posteriormente se dividieron en tres grupos: Grupo A: pacientes menores de 25 años; Grupo B: pacientes entre 25 – 45 años (control); Grupo C: pacientes mayores de 45 años. Una vez divididas, se evaluaron en forma comparativa la epidemiología, la clínica, el tratamiento y la evolución postratamiento.

Se calcularon la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes de las variables continuas entre grupos se basaron en la prueba no paramétrica W de Wilcoxon; en el caso de las variables nominales, se empleó la prueba Chi-cuadrado de tendencias múltiples. Las comparaciones entre pares se realizó usando la prueba Chi-cuadrado de Dunnett. Se consideró un valor significativo de contraste si  $P < 0,05$ . Todos los datos se analizaron con JMP-SAS 8.

## RESULTADOS

En el período 2005 a 2009 fueron evaluadas 17 000 pacientes en el Servicio de Ginecología de la Maternidad “Concepción Palacios” de las cuales se identificaron trescientas noventa y cinco historias con diagnóstico histológico de NIC II – III, para una frecuencia de 1 NIC II-III por cada 43 pacientes asistidas, lo que representa un 2,32 % de todos los diagnósticos. En el Cuadro 1 se puede observar que 82 de ellas tenían menos de 25 años (20,7 %), 256 entre 25 y 45 años (64,8 %) y 57 más de 45 años (14,4 %). Una vez calculada la frecuencia, se excluyeron 61 pacientes cuyas historias no fueron localizadas.

Para el análisis de los grupos se incluyeron trescientas treinta y cuatro historias que cumplieron con los criterios establecidos, quedando conformadas así: grupo A: 71 pacientes (21,3 %); grupo B: 222 pacientes (66,5 %) y grupo C: 41 pacientes (12,3 %).

El 23,1 % de los casos (77 pacientes) tenían NIC II (25 pacientes, 32,5 % estaban en el grupo A, 46 mujeres, 59,7 %, en el Grupo B y 6 casos, 7,8 % en el Grupo C). El 76,9 % del total (257 pacientes) presentaban diagnóstico histológico de NIC III (46 pacientes, 17,9 %, 176 mujeres, 68,5 % y 35 casos, 13,6 %, distribuidas en cada grupo, respectivamente). Las diferencias entre los grupos de edad no fueron significativas.

En el Cuadro 2 se presentan las características según

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Cuadro 1

Distribución de pacientes en grupos según la edad

Grupos de edad (años)	n	%	Media y DS	Rango
Grupo A: < 25	82	20,7	21,1 ± 2,2	16-24
Grupo B: 25 - 45	256	64,8	33,3 ± 5,3	25-45
Grupo C: > 45	57	14,4	51,2 ± 6,5	46-79

cada grupo. Destacaron de forma estadísticamente significativa (P = 0,001) el inicio de las relaciones sexuales, la edad del primer embarazo, el número de gestaciones previas y el índice de masa corporal.

Se observó una diferencia en el IMC, el cual fue directamente proporcional a la edad, es decir, las pacientes pertenecientes al grupo C tenían un IMC más elevado.

Un 29,6 % (21 pacientes) del grupo A, 17,6 % (39 mujeres) del grupo B y 4,9 % (2 casos) en el grupo C tenían alguna forma de inmunosupresión. Existe un alto porcentaje de fumadoras (43,9 %) en el grupo de mujeres mayores de 45 años. Estas son diferencias estadísticamente significativas (P< 0,05). A medida que aumenta la edad se eleva significativamente (P= 0,026) el número de años fumando (5 ± 2,7 años, 11 ± 8,2 años y 16 ± 17 años respectivamente) y también la cantidad de cigarrillos diarios (P= 0,015) (9 ± 6,7 años, 11 ± 8,8 años y 15 ± 11,1 años).

Hubo 41 pacientes embarazadas al momento del

diagnóstico (12,3 % del total de casos evaluados). El porcentaje de embarazadas en el grupo A fue de 18,3 %, y en el grupo B fue de 12,6 %; no hubo embarazadas en el grupo C. En las 21 pacientes inmunosuprimidas de menos de 25 años, hubo 61,9 % de embarazos (13 casos), 2 pacientes VIH positivas (9,5 %) y 6 pacientes desnutridas (28,6 % del grupo). En las 39 pacientes inmunosuprimidas de 25-45 años el porcentaje de embarazo fue 71,8 % (28 pacientes), hubo 4 VIH positivas (10,3 %), 8 con desnutrición (20,5 %) y 1 (2,6 %) con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Una paciente embarazada era, además, VIH positiva. Las diferencias entre los grupos solo fueron significativas en relación a la presencia de embarazo (P= 0,023).

En relación con la distribución según los resultados de la citología (Cuadro 3), existió un predominio significativo de alteración de las células epiteliales en los 3 grupos, sin embargo, la diferencia entre ellos no fue significativa (P = 0,059). Dentro de las anomalías de las células epiteliales predominó la categoría de LIE de alto grado en todas las edades, pero no se vieron diferencias en el tipo de alteración encontrada entre los grupos, como se aprecia en el Cuadro 4.

Un 60,6 % de colposcopias eran insatisfactorias en el grupo A, 61,3 %, en el grupo B y 75,6 % en el grupo C; estas diferencias no fueron significativas. No se observó diferencia en el tipo de cambio colposcópico, predominando los cambios mayores en los tres grupos, 67,6 %, 60,4 %, 61 % respectivamente (Cuadro 5). No existió diferencia estadísticamente significativa en

Cuadro 2

Características epidemiológicas según los grupos etarios

Variables	A	B	C	P	Diferencias
	< 25 años n = 71	25-45 años n = 222	> 45 años n = 41		
Edad primera relación sexual*	15,5 ± 2,0	16,9 ± 2,6	17,8 ± 3,0	0,001	1-2; 1-3
Número parejas sexuales**	3 (1-6)	2 (1-12)	2 (1-7)	0,548	-
Edad de primer embarazo**	15 (13-23)	19 (10-34)	20 (10-26)	0,001	1-2; 1-3
Gestaciones previas**	1 (0-7)	2 (0-10)	4 (0-11)	0,001	Todos
IMC*	24,3 ± 6	27,03±5,9	29,3 ± 5,3	0,001	Todos
Tabaco ***	31	35,6	43,9	0,001	1-3; 2- 3
ACO ***	47,9	54,1	48,8	0,745	-
Inmunosupresión***	29,6	17,6	4,9	0,002	Todos

\* X ± DS

\*\* X (mínimo-máximo)

\*\*\* Porcentaje

Cuadro 3

Distribución porcentual de los grupos según los hallazgos en la citología

Citología	A	B	C	P
	< 25 años n = 71	25-45 años n = 222	> 45 años n = 41	
Normal	21,2	10	14,6	0,092
Anormalidades de las células epiteliales	77,5	87,7	80,5	0,059
No reportado	1,4	2,3	4,9	0,129

Cuadro 4

Distribución porcentual de los grupos según el tipo de anomalía de las células epiteliales

Citología	A	B	C	P
	< 25 años n = 55	25-45 años n = 194	> 45 años n = 33	
ASCUS	9,09	5,7	6,06	0,326
LIE bajo grado	23,64	16,9	21,21	0,443
LIE alto grado	67,27	76,4	72,72	0,370
Sospecha de cáncer	-	1,03	-	

Cuadro 5

Distribución porcentual de los grupos según los hallazgos colposcópicos

Hallazgos colposcópicos	A	B	C	P
	< 25 años n = 71	25-45 años n = 222	> 45 años n = 41	
Normal	-	13,5	12,2	-
Cambio menor	16,9	15,3	12,2	0,269
Cambio mayor	67,6	60,4	61	0,489
Cambio menor y mayor	14,1	8,6	12,2	0,398
No reportado	1,4	2,3	2,4	0,604

cuanto al tipo de cambio mayor o menor observado (Cuadros 6 y 7).

Respecto a la localización de las lesiones colposcópicas, en el grupo de pacientes menores de 25 años hubo 63,4 % de lesiones de exocérvix

Cuadro 6

Distribución porcentual de los grupos según el tipo de cambio menor

Tipo de cambio menor	A	B	C	P
	< 25 años n = 22	25-45 años n = 53	> 45 años n = 10	
Acetoblanco fino	77,3	64,2	60	0,643
Punteado regular	9,05	3,8	10	0,709
Mosaico regular	-	13,2	20	0,261
Complejo colposcópico	9,05	9,4	-	n/a
No reportado	4,6	9,4	10	0,099

Cuadro 7

Distribución porcentual de los grupos según el tipo de cambio mayor

Tipo de cambio mayor	A	B	C	P
	< 25 años n = 58	25-45 años n = 153	> 45 años n = 30	
Acetoblanco grueso	43,1	47,1	56,7	0,774
Punteado irregular	3,45	5,23	3,33	0,655
Mosaico irregular	10,3	5,23	3,33	0,441
ZIN *	12,1	15,03	10	0,365
O. G. E **	6,9	7,8	3,3	0,711
Complejo colposcópico	20,7	16,34	13,3	0,723
No reportado	3,45	3,27	10	0,115

\* Zona Iodo negativa

\*\* Orificios glandulares engrosados

(45 casos), 2,8 % de pacientes con lesión exclusiva de endocérvix (2 casos) y 32,4 % con lesiones en ambas regiones (23 casos). En 1,4 % del grupo no se reportó la ubicación. En las pacientes entre 25-45 años el porcentaje de lesión de exocérvix fue de 44,1 % (98 pacientes), en endocérvix fue de 17,6 % (39 pacientes) y en ambas localizaciones fue de 37,4 % (83 pacientes), con 0,9 de casos no reportados. En las mayores de 45 años, 34,2 % tenían lesión en exocérvix (14 mujeres), 14,7 solo en endocérvix (6 mujeres) y 43,9 en ambas localizaciones 18 mujeres), con 7,2 % no especificado. El bajo número de casos de lesión exclusiva de endocérvix en el Grupo A fue estadísticamente significativo (P= 0,035).

Con respecto al tratamiento, en el Cuadro 8 se observa que no hubo diferencias significativas en la modalidad terapéutica utilizada en cada grupo de edad. Predominó la conización con asa en todos los grupos (80,3 %, 78,4 %, y 73,2 % en cada grupo, P=0,719).

## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Se practicó una histerectomía en el grupo B y tres en el grupo C, una de ellas por dificultades técnicas, por cono previo. Los bordes del cono no fueron reportados en un elevado porcentaje de pacientes (70,18 %, 76,2 % y 65,6 % en los grupos A, B y C respectivamente,  $P=0,449$ ). Los bordes fueron positivos en 15 m 78 % de las mujeres del grupo A, 12,7 % de las del grupo B y 12,5 % del grupo C ( $P=0,259$ ).

En el Cuadro 9 se observa que no hubo diferencias significativas en las tasas de curación, persistencia o recidiva. Destaca que en alrededor de 30 %, el control postratamiento fue irregular.

Cuadro 8

Distribución porcentual de los grupos según el tratamiento utilizado

Tratamiento	A	B	C	P
	< 25 años n = 71	25-45 años n = 222	> 45 años n = 41	
Cono en frío	-	6,8	4,9	0,318
Cono con asa	80,3	78,4	73,2	0,719
Control cito-colposcópico	8,5	2,3	2,4	0,366
Histerectomía	-	0,5	7,3	0,441
No reportado	11,3	12,2	12,2	0,887

Cuadro 9

Distribución porcentual de los grupos según la evolución

Evolución	A	B	C	P
	< 25 años n = 71	25-45 años n = 222	> 45 años n = 41	
Curación*	27(38)	96(43,2)	14(34,15)	0,350
Persistencia*	14(19,7)	44(19,8)	12(29,3)	0,480
Recidiva*	6(8,45)	16(7,2)	3(7,31)	0,620
Control irregular*	24(33,8)	66(29,73)	12(29,3)	0,705

\* N (porcentaje)

En las 14 pacientes menores de 25 años que presentaron persistencia de la enfermedad, predominó la neoplasia intraepitelial de bajo grado (85,7 %), hubo un 14,3 % de NIC II-III. ( $P=0,022$ ). En los otros dos grupos predominaron las de alto grado ( $P=0,014$ ): 68 % para el Grupo B (n = 44) y 74,9 % en el grupo C (n = 12). En relación al tratamiento realizado

en las pacientes en quienes hubo persistencia, en el grupo A predominó el control citocolposcópico ( $P=0,026$ ). El resto de las modalidades terapéuticas se distribuyó uniformemente entre los grupos. Se hicieron 8 histerectomías en el grupo B y 3 en el grupo C, todas por limitaciones técnicas por cono anterior (Cuadro 10).

Cuadro 10

Distribución porcentual de los grupos según el tratamiento de la persistencia

Tratamiento de persistencia	A	B	C	P	Diferencias
	< 25 años n = 14	25-45 años n = 44	> 45 años n = 12		
Cono con asa	21,42	38	25	0,115	-
Cono frío	-	12	16,6	0,362	-
Control cito-colposcópico	71,42	22	25	0,026	1-2; 1-3
Histerectomía	-	14	25	0,230	-
Control irregular	7,14	14	8,3	0,229	-

En relación con el tipo de recidiva, el predominio fue de NIC de alto grado: 4 de las 6 pacientes del grupo A, 11 de las 16 del grupo B y 2 de las 3 del grupo C. (66,7 % 68,8 % y 66,7 % en cada grupo,  $P=0,909$ ) Hubo 33,3 %, 31,3 % y 33,3 % de pacientes con NIC I en cada grupo ( $P=0,786$ ).

De las 6 pacientes menores de 25 años con recidivas, a dos se les realizó cono con asa y a 2 control citocolposcópico, todas permanecen asintomáticas. Dos pacientes no acudieron más a la consulta. Entre las 16 pacientes del grupo B, 5 recibieron tratamiento escisional (cono con asa o en frío), 5 control citocolposcópico y a 2 se les practicó histerectomía. Estas 12 pacientes permanecen sin signos de NIC. Las 4 restantes no asistieron nuevamente a la consulta. Entre las 3 pacientes mayores de 45 años que presentaron recidivas, a dos se les practicó histerectomía y la tercera permanece con controles citocolposcópicos. Todas se encontraban libres de enfermedad para el momento en el que se realizó esta revisión.

## DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es la segunda malignidad más frecuente en las mujeres en todo

el mundo y se mantiene como la principal causa de muerte relacionada con cáncer en las mujeres de países en desarrollo (46). En los países desarrollados, el cáncer cervical es relativamente poco frecuente, y su incidencia se ha reducido en las últimas décadas. El cambio epidemiológico en estos países se ha atribuido a la aplicación masiva de la citología como método de pesquisa.

El programa de pesquisa de cáncer de cuello uterino se fundamenta en varios hechos conocidos: en primer lugar es una enfermedad prevenible, que se caracteriza por una larga historia natural. Las lesiones precancerosas gradualmente progresan por etapas claramente definidas (NIC I, NIC II NIC III), antes de desarrollarse la enfermedad invasiva, aunque, no todas las lesiones progresan y muchas de ellas regresan. El cáncer se desarrolla típicamente a partir de una lesión premaligna o intraepitelial presente en la zona de transformación; este cambio ocurre lentamente, a lo largo de años, aunque la duración del proceso puede variar ampliamente. Se ha señalado que pacientes con carcinoma *in situ* no tratadas, progresan a carcinoma invasor en un 30 % en los primeros 10 años de seguimiento, y en alrededor de 80 % en los 30 años después del diagnóstico. También se ha descrito que puede regresar hasta en un 25 % en tres años (47,48). Esta lenta progresión desde una lesión intraepitelial hasta una enfermedad invasiva que se mide en años, o quizá en décadas, provee la oportunidad de que la pesquisa sea altamente efectiva para detectar el proceso en etapa preinvasiva lo que permite la aplicación precoz de tratamiento y la cura definitiva (48).

En segundo lugar, la infección por el virus de papiloma humano está involucrada en la carcinogénesis cervical, de manera que es reconocido como el agente causal de la enfermedad porque se ha encontrado una fuerte asociación entre la enfermedad y la presencia de VPH (49,50). La mayoría de las mujeres con infección por VPH, sin embargo, nunca desarrollarán cáncer cervical, lo cual hace que la infección sea necesaria, pero no suficiente para desarrollar la enfermedad (48).

En tercer lugar, el claro reconocimiento de factores de riesgo bien establecidos. El inicio temprano de relaciones sexuales, la promiscuidad sexual, la multiparidad, la raza y el bajo nivel socioeconómico son factores de riesgo bien sea en función de su relación con el comportamiento sexual de la mujer y la exposición al virus o por ser cofactores que modifican el riesgo en las mujeres infectadas. El tabaco es un factor de riesgo independiente (47).

De la evaluación de todos estos factores se deduce que el grupo afectado por las NIC II-III son las mujeres entre 25 y 35 años. Lo que guarda íntima relación con la etiología viral y con la historia natural de la enfermedad. El inicio de la actividad sexual ocurre aproximadamente entre los 15 y los 20 años. Ello implica que esta suele ser la edad de adquisición del virus. Entre este momento y el desarrollo de las NIC II-III transcurren aproximadamente 10 años, lo cual explica que la edad más frecuente esté entre 25 y 30 años, y que sea muy raro encontrar este tipo de lesiones después de los 45 años.

En Venezuela, en la práctica diaria, sorprende ver mujeres cada vez más jóvenes con esta patología, incluso con lesiones invasivas y hasta con estadios avanzados de la enfermedad.

En este estudio se encontró que entre los 25 y 45 años ocurre el mayor pico de incidencia de la enfermedad, lo que concuerda con lo publicado anteriormente (5). Sin embargo, también se encontró un 21,3 % de NIC II-III en pacientes menores de 25 años y 12,2 % en pacientes mayores de 45 años. Esto difiere con el trabajo de Espinosa y col. (29) quienes reportaron apenas una frecuencia de 2,3 % en edades muy tempranas y 4,7 % en pacientes de edad avanzada.

Si bien las pacientes de esta serie son todas de alto riesgo para la infección por VPH y para el desarrollo de cáncer de cuello uterino, evaluar las diferencias entre los factores epidemiológicos observados entre el primer grupo y el grupo control, 25 a 45 años, puede ser de ayuda para establecer las razones por las cuales el diagnóstico se establece en edades tan tempranas. Es por ello que se analizaron los siguientes elementos:

El inicio de la actividad sexual fue significativamente más precoz (15,5 años) en las pacientes jóvenes, lo cual produjo una exposición más temprana del cuello uterino al contacto con el virus. Además se observa como a medida que se retrasa el inicio de la actividad sexual, aumenta la edad en la que se establece el diagnóstico. Es así que en las pacientes cuyo diagnóstico se hizo después de los 45 años, el inicio de la actividad sexual fue a los 17,8 años. Mucho se ha discutido sobre la inmadurez de la zona de transformación en esta edad, lo que la hace más susceptible a los cambios citopáticos inducidos por el virus. En Venezuela, la actividad sexual se suele iniciar alrededor de 14-17 años (28). Similares hallazgos reportan otros estudios internacionales, observándose que en la actualidad los adolescentes inician la actividad sexual a edades más tempranas, llegando a reportarse edades incluso de 7-11 años (28,33).

Adicionalmente, en las pacientes menores de 25 años se encontró un primer embarazo más temprano, lo cual guarda relación con lo señalado por Muñoz y col. (37) quienes relacionan la paridad con la infección de VPH.

Esta variable, así como el número de gestaciones, son importantes desde varios puntos de vista. En primer lugar, embarazos más precoces y un elevado número de gestaciones implica no solo coitos más tempranos sino también mayor actividad sexual no protegida, y por ende, mayor exposición al agente causal. En segundo lugar, el embarazo se constituye en un factor de inmunosupresión, que favorece la cadena de eventos que llevan finalmente al desarrollo de las lesiones de alto grado. La inmunosupresión resultó ser un factor importante para las pacientes más jóvenes, siendo la principal causa de esta el embarazo, lo cual ya anteriormente se ha asociado a la aparición de la enfermedad (2,23). Además, algunos autores han descrito al embarazo como un importante factor de riesgo, debido no solo a la inmunosupresión relativa, sino también a los cambios hormonales, nutricionales, y a los microtraumas cervicales que se producen con cada embarazo (23,35). En este trabajo se encontraron diferencias significativas en la edad del primer embarazo, 15 años para las pacientes menores de 25 años, 19 años para las pacientes entre 25 y 45 años, y 20 para las mayores de 45 años. Además, se observó que el grupo de mayor edad tuvo un mayor número de gestaciones previas. Más de 12 % de las pacientes estaban embarazadas al momento del diagnóstico. Este porcentaje fue superior en las pacientes más jóvenes (18,3 % en el grupo A, 12,6 % en el grupo B y ningún caso en el grupo C) como era de esperarse. La frecuencia de embarazos asociados a NIC II-III según la literatura consultada es de un caso de NIC III por cada 770 embarazos (51).

Entre otros elementos generadores de inmunosupresión, se cuentan a la infección por VIH, la desnutrición, y otras patologías médicas tales como diabetes y colagenopatías, así como el uso de esteroides u otros fármacos inductores de supresión inmunológica. Estos factores no jugaron un papel importante entre las pacientes de la presente serie.

También se encontró que las pacientes con un mayor IMC presentaron la enfermedad más tardíamente. En relación a la nutrición, se ha señalado que los antioxidantes, el folato, la vitamina B6, B12 y la metionina, provenientes de la dieta, juegan un papel importante en el retardo de la aparición de la enfermedad, independientemente del IMC (40,43).

Se analizó también la relación entre el tabaquismo

y la edad al momento del diagnóstico. En el grupo de pacientes menores de 25 años, 31 % eran fumadoras, porcentaje similar al de las mujeres de 25 a 45 años. Sin embargo, las mayores de 45 años refirieron fumar en un 43,9 %, porcentaje significativamente más alto. Este grupo de pacientes fumaba mayor cantidad de cigarrillos y durante más años, lo que se ha vinculado como un factor independiente y de efecto acumulativo con la aparición de la patología cervical, hecho ya antes descrito por múltiples publicaciones, tales como la de Hildesheim y col. (41) y Castellsague y col. (42).

Cuando se analizan factores de riesgo para cáncer cervical es indispensable hablar sobre la contracepción. Al comparar el uso de anticonceptivos orales (ACO) contra los métodos de barreras, se ha observado que estos últimos brindan cierta protección contra el cáncer de cérvix por reducir la exposición a agentes infecciosos, esto es más evidente en la combinación de diafragma y crema espermicida, esta última constituida por agentes con acción antiviral (51). Es probable que en esta serie haya existido un subregistro en relación al uso de métodos de barrera, hecho que se puede deber a que muchas mujeres consideran erróneamente al preservativo como un método empleado por sus parejas y no por ellas mismas.

Estudios a largo plazo revelan que el uso de ACO por más de 5 años se asocia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino en mujeres con VPH. Además se ha señalado que tras un diagnóstico de displasia la progresión a carcinoma *in situ* es más rápida (51). El uso de anticonceptivos orales no se relacionó con la aparición de la enfermedad a una determinada edad, porque fue similar la frecuencia entre los grupos. Sin embargo, en todos los grupos estuvo presente en alrededor de la mitad de los casos, y durante aproximadamente 5 años o más, lo cual se relaciona con los reportes previos (38,39).

Con respecto al comportamiento de la lesión, y a los métodos empleados para el diagnóstico, el comportamiento fue similar en todos los grupos, lo cual expresa que la enfermedad en sí misma es una sola. Sin embargo, es necesario hacer algunos comentarios.

La citología puso en evidencia más del 75 % de las lesiones, independientemente del grupo de edad. Este es un hallazgo relevante por cuanto la sensibilidad de la citología ha sido reportada en forma consistente como muy baja. De hecho, aunque consideramos la citología como el mejor método de pesquisa del que disponemos, las tasas de falsos negativos descritos en la literatura oscilan entre 50 % y 80 %

(52), lo cual significa que de cada 10 pacientes con lesiones, entre 5 a 8 de ellas están recibiendo un reporte citológico de normalidad. Esta situación no parece mejorar por el hecho de repetir la citología a intervalos más cortos de un año (52). En esta serie la falla diagnóstica estuvo entre 10 % y 21 % según el grupo etario, estadísticamente similar para los tres grupos. La distribución de las anomalías de células epiteliales (ASCUS, LIE de bajo grado y LIE de alto grado) resultó independiente de la edad.

Las mujeres entre 20 y 24 años de edad son aquellas que con mayor frecuencia presentan anomalías en la citología, lo cual conduce a más pruebas y tratamientos. Proveer la citología a estas mujeres puede mejorar el balance de riesgos y beneficios de este procedimiento (48). Estos conceptos son particularmente válidos para aquellas con cambios sugestivos de lesiones de bajo grado. La incidencia de infección por VPH de alto riesgo oncogénico cae después de los 20 a 24 años y la incidencia de virus de bajo riesgo alcanza una meseta entre los 30 y 39 años (53).

El plan nacional de salud actual dirigido a la prevención, pesquisa, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de cuello uterino y sus lesiones preinvasoras, incluye a las pacientes entre los 25 años y 64 años (54). Esta situación genera gran preocupación, por cuanto, como se ha demostrado en esta serie, en nuestro medio, 20 % de las lesiones de alto grado se diagnostican por debajo de los 25 años.

Las mujeres jóvenes son especialmente susceptibles a la infección por VPH. Ellas son sexualmente más activas, tienen un mayor número de parejas y tienen menos probabilidad de haber desarrollado inmunidad al VPH que las mujeres mayores. Sin embargo, se ha señalado que la mayoría de las lesiones en mujeres jóvenes regresan en el transcurso de los tres años siguientes al diagnóstico. También se ha descrito que el inicio muy precoz del programa de pesquisa puede aumentar la ansiedad, morbilidad y costos de un incrementado número de procedimientos de seguimiento, la mayoría de ellos innecesarios. De allí que la Sociedad Americana de Cáncer (ACS), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y los Servicios Preventivos Americanos de la Fuerza Armada (USPSTF) recomiendan que el programa de pesquisa se inicie 3 años después del inicio de la actividad sexual, pero nunca más tarde de los 21 años (55). En esta investigación, la edad promedio de diagnóstico en el grupo de menores de 25 años fue  $21,1 \pm 2,2$  años, con un mínimo de 16 y un máximo de 24. Según estos resultados, los criterios de estas tres entidades serían válidos también

en nuestro medio.

La USPSTF también señala que la pesquisa debe descontinuarse a los 65 años aunque para la ACS la edad de discontinuación debe ser a los 70 años si hay tres o más citologías negativas y ninguna prueba anormal en los 10 años anteriores (55). En esta serie se observó que la edad máxima de diagnóstico fue de 79 años, lo que se ajusta bien a los criterios establecidos por las entidades descritas previamente.

Si bien la sensibilidad de la citología ha sido la debilidad de la prueba, su elevada especificidad es uno de los puntos más fuertes. Reportes previos han señalado que cuando una citología reporta LIE de alto grado, el riesgo de enfermedad cervical es elevado. Un examen colposcópico en esos casos identifica NIC II o más en 53 % a 66 % de los casos, y cuando se realiza una escisión electroquirúrgica se puede detectar por lo menos un NIC II en 84 % a 97 % de los casos. Aproximadamente 2 % de las pacientes con citología sugestiva de LIE de alto grado tienen cáncer invasor (56). Los hallazgos de este estudio se relacionan bien con estos reportes.

Al hacer la colposcopia predominó el hallazgo de colposcopia insatisfactoria en todos los grupos, y se obtuvo un porcentaje de colposcopia satisfactoria de alrededor del 30 %, independiente de la edad. La colposcopia satisfactoria es definida como aquella en la cual la zona de transformación y los cambios colposcópicos son completamente visibles (52). Tal como se esperaba, el porcentaje fue menor en las pacientes mayores de 45 años. Debido a los cambios hormonales propios de la menopausia, la unión escamocolumnar suele introducirse al canal lo cual dificulta la completa visualización de la zona de transformación, sin embargo, el porcentaje no resultó estadísticamente significativo, debido a que el grupo es heterogéneo y no todas eran posmenopáusicas.

En cuanto a las características de la lesión, predominaron los cambios mayores. Hubo un grupo pequeño de pacientes en quienes la colposcopia fue reportada como normal, probablemente en relación con lesiones exclusivas del canal, de hecho, destacamos casi un 15 % de lesiones de endocérnix con el exocérnix sano en las pacientes del grupo C, quienes con mayor frecuencia tenían colposcopia no satisfactoria, como se señaló anteriormente. Las pacientes más jóvenes, presentaron un significativamente más bajo número de lesiones de canal con exocérnix normal. Interesa resaltar más del 30 % de asociación entre lesiones de exo y endocérnix para todos los grupos, lo que destaca la importancia de la evaluación del endocérnix en todas las pacientes con cambios colposcópicos o

anormalidades citológicas.

El cono con asa o, menos frecuentemente, en frío, fueron los tratamientos aplicados con mayor frecuencia.

Según la Guía de Consenso para el Manejo de Mujeres con Neoplasia Intraepitelial o Adenocarcinoma *in situ*, patrocinada por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical en el año 2006 (57), tanto la escisión como los procedimientos ablativos son aceptables en pacientes con NIC II y NIC III con colposcopia satisfactoria (nivel de evidencia AI), pero se recomienda el procedimiento escisional si la colposcopia es insatisfactoria o si la lesión es recurrente. La observación y control con citología y colposcopia, así como la histerectomía son inaceptables como tratamiento primario para el NIC II y el NIC III, excepto en circunstancias especiales.

Las circunstancias especiales se refieren particularmente a dos grupos poblacionales, las pacientes adolescentes y mujeres jóvenes y las embarazadas. Para las adolescentes y mujeres jóvenes con lesiones de alto grado, sin ninguna otra especificación, tanto el tratamiento como la observación por 24 meses usando colposcopia y citología a intervalos de 6 meses, son conductas consideradas aceptables, siempre que la colposcopia sea satisfactoria (nivel de evidencia B III). En esos casos, si el diagnóstico es NIC II la observación es preferible, pero el tratamiento es una opción aceptable. Si el diagnóstico histológico es NIC III, o la colposcopia es insatisfactoria, el tratamiento es lo recomendable (B III). En el caso de decidirse por el seguimiento, si empeora la apariencia colposcópica de la lesión o la citología persiste como de alto grado por más de un año, se recomienda repetir la biopsia. Se recomienda tratamiento si el NIC III es identificado subsecuentemente, o si NIC II o III persisten más de 24 meses (57). Esta guía de consenso no considera a las mujeres posmenopáusicas dentro de las poblaciones especiales para el tratamiento de las lesiones de alto grado, por lo que no diferencia la conducta a seguir en este grupo poblacional.

En nuestro medio observamos una conducta más agresiva en el tratamiento de las lesiones de alto grado; en el grupo de las pacientes más jóvenes hay un mayor porcentaje de pacientes sometidas a control citocolposcópico (8,5 %), y hubo dos por ciento de pacientes en los grupos B (6 pacientes) y C (1 paciente) en quienes se siguió esta conducta. En general son mujeres con biopsia de endocérnix negativa, a quienes se les planificó el procedimiento pero en la colposcopia previa no se observaron lesiones, o pacientes quienes

decidieron no someterse al procedimiento.

Las histerectomías realizadas fueron 4 en total, las cuales se hicieron en pacientes de mayor edad, básicamente por imposibilidad técnica para realizar el cono. Según la guía de consenso a la que se ha hecho referencia, la histerectomía puede considerarse aceptable si la realización de un procedimiento escisional repetido no es factible, o en mujeres con lesiones recurrentes de alto grado (57).

En relación con la respuesta al tratamiento, no hubo diferencias entre los grupos. Se destacan dos aspectos importantes: en primer lugar, alrededor de un 20 % de persistencia, es decir, lesiones que aparecen en el primer año de seguimiento. Para las pacientes menores de 25 años, 85,7 % de las lesiones que persistieron lo hicieron como lesiones de bajo grado, porcentaje estadísticamente más alto que para los otros dos grupos, en quienes hubo 68 % y 74,9 % de persistencia en forma de lesiones de alto grado, respectivamente. Como corresponde, las lesiones de bajo grado fueron sometidas a control citocolposcópico, con regresión hasta un 80 % en el período de dos años de seguimiento. Ello puede explicarse por la alta tasa de regresión que se ha descrito para las lesiones de bajo grado (6,7).

En segundo lugar, respecto a las recidivas, el porcentaje fue bajo en todos los grupos y fueron tratadas como corresponde, sin encontrar evidencias de enfermedad en el período de posterior seguimiento. Esto reafirma que el tratamiento de las lesiones preinvasivas es un buen método para prevenir el cáncer cervicouterino.

De todo lo descrito anteriormente, podemos concluir que las lesiones NIC II-III se distribuyeron así: 20,7 % en pacientes menores de 25 años, 64,8 % entre 25 y 45 años, y 14,4 % en mayores de 45 años. Los factores de riesgo más importantes en el grupo de mujeres menores de 25 años fueron el inicio precoz de relaciones sexuales, primer embarazo a edades tempranas, menor número de gestaciones y mayor frecuencia de inmunosupresión. En el grupo de mujeres mayores de 45 años identificamos los siguientes factores de riesgo: una mayor paridad, el consumo de tabaco, y un mayor IMC. Las características clínicas y el tratamiento aplicado fueron similares en todos los grupos de edad. La evolución fue similar, con alrededor de 20 % de persistencia y menos de 10 % de recidivas en todos los grupos. En las pacientes menores de 25 años, la persistencia se expresó predominantemente como lesión de bajo grado.

## REFERENCIAS

1. Diestro M, Serrano M, Gómez F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al VPH. *Oncología*. 2007;30:42-59.
2. León G, Faxas M. Cáncer de cuello uterino: aspectos inmunológicos y genéticos de mayor relevancia. *Rev Cuban Med*. 2004;43. [actualizado: 28/10/2004; citado: 17/01/2010]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v43n1/med08104.pdf>.
3. Calderaro F, Luis Rodrigo, Medina F. Cáncer cervicouterino. *Rev Venez Oncol*. 2004;16:28-33.
4. Anuario de Mortalidad 2008. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Dirección General de Epidemiología. Dirección de Información y Estadísticas de Salud. Venezuela, 2010.
5. Meza I. Tratamiento con electrocauterización de las lesiones premalignas del cérvix. *Colomb Med*. 1995;26:119-124.
6. Hellberg D, Nilsson S, Valentin J. Positive cervical smear with subsequent normal colposcopy and histology--frequency of CIN in a long-term follow-up. *Gynecol Oncol*. 1994;53:148-151.
7. Nasiell K, Roger V, Nasiel M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 1986;67:665-669.
8. Östor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12:186-192.
9. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:252-258.
10. Bosh FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of HPV DNA in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) study group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796-802.
11. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189:12-19.
12. Walboomers JM, Meijer CJ. Do HPV negative cervical carcinomas exist? *J Pathol*. 1997;189:1-3.
13. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman R. Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol*. 1992;79:328-337.
14. Cuzick J, Terry G, HO L, Hollingworth T, Anderson M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 1994;69:167-171.
15. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:958-964.
16. González JL, Glore Y, Gómez G, Montero A. Asociación de Chlamydia trachomatis y virus del papiloma humano como factores predisponentes en la etiopatogenia de la neoplasia intraepitelial cervical. *Obstet Ginecol Mex*. 1995;63:422-426.
17. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-527.
18. De Villiers EM. Human pathogenic papillomavirus types: An update. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994;186:1-12.
19. Feoli-Fonseca JC, Oligny LL, Brochu P, Simard P, Falconi S, Yotov W. Human Papillomavirus (HPV) study of 691 pathological specimens from Quebec by PCR-Direct sequencing approach. *J Med Virol*. 2001;63:284-292.
20. Bosh FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer - burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;31:3-13.
21. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med*. 1998;338:423-428.
22. Suárez C, Mijares A, Castillo L, Briceño J. Tipificación del VPH en cáncer de cuello uterino en la población venezolana. *Rev Venez Oncol*. 2006;18:221-225.
23. Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Lederer J, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: Differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol*. 1994;140:700-710.
24. World Health Organization. Cervical cancer, oral contraceptives and parity. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77:167-168.
25. Olsen AO, Dillner J, Skrondal A, Magnus P. Combined effect of smoking and human papillomavirus type 16 infection in cervical cancerogenesis. *Epidemiology*. 1998;9:346-349.
26. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1604-1613.
27. Burk RD, HO G, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual behavior and partner characteristics are the predominant risk factors for genital human papillomavirus infection in young women. *J Infect Dis*. 1996;174:679-689.
28. García T, Loreto A, Rubio M, Rubio M, Pérez M. Patología de cuello uterino en adolescentes con vida sexual activa. *Arch Venez Pueri Pediatr*. 2005; 68:106-112.
29. Espinosa R, Serrano N, Figueroa M, Ariosa J, Estable E. Estudio y comportamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (nic I) en el Hospital Universitaria América Arias en un período de cinco años. [actualizado: 23/08/2007; citado: 07/02/2010]. Disponible en: <http://www.revistaciencias>.

## NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

- com/publicaciones/EEIZApZpFkZNYWYwly.php.
30. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007;11:201-222. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12:255.
  31. Romero I, Ceballos C, Monterrosa A. Lesiones premalignas y malignas de cérvix en adolescentes y mujeres jóvenes. *Clínica Maternidad Rafael Calvo, Cartagena MedUNAB.* 2009;12:14-18.
  32. Martínez V, Torrientes B. Neoplasia cervical en la mujer climatérica. *Rev Cuban Obstet Gynecol.* 2006;32:12-14.
  33. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer.* 1996;74:488-490.
  34. Sethi S, Muller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al. Serologic response to the E4, E6, and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:360-364.
  35. Bosch FX, Lorincz AT, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-265.
  36. Tamayo L, Valencia M, Escobar S, Pérez L, Villa M, Bedoya A. Tendencia de la infección por el virus papiloma humano (VPH) en usuarias del Servicio de Citología del Laboratorio Docente Asistencial de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia 1993-1998. *Rev Fac Farma.* 2001;42:20-26.
  37. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero H, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359:1093-1101.
  38. Deacon JM, Evans CD, Yule R, Desai M, Binns W, Taylos C, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: A case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer.* 2000;83:1565-1572.
  39. Acladiou 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 (CIN). *Int J Cancer.* 2002;98:435-439.
  40. 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 Epidem Biomarkers Prev.* 2002;11:876-884.
  41. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, et al. HPV co-factors relates to the development of cervical cancer: Results from a population-based study in Costa Rica. *Br J Cancer.* 2001;84:1219-1226.
  42. Castellsague X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: Role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:20-28.
  43. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Koetsawang S, et al. Dietary risk factors for invasive and in situ cervical carcinoma in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control.* 2002;13:691-699.
  44. Dos Santos IS, Beral V. Socioeconomic differences in reproductive behaviour. *IARC Sci Publ.* 1997;138:285-308.
  45. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. International terminology of colposcopy: An updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2003;101:175-177.
  46. García A. Cervical cancer. *eMedicine J Specialties.* [actualizado: 17/08/2009; citado: 04/03/2010]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/253513-overview>.
  47. Saksouk F. Cervix, cancer. *eMedicine J Specialties.* [actualizado: 25/06/2009; citado: 30/04/10]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/402329-overview>.
  48. National Cancer Institute. Cervical Cancer Screening (PDQ®). [actualizado: 30/07/2010; citado: 23/08/2010]. Disponible en <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/healthprofessional>.
  49. Correnti M, Cavazza ME, Bajares M, Bello J, Cerruti R, Acosta H, et al. Detección de virus papiloma humano (VPH) mediante biología molecular en pacientes con neoplasia cervical uterina. *Rev Venez Oncol.* 1997;9:76-83.
  50. Azócar J, Abad SM, Acosta H, Hernández R, Gallegos M, Pifano E, et al. Prevalence of cervical dysplasia and HPV infection according to sexual behavior. *Int J Cancer.* 1990;45:622-625.
  51. 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 IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359:1085-1092.
  52. González Y, Castaño M. Cribado del cáncer de cérvix: ¿la misma frecuencia para mujeres inmigrantes latinoamericanas? *Medifam.* 2001(9):546-552.
  53. Gearhart P, Randall T, Buckley R. Human Papillomavirus. *eMedicine J Specialties.* [actualizado: 08/03/2010; citado: 15/06/2010]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/219110-overview>.
  54. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Prevención y Control del Cáncer Ginecológico. En Norma Oficial para la Atención Integral en Salud Sexual y Reproductiva. Tomo III: Manual de Procedimientos para la Promoción y el Desarrollo en la Salud Sexual y Reproductiva. Caracas, 2003:167-180.
  55. Spitzer M. Screening and management of women and girls with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 Suppl 1):14-18.

56. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:346-355.
57. Wright TC Jr, Massad IS, Dunton Cj, Spitzer M, Wilkinson Ej, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology–sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:340-345.

## AGRADECIMIENTOS

Las autoras expresan su agradecimiento a todo el personal de los servicios de Ginecología, Anatomía Patológica y Radiología y del Departamento de Estadística y Archivo, por su ayuda en la ubicación de las historias y al Licenciado Douglas Angulo por el análisis estadístico.

---

...Viene de página 88

- Para la atención de víctimas de violencia sexual se debe integrar los estándares médicos con los estándares forenses y legales.
- Armonizar los criterios de atención integral de las víctimas entre los sectores salud, forense y judicial.
- Los estándares integrados deben constituir una herramienta de uso regional, la misma que debe ser adaptada para cada país.
- Los estándares regionales deben ser aprobados por las máximas autoridades de los países, Ministerios de Salud, Corte Suprema de Justicia, Policía, Ministerio de Educación, Ministerio de Hacienda o Economía, Asamblea Legislativa o Congreso de la República.
- La implementación de los estándares deberá hacerse en los países mediante sensibilización, capacitación y dotación de recursos.
- Realizar difusión y promoción de los servicios de atención integral puestos en funcionamiento.
- En los servicios implementados, asegurar la logística de compra y abastecimiento de los insumos, (kit de recolección de evidencia y kit de medicamentos).
- Los profesionales asignados a la atención de víctimas deberán contar con soporte para su autocuidado, a fin de evitar el *burn out* o agotamiento.
- Se recomienda que cada país, dentro de su propia legislación, haga hincapié en la agilización de la investigación de cada caso por parte del Ministerio Público, a fin de esclarecer prontamente el hecho violento.
- Suscribir convenios interinstitucionales que faciliten y comprometan el cumplimiento de las acciones a favor de la atención integral de víctimas de violencia sexual. No dudar para solicitar la cooperación Sur-Sur.
- Cada país hará el monitoreo de las actividades programadas para la implementación de servicios de atención integral a víctimas.
- Para hacer el monitoreo de actividades deberá contarse con comités o comisiones interinstitucionales de nivel nacional, departamental y local (municipal).
- Las comisiones o comités de monitoreo deben contar con un reglamento, manual de organización y funciones y herramientas de monitoreo y supervisión.
- Las comisiones o comités de monitoreo deberán ser conformadas por representantes del sector salud, educación, justicia, gobernación o interior, Ministerio Público-Instituto de Medicina Legal, procuradorías, colegios profesionales y sociedades científicas involucradas.
- El sistema de monitoreo deberá contar con indicadores trazadores.
- Establecer las redes de referencia y alianzas, con ONGs que brindan acompañamiento y asesoría legal.
- Hacer mapeo de casas de abrigo para las víctimas que necesiten resguardo y ayuda.
- Conformación de alianzas o convenios de trabajo en equipo entre el Ministerio de Salud y Ministerio Público.