

# Factores Predictivos en el diagnóstico y la evolución de las Neoplasias Cervicales Interpiliales (CIN)

Honorio Ruiz Santiago

## Tesis de Doctorado

**Facultad:** Medicina

**Directora:** Dr. Fernando Hernández Torres

1997

**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES  
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA  
UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**FACTORES PREDICTIVOS EN EL DIAGNÓSTICO  
Y LA EVOLUCIÓN DE LAS NEOPLASIAS  
CERVICALES INTRAEPITELIALES (CIN)**

-----  
**TESIS DOCTORAL**

**GRANADA**

**1997**

**HONORIO RUIZ SANTIAGO**

Quiero expresar mi agradecimiento :

En primer lugar al Dr. Fernando Hernandez Torres, mi maestro y amigo, por su dirección, disponibilidad y apoyo necesarios para la realización del presente trabajo.

Al Profesor Alfonso Herruzo Nalda, por su orientación y asesoramiento.

Al Profesor Tomás Segura Sanchez, por su amable disponibilidad en todo momento.

A M<sup>a</sup> del Mar Rodríguez Del Aguila, matemática y estadística de la Unidad de Investigación del Hospital Virgen de las Nieves, por la supervisión y asesoramiento en el tratamiento estadístico de los resultados.

Por último y muy especialmente al personal (Matronas, Auxiliares y Secretaria) de la Consulta de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cancer Genital Femenino del Hospital Virgen de las Nieves, por su amabilidad, paciencia, colaboración y ayuda, indispensables para la terminación de este trabajo.



A mi mujer Emilia y a mis  
hijos Alvaro y Miguel, por el tiempo  
que no les he dedicado

# INDICE

## (I). INTRODUCCIÓN

### (I)- 1. CONCEPTO, HISTORIA Y FRECUENCIA DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL(CIN)

<u>1.1: Historia</u> .....	8
<u>1.2: Concepto</u> .....	9
<u>1.3 :Frecuencia</u> .....	12

### (I)- 2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL CERVIX: LA ZONA DE TRANS FORMACIÓN

<u>2.1.Anatomía</u> .....	14
<u>2.2. Histología</u>	
<u>.a: Exocervix:epitelio escamoso</u> .....	16
<u>.b: Endocervix: epitelio cilíndrico</u> .....	17
<u>.c: Modificaciones cíclicas epitelio cervical</u> .....	18
<u>.d: Zona de Transición exo-endocervix: Metaplasia Patogenia de la metaplasia</u> .....	19

### (I)- 3. ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS DE LA CIN

<u>-3.1.Historia Natural. Origen y Progresión de la CIN</u> .....	24
<u>1:a.Origen de la CIN. Tiempo de Latencia</u> .....	26
<u>1:b. Progresión de la CIN</u> .....	26
<u>-3.2.Etiología y Patogenia de la CIN : HPV y Cofactores</u> .....	29
<u>.2.a- Factores Etiológicos actualmente en consideración en el desarrollo de la CIN</u>	
<u>. 1 : Paridad</u> .....	30
<u>. 2 : Raza</u> .....	31
<u>. 3 : Nivel Socioeconómico</u> .....	32
<u>. 4 : Conducta sexual</u> .....	32
<u>. 5 : Tabaco</u> .....	33
<u>. 6 : Hormonas esteroideas: Contraceptivos Orales</u> .....	36
<u>. 7 : Factores Genéticos</u> .....	39
<u>. 8 : Antecedentes de lesiones premalignas</u> .....	39
<u>. 9 : Varon de riesgo elevado</u> .....	39
<u>.10 : Otros factores etiologicos</u> .....	40
<u>.11 : Virus: CMV; Retrovirus; HSV; HPV</u> .....	42
<u>.2.b- Patogenia de la CIN: HPV y Cofactores</u>	
<u>-1: Patogenia de la CIN: HPV</u> .....	49

-2: Cofactores: Inmunológicos;Tabaco; Hormonas: Nutricionales y Antioxi dan tes.....	53
<b>(I)- 4. DIAGNÓSTICO DE LA CIN Y DE LA INFECCIÓN POR HPV.</b> <b>PROCEDIMIENTOS Y CLASIFICACIÓN: CITOLOGIA, COLPOSCOPIA, BIOPSIA,</b> <b>OTROS MEDIOS.</b>	
-4 .1. <b>Citología</b> : Diagnóstico, Clasificación.....	58
1-a.-Características citológicas de la CIN.Discariosis.....	59
1-b.-Criterios citológicos de Malignidad.....	60
1-c.-Clasificación citológica de las CIN.....	64
1-d.-Técnica citológica.....	67
-4.2 <b>Colposcopia</b> : Diagnóstico, Clasificación	
2-a.-Historia y desarrollo de la colposcopia.....	68
2-b.-Clasificación colposcópica.....	70
2-c.-Indicaciones y Técnica.....	75
-4.3 <b>Biopsia</b> : Exocervix y Endocervix	
3-a.-Anatomía patológica y clasificación histopatológica de la CIN y el Carcinoma in situ.....	76
3-b.-Técnica de la Biopsia.....	81
-4.4 <b>Otros medios</b> diagnósticos: Especuloscopia, Colpofotografía, Cervicografía .....	83
-4.5 Diagnóstico de la <b>infección por HPV</b> .....	84
<b>(I)- 5. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA CIN. SCREENING CITOLÓGICO.</b> <b>VALIDEZ Y ERRORES DEL DIAGNÓSTICO.</b>	
-5.1- Diagnóstico Precoz de la CIN.....	89
-5.2- Validez y Errores del diagnóstico citológico.....	93
-5 .3- Nuevos Protocolos Diagnósticos en las lesiones de Bajo y Alto grado (SEGO, 1996).....	95
<b>(I)- 6. TRATAMIENTO DE LA CIN Y DE LA INFECCIÓN HPV</b>	
-6.1-Tratamiento de la CIN .....	96
-6.2-Tratamiento de la CIN asociada a infección por HPV.....	101
<b>(II). OBJETIVOS.</b>	
-1- Planteamiento del Problema.....	102
-2- Objetivos propuestos.....	105
<b>(III). MATERIAL, POBLACIÓN Y MÉTODOS</b>	
-1. Material: Población.....	107
-2. Métodos diagnósticos : Técnicas	
2-1. Citología cervicovaginal.....	109

<u>2-2. Colposcopia: metódica del examen colposcópico</u> .....	110
<u>2-3. Histología: Biopsia / LE; Conización; Histerectomía</u> .....	111
<u>-3. Diagnóstico en base al método: Clasificaciones</u>	
<u>3-1. Citología</u> .....	112
<u>3-2. Colposcopia</u> .....	113
<u>3-3. Histología</u> .....	114
<u>-4. Protocolo Diagnóstico y Terapéutico</u>	
<u>4-1.-Método de Screening: Citología</u> .....	114
<u>4-2.-Frecuencia del screening</u> .....	114
<u>4-3.-Protocolos Diagnósticos en función del hallazgo citológico     y en mujeres con riesgo citológico elevado</u> .....	115
<u>4-4- Protocolo Terapéutico</u> .....	118
<u>-5. Protocolo de Seguimiento</u> .....	119
<u>-6. Análisis y definición de las Variables recogidas</u> .....	119
<u>-7. Recogida de datos: Hoja de recogida</u> .....	123
<u>-8. Análisis Estadístico</u> .....	128
<u>-9. Método bibliográfico</u> .....	130

#### **(IV). RESULTADOS**

<u>-1.- Incidencia y Grados de la CIN: Estudio Descriptivo</u> .....	131
<u>-2.- Perfil Epidemiológico de las mujeres con CIN, comparadas     con un grupo Control</u> .....	132
<u>-3.- Factores de Riesgo: Modelos de Regresion multivariante</u> .....	139
<u>-4.- Valoración de la Eficacia de los Métodos Diagnósticos</u> .....	142
<u>-5.-Tratamiento y Seguimiento de las mujeres con CIN</u> .....	146

#### **(V). DISCUSIÓN**

<u>-1. Del Método</u> .....	149
<u>-2. De los Resultados</u>	
<u>2.-1. Frecuencia</u> .....	152
<u>2.-2. Estudio Epidemiológico de la población</u> .....	153
<u>2.-3. Perfil Epidemiológico y grados de la CIN</u> .....	165
<u>2.-4. Métodos Diagnósticos</u> .....	165
<u>2.-5. Tratamiento y Seguimiento</u> .....	170

<b><u>(VI). CONCLUSIONES</u></b> .....	173
----------------------------------------	-----

**(VII). TABLAS Y FIGURAS**..... 176

**(VIII). BIBLIOGRAFIA** ..... 212



## **(I). INTRODUCCIÓN**

### **1.- CONCEPTO, HISTORIA Y FRECUENCIA DE LA NEOPLASIA CERVICAL INTRAEPITELIAL (CIN)**

#### **(I) 1.1: HISTORIA DE LA CIN**

El desarrollo de la histopatología tuvo lugar en el siglo XIX y su pionero fue Johannes MULLER<sup>1</sup> en 1830. La primera clasificación histológica de los tejidos fue introducida por Jacob Henle de Zurich y Heidelberg.

Rudolph VIRCHOW<sup>2</sup>, considerado el fundador de la patología celular, observó por primera vez el crecimiento hacia abajo de un epiteloma del cervix en el espesor de las capas más profundas. Sir John WILLIAMS<sup>3</sup> en 1886 y más tarde CULLEN<sup>4</sup> en 1900, describirían la lesión que luego se conocería como "carcinoma in situ"(CIS).

SCHAUENSTEIN (1908) desarrolló su visión acerca de que el cáncer cervical iba precedido de una fase de crecimiento intraepitelial. Los términos "carcinoma preinvasivo" (SCHILLER<sup>5</sup>, 1928) y "carcinoma superficial" (MEYER<sup>6</sup>, 1930) fueron sustituidos por el término CIS (SCHOTTLANDER Y KERMAUNER<sup>7</sup>, 1912; BRODERS<sup>8</sup>, 1932).

En 1943 G.PAPANICOLAU<sup>9</sup> describió un grupo de frotis vaginales, difícilmente clasificables, que "constantemente contenían células atípicas, no características actualmente de malignidad, pero tan parecidas a las células malignas que han sido seguidas con gran interés por algún tiempo: ¿Puede ser que se trate de incipientes cambios malignos?".

Estas células alteradas y su patrón histológico fueron descritas por numerosos investigadores como "epitelio atípico"<sup>10</sup>, Hiperactividad de células basales<sup>11</sup>, Anaplasia<sup>12</sup>, Metaplasia precancerosa<sup>13</sup>, Metaplasia atípica<sup>14</sup>, Discariosis e Hiperplasia atípica epitelial<sup>15</sup>, Otros autores usaron términos como "Inquietos"<sup>16</sup>, y Leucohyperkeratosis<sup>17</sup>.

### **(I) 1.2: CONCEPTO DE LA CIN**

El tejido normal se denomina Eupláxico y la noción opuesta es la de Anaplasia, que indica pérdida de maduración y diferenciación y que puede llegar a la formación de un tejido nuevo atípico o maligno, o sin llegar a estos extremos, con la pérdida de la armonía normal de los procesos de maduración y diferenciación se entra en un terreno intermedio que se denomina Displasia.

El popular término "Dysplasia", según KOSS<sup>18</sup> (1978), fue introducido en la literatura por REAGAN<sup>19</sup> en 1953 y ha sido usado por otros autores desde entonces. Pero la traducción literal del griego (Dys= anormal; plasia= desarrollo) puede no expresar el concepto del proceso precanceroso.

En el First International Congress of Exfoliative Cytology (Viena, 1961), se intentó alcanzar una definición aceptable cito-histológica de la neoplasia cervical, lográndose un acuerdo en Enero de 1962, que fue comunicado en un editorial por WIED<sup>20</sup>, definiéndola como "todo epitelio escamoso situado en la superficie o en las glándulas que muestran alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza el CIS". Dichas alteraciones pueden ser de distinto grado, a veces tan profundas que resultan indiferenciables del CIS, y según su intensidad se clasifican en leves, moderadas o graves.

La OMS definió las Displasias como "una lesión en la que una parte del epitelio escamoso se halla reemplazado por células con un grado de atipia variable". Frente al concepto clásico de 2 entidades (Displasia y CIS), surge la teoría de la unicidad-continuidad de las lesiones cervicales preneoplásicas introducido en la literatura por RICHART<sup>21</sup> en 1966, como Neoplasia Cervical Intraepitelial (con el acrónimo CIN, del inglés: Cervical Intraepithelial Neoplasia), entidad única para designar un espectro de cambios intraepiteliales, pues los cambios cualitativos en ambos son similares y sólo hay diferencia cuantitativa en la diferenciación. Este concepto anula el sistema dualista Displasia/CIS y considera las lesiones preneoplásicas del cuello uterino como un fenómeno unitario y continuo.

La CIN, por tanto, se define (RICHART<sup>22</sup>, 1973) como un espectro de epitelios escamosos anormales que comprenden desde epitelios con alteraciones en la estructuración y maduración pero bien diferenciados (se corresponderían con el concepto clásico de Displasia Leve) hasta epitelios con ausencia total de diferenciación situados en la superficie o relleno de glándulas pero sin invasión (lo que se correspondería con el concepto clásico de CIS).

Según la intensidad de las alteraciones epiteliales se distinguen 3 Grados de CIN:

- .CIN I : Se correspondería a la Displasia Leve; las alteraciones sólo afectan el tercio inferior del grosor total del epitelio.
- .CIN II : o Displasia Moderada; las alteraciones afectan de uno a dos tercios del grosor epitelial.
- .CIN III :Correspondería a Displasia Grave y CIS; las alteraciones se extienden a todo el espesor del epitelio.

Esta terminología ha sido objeto de numerosas objeciones por citólogos y patólogos, muchos de los cuales se mantienen reacios (GIACOMINI<sup>23</sup>, 1983) si no francamente contrarios (WALTON<sup>24</sup>, 1982) a utilizarla:

.-La 1ª objeción se refiere al uso del término neoplasia para lesiones cuya historia natural es incierta, en relación tanto con el tratamiento (pudiendo llevar a un "sobret ratamiento"), como con la semántica (literalmente neoplasia significa "nueva formación" no reversible, al contrario que la CIN).

.-La 2ª objeción es que las CINs tienen 2 modelos diferentes de ploidía: Euploides (frecuentemente experimentan regresión) y Aneuploides (suelen progresar).

Pero en realidad, ninguna de las objeciones que se le han hecho a la terminología CIN es válida. Con toda justicia dice RICHART<sup>25, 26</sup>, que: "todas las subclasificaciones e informaciones histogenéticas pueden satisfacer el ego del citólogo o del patólogo, pero son inútiles en la práctica".

Sobre la base de la necesidad de diferenciar sin ambigüedades las anomalías cervicales, se han propuesto modificaciones a las clasificaciones actuales: ISMAIL<sup>27</sup> (1990) propuso que las lesiones que en la actualidad se clasifican como CIN fuesen subdivididas en 2 grandes categorías: El CIN II-CIN III como CIN efectivo, y el CIN I como CIN "borderline", comprendiendo los aspectos de la infección por HPV.

FOX y BUCKLEY<sup>28</sup> (1990) en un artículo en *Histopathology* consecutivo al de ISMAIL, habían propuesto usar el término CIN "borderline" para especificar los casos en que no se puede diagnosticar si a la infección HPV se asocia una CIN-I.

Recientemente, al afirmarse la gran importancia del Papilomavirus en la etiología del cáncer escamoso del cuello y luego de la introducción de la clasificación citológica "BETHESDA SYSTEM" en 1989, se ha propuesto por RICHART<sup>29</sup> (1990), una nueva clasificación, eludiendo el término neoplasia y trasladando a la histología la terminología citológica:

.1) Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado, LIE, (CIN I) se relaciona con cambios de un grupo de HPV heterogéneo (6 ó 11, y a veces 16), que produce una lesión cuya evolución es impredecible. Suelen ser diploides o poliploides.

.2) Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto grado, LIE, aneuploides, (corresponde a las CINs II y III), y contiene tipos de HPV de riesgo medio y elevado (generalmente 16), siendo su comportamiento el de las lesiones precursoras.

Esta última clasificación ha sido adoptada en la actualidad por la mayor parte de los patólogos. No supone una vuelta al concepto dualista Displasia/CIS, dado que el tratamiento del CIN depende siempre de su localización y no de su grado.

### **(I) 1.3- FRECUENCIA DE LA CIN**

La frecuencia publicada varía ampliamente, debido a que no siempre se diferencia entre Prevalencia e Incidencia y al método empleado para la detección. No se dispone de datos muy fiables acerca de la prevalencia e incidencia de la CIN.

Las tasas de Prevalencia de las Displasias varían, según autores, entre 0,29%-3,8%, según lo recogido por LANGLEY Y CROMPTON<sup>30</sup> en 1973 del análisis de gran cantidad de publicaciones.

PAAVONEN<sup>31</sup> en 1990 presenta una amplia lista de estudios sobre la prevalencia de la CIN en varios países, y aunque la comparación entre ellos resulta muy difícil debido a las diferencias metodológicas, la Prevalencia más alta de CIN se encuentra en las mujeres que acuden a clínicas de ETS (26,9% en Gales y 13,7% en Seattle) y las más bajas en adolescentes que acuden a planificación familiar en Australia (0,57%) y en una clínica de Obstetricia y Ginecología en Egipto (0,70%).

La Incidencia de Displasias varía entre 78-147 /100.000 (CHRISTOPHERSON y PARKER<sup>32</sup>, 1964; DUNN y MARTIN<sup>33</sup>, 1967). En 1988 se calcularon en Estados Unidos unas 200.000 nuevas Displasias y 50.000 nuevos CIS (LELE y PIVVER<sup>34</sup>, 1989).

Durante el año 1995 El SEER<sup>35</sup> ( National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results), calcula una incidencia anual de 65.000 nuevos casos de CIS en USA. Otros autores<sup>36</sup> señalaban una incidencia anual entre 250.000 y 1.000.000 de nuevos casos de CIN en USA en el año 1992. Se ha señalado un incremento de la CIN en mujeres muy jóvenes, incluso menores de 20 años (FELDMAN<sup>37</sup>, 1978).

En nuestro país, GONZALEZ MERLO<sup>38</sup> publica en 1991 una frecuencia de la CIN , histológica, del 1,87% en Barcelona ( CIN I: 0,9%; CIN II: 0,38% y CIN III: 0,55%). CHIVA<sup>39</sup>, en 1995, también CIN histológica, en Madrid, del 0,78% (0,27, 0,33 y 0,18%) y COMINO<sup>40</sup> una prevalencia de la CIN en citologías del 2,66% (0,75% histológicas) entre la mujeres estudiadas en el Hospital de Puerto Real (Cadiz).

SAN JOSÉ<sup>41</sup>, 1993 del 2,5% en prostitutas y 1,2% no prostitutas de Oviedo y SALVADOR<sup>42</sup>, 1993, del 4,75% en un centro de Planificación familiar de Valencia

## **(I). 2- ANATOMÍA E HISTOLOGIA DEL CERVIX NORMAL: LA ZONA DE TRANSFORMACION (ZT)**

### **(I). 2 -1: ANATOMIA:**

El cérvix constituye (BRIGGS<sup>43</sup>, 1979) la parte más distal del útero, separado del cuerpo uterino por la unión fibromuscular o istmo que corresponde al orificio cervical interno (OCI), el cual delimita los tejidos muscular del cuerpo o miometrio, y fibrosoconectivo del cérvix. La inserción de las cúpulas vaginales permite identificar una porción supravaginal y otra infravaginal del cuello ("portio" o Exocérvix).

El orificio cervical externo (OCE), es puntiforme en la nulípara, ensanchándose después del parto y adquiriendo la forma denominada "en S itálica"; pudiendo quedar cicatrices que deforman el cervix debidas a laceraciones durante el parto.

El canal cervical o Endocervix, comunica la cavidad uterina con la vaginal, contituyéndose así en una verdadera "puerta del útero", que se mantiene cerrada por un denso tapón mucoso.

### **VASCULARIZACION SANGUINEA**

La vascularización está asegurada por los ramos cervicovaginal y vaginal de la arteria uterina.

La distribución vascular del cuello ha sido descrita con exactitud por ZINSER Y ROSENBAUER, en 1960, individualizando 4 zonas de distribución: La zona profunda, en el estroma y constituida por un plexo de vasos anastomóticos (1º Estrato); de ellos se originan otros vasos en empalizada y de trayectoria perpendicular y oblicua respecto al epitelio superficial (2º Estrato); éstos terminan en una red vascular basal paralela a la superficie (3º Estrato), de la cual salen

capilares terminales que se juntan en el tejido conectivo laxo subepitelial formando asas (4º Estrato). Estos 2 últimos estratos, o red basal, son los que determinan el cuadro vascular colposcópico y ésta distribución vascular explica la ausencia de sangrado tras la biopsia superficial.

### VASCULARIZACION LINFATICA

La red linfática cervical es rica y compleja. Está dispuesta en 3 Plexos que drenan uno en el otro (PLENT Y FRIEDMAN<sup>44</sup>, 1971): Subcilíndrico, Estromal y Subseroso. Comunican entre sí mediante vasos perforantes, y del plexo Subseroso la linfa drena, a través de vasos colectores mayores que se originan en los bordes externos del cuello, en 3 Pedúnculos: ilíaco externo: que es el principal; ilíaco interno y el posterior, que drena en los ganglios linfáticos presacros y parasacros.

### INERVACION

La inervación del útero está constituida por el Plexo Lumboaórtico, formado por fibras simpáticas que se originan a nivel de D5-L2 y por fibras parasimpáticas que nacen a nivel de S2-S4. Ambas fibras se reúnen y se conectan con sinapsis formando los 2 nervios Hipogástricos que se dirigen hacia abajo por delante del sacro (nervio Presacro).

A nivel de la pelvis los haces nerviosos se unen al plexo Hipogástrico inferior o Ganglio de Frankenhäuser. El endocervix está inervado en mayor medida que el exocervix (el legrado endocervical es muy doloroso, a diferencia del escaso dolor que se produce al biopsiar el exocervix).

## **(I).2-2 : HISTOLOGIA**

### **2-2 A : EXOCERVIX: Epitelio Escamoso:**

Los conductos de Müller se fusionan en su parte distal para formar, mediante su tunelización, la Vagina y simultáneamente se forma del Seno Urogenital el epitelio que la recubre, el mismo que tapiza el exocérvix: Un epitelio malpighiano, plano, pavimentoso o pluriestratificado, no queratinizante, que posteriormente es rechazado por el epitelio mulleriano cilíndrico endocervical, hasta el OCE.

Este epitelio se apoya en una Lámina propia constituida por tejido conjuntivo, de la cual está separado mediante una membrana basal. Tiene un espesor de 150 a 200 micras, aunque sufre considerables modificaciones según la edad de la mujer, los cambios cíclicos y la gestación, respondiendo siempre a los estímulos estrogénicos, al igual que el vaginal: Es delgado durante la infancia, para volverse grueso durante la madurez sexual, sobre todo en la ovulación, y finalmente vuelve a adelgazarse en la menopausia. Alcanza su máximo grosor en la recién nacida y en la gestación.

El estudio histoquímico del epitelio cervicovaginal revela su contenido celular de Fosfatasas y Polisacáridos, de un gran interés por sus posibilidades diagnósticas.

En este Epitelio Escamoso las células se agrupan formando 4 estratos:

-Estrato Basal, germinativo o profundo, sobre la membrana basal y formado por una única hilera de células cilíndricas en empalizada, de núcleos grandes.

-Estrato Parabasal o espinoso profundo, formado por 2 ó 3 hileras de células, ovaladas y con núcleo voluminoso. Se unen entre sí por puentes in-

tercelulares. A medida que éstas células progresan hacia la superficie alcanzan un mayor grado de tamaño y madurez.

-Estrato Intermedio o espinoso superficial, compuesto por una hilera de células poligonales, grandes, de núcleo pequeño y citoplasma claro, a veces vacuolado, también con puentes intercelulares.

-Estrato Superficial o escamoso, de grandes células poligonales planas, con núcleo picnótico; el citoplasma contiene una cantidad variable de queratina si aparece cornificado (hiperqueratosis).

### **2-2 B: CANAL CERVICAL O ENDOCERVIX: Epitelio Cilíndrico**

El canal cervical o endocervix está revestido (DEXEUS; LOPEZ; LABASTIDA<sup>45</sup>, 1989) por un epitelio monoestratificado, columnar, de células cilíndricas altas ciliadas, mucíparas, y en empalizada. A diferencia de la mayoría de las mucosas, éste tejido carece de submucosa y, por lo tanto, descansa directamente sobre la capa fibrosa del cervix. El epitelio, dispuesto siguiendo pliegues longitudinales, tapiza tanto la superficie del endocervix como las criptas y digitaciones que constituyen las llamadas Glándulas endocervicales.

Los núcleos se disponen en el tercio inferior de la célula, aunque en las situaciones de secreción celular activa (ovulación, embarazo) ascienden de manera significativa; el citoplasma se halla ocupado por finas vacuolas de moco que suelen confluir en una gran vacuola que ocupa la porción supranuclear de la célula. La imagen elemental del epitelio cilíndrico es la Vellosoidad, de 0,15 a 1,5 mm. de diámetro, y separadas unas de otras por criptas intervallosas.

En el OCE, a nivel de la unión con el exocervix, existen pequeñas células cúbicas, de núcleo redondo, voluminoso, y citoplasma escaso, agrupadas entre las

células cilíndricas y la membrana basal: son las Células de Reserva ("celulas subcilíndricas"). Éstas, sobre cuya génesis se plantearon numerosas hipótesis, son de origen mulleriano, capaces de diferenciarse en cilíndricas o epidermoides mediante el proceso de Metaplasia; o sin experimentar diferenciación, de multiplicarse dando lugar a cuadros de Hiperplasia.

## **2-2 C : MODIFICACIONES CICLICAS DEL EPITELIO CERVICAL**

Al igual que en la secreción glandular, hay modificaciones cíclicas en el epitelio exocervical. PAPANICOLAOU<sup>46</sup> (1946) y poco después RYDBERG<sup>47</sup> (1948), observaron que la desecación del moco cervical en un porta producía una arborización visible en la tinción con nitrato de plata, por lo que se le dió el nombre de «secreción argirófila». Este fenómeno es muy característico en el tiempo de la ovulación (Ferntest o Prueba del hehecho).

El conocimiento de la posible existencia de un ciclo en la mucosa exocervical se inicia con las comunicaciones de WOLLNER<sup>48</sup> (1936) y de SJOVALL<sup>49</sup> (1938), en las que pretendieron demostrar unas modificaciones cíclicas bien definidas. Sin embargo, estudios ulteriores de otros autores no pudieron confirmarlas.

En cuellos de histerectomías DUPERROY<sup>50</sup> (1951) clasifica en 4 tipos los hallazgos microscópicos, que no parecen sufrir variación durante el ciclo, siendo así las modificaciones descritas por Wollner artefactos; posteriormente BOTELLA y NOGALES<sup>51</sup> (1955) insistieron en que era posible la demostración de un ciclo cervical, y no sólo en la secreción sino también en el aparato secretor.

Esta aparente gran disparidad intenta explicarla HARTMAN<sup>52</sup> (1962) como debida a los distintos métodos de obtención de las muestras, que podrían destruir la

porción apical de las células, concluyendo que parecen existir modificaciones en relación con el ciclo menstrual.

## **2-2 D : LIMITE ENTRE ENDOCERVIX Y EXOCERVIX O ZONA DE TRANSICION: LA UNION ESCAMO-CILINDRICA O ZONA DE TRANSFORMACIÓN. PATOGENIA DE LA METAPLASIA**

El límite entre las células pavimentosas y las cilíndricas se denomina "Unión Escamo-Cilíndrica". Clásicamente se describía una unión brusca "en golpe de hacha", encontrándose los 2 epitelios en un punto, que en condiciones de total normalidad coincidiría con el OCE aunque esto ocurre muy raramente, y generalmente el epitelio cilíndrico está extrovertido sobre el exocervix (Ectropion), por laceraciones o estímulos hormonales.

Otras veces ocurre el fenómeno inverso, observándose el recubrimiento del endocervix por epitelio escamoso (Metaplasia escamoso-cilíndrica o Epidermización).

Para FLUHMANN<sup>53</sup> (1959) ésta zona de unión es amplia, con una extensión variable entre 1 y 10 mm, presentándose sólo en el 29% de los casos con una delimitación neta, y sufriendo continuos procesos de laceración y reparación.

Según establecieron FLUHMANN<sup>54</sup> (1961), COPPLESON y REID<sup>55</sup> (-1967), SINGER y JORDAN<sup>56</sup> (1976), y PIXLEY<sup>57</sup> (1976), existen más tipos histológicos de unión escamo-cilíndrica:

.Unión Nativo-Cilíndrica: Entre los epitelios pavimentoso y cilíndrico nativos, en la infancia; con muy grosor muy distinto de ambos.

.Unión Nativo-Metaplásica (Escamo-Escamosa): Entre el pavimentoso nativo y metaplásico; en mujeres adultas.

.Unión Metaplásico-Cilíndrica: Entre el pavimentoso metaplásico y el cilíndrico nativo. También en adultas, sujeta a modificaciones por influencia de estímulos (hormonales, traumáticos, virales, químicos) y a convertirse en epitelio de transformación anormal, patológico, precursor neoplásico.

.Unión pavimentosa de la zona de transformación normal-cilíndrica.

.Unión pavimentosa de la zona de transformación normal-nativo

El límite entre ambos epitelios o Unión Escamo-Cilíndrica, corresponde a la denominada ZONA DE TRANSFORMACION.

La imagen del cuello uterino habitualmente considerada como normal (unión neta epidermoide-glandular a nivel del OCE) es tan raramente observada, que BARCELLÓS y NAHOUM<sup>58</sup> (1965) prefieren emplear en su lugar la denominación de cuello "patrón", aunque admiten que este patrón de normalidad es variable, ya que el cuello es un órgano que evoluciona a lo largo de los años. Sostienen que el cuello presenta un 3º tipo de revestimiento, que denominan TERCERA MUCOSA y que, a su modo de ver, supone una realidad histológica, formada en profundidad por glándulas envueltas en el corion y en superficie por un epitelio de tipo epidermoide. Este proceso ha recibido muy diversos nombres aunque las denominaciones más usuales son metaplasia escamosa, epidermización o metaplasia indirecta.

#### FRECUENCIA:

Los fenómenos de Metaplasia son muy frecuentes, aunque las diversas estadísticas presentan porcentajes muy variables, entre el 41% de CARMICHEL y JEAFFRESON<sup>59</sup> (1941) y el 83,6% de VON HAAM y OLD<sup>60</sup> (1964). Suele

aparecer en todas las edades de la vida, aunque alcanza su máxima incidencia hacia los 40 años.

La importancia de esta zona de Metaplasia o 3ª mucosa (zona de transformación de los colposcopistas) es extraordinaria, ya que la mayoría de los carcinomas de la portio aparecen en los límites entre el epitelio pavimentoso normal y el epitelio pavimentoso regenerado.

### **PATOGENIA DE LA METAPLASIA:**

Intentando explicar el origen de las células de reserva y el mecanismo de la metaplasia escamosa, se han postulado numerosas hipótesis:

- De células embrionarias (EICHOLZ<sup>61</sup>, 1902) o del mesodermo primitivo (R.-MEYER<sup>62</sup>, 1910) que se diferencian en sentido escamoso; de una metaplasia escamosa regenerativa (SCHMIDT<sup>63</sup>, 1926). Actualmente no se aceptan estas teorías.
- FLUHMANN<sup>64</sup>, (1954), introdujo el concepto de "Prosoplasia": las células prosoplásicas subcilíndricas derivan de las cilíndricas y podrían desarrollarse tanto en sentido cilíndrico como escamoso.
- Las células de Reserva proceden de la transformación del Estroma del endocervix, por observaciones en úteros fetales, cuando en el desarrollo muchas células del estroma parecen atravesar la unión epitelio-estroma, la llamada membrana basal (SONG<sup>65</sup>, 1964).

Los datos en favor de éste último origen parecen bastante concluyentes. Así, REID<sup>66</sup> (1967) comprueba, tras biopsia o electrocauterización, que la regeneración epitelial, tanto escamoso como cilíndrico, se produce por la diferenciación de células del estroma subyacente, y añade, sin demostrarlo, que estas deben ser

mononucleares sanguíneos que han emigrado al sitio de la lesión. Mediante cultivos de endocervix, FINK<sup>67</sup> (1973) ha podido observar la aparición progresiva de células de reserva a partir de células del estroma.

En 1959 FLUHMANN<sup>68</sup> demuestra como la zona de transición está sembrada por células inflamatorias submucosas, superficiales, que no se encuentran en la vida intrauterina pero aumentan en la infancia. También hay en la cervicitis crónica, como parte de un proceso inflamatorio prolongado, nidos de leucocitos o folículos linfáticos bajo la mucosa junto con la proliferación de tejido fibroso que da lugar a una hipertrofia del cervix.

#### **D-1) EPIDERMIZACION:**

La reepitelización de la ectopia cilíndrica puede efectuarse mediante 2 mecanismos: Recubrimiento del corion denudado por epitelio pavimentoso, o bien Reemplazamiento del epitelio cilíndrico por otro pavimentoso:

- En el primero, al dejar de actuar el factor causal crece el epitelio pavimentoso periférico, que recubrirá toda la zona denudada.
- El reemplazamiento o Transformación del epitelio cilíndrico es el mecanismo más frecuente, aunque puede estar dificultado por la maceración epitelial.

De éstas circunstancias nace un estado de cicatrización que puede evolucionar en el tiempo, según la importancia y la permanencia de los factores que la retrasan, en especial la secreción mucosa y los fenómenos inflamatorios.

El mecanismo de curación de éstas lesiones fué descrito por primera vez por ROBERT MEYER<sup>69</sup> (1910): el epitelio cilíndrico se necrosa y desprende, dando lugar a una erosión verdadera. En un primer estadio de curación, el epitelio cilín-

drico endocervical tiende a cicatrizar este defecto, creciendo en forma de papilas (erosión papilar, pseudoerosión); y más tarde el epitelio pavimentoso va sustituyendo al cilíndrico hasta el OCE, fenómeno designado por MEYER como segundo estadio de curación (Epidermización).

#### **D-2) METAPLASIA DIRECTA**

A partir del epitelio pavimentoso vecino aparecen lengüetas metaplásicas que se deslizan sobre zonas de estroma carentes de epitelio (erosio vera). Estas lengüetas se adelgazan progresivamente hasta ser de unas pocas hileras celulares en las zonas más periféricas y no es infrecuente una hiperplasia de células basales en las zonas limítrofes de epitelio normal.

Tras su destrucción, al regenerarse el epitelio, las zonas denudadas son recubiertas por epitelio cilíndrico de los bordes o de los fondos de saco no destruidos (GONZALEZ MERLO<sup>70</sup>, 1973), y luego, este epitelio se transforma en epitelio escamoso maduro, aunque en contraposición a esto, los estudios de COPPLESON y REID<sup>71</sup>, 1967, demuestran una formación de epitelio escamoso típico por transformación directa in situ de los macrófagos.

#### **D-3) METAPLASIA ESCAMOCILINDRICA:**

En ocasiones las células de reserva sufren un proceso de diferenciación en sentido pavimentoso y cilíndrico al mismo tiempo, dado que conservan un carácter de bipotencialidad. Así, aparece la llamada Prosoplasia o metaplasia escamocilíndrica, denominada por otros metaplasia incompleta (LAGUENS<sup>72</sup>, 1971; LANGLEY y CROMPTON<sup>73</sup>, 1973).

### **(I) .3- ETIOLOGIA Y PATOGENESIS DE LA CIN**

#### **(I).3.1 : HISTORIA NATURAL: ORIGEN Y PROGRESION**

##### **(I) 3.1 -a) ORIGEN DE LA CIN. TIEMPO DE LATENCIA**

Actualmente se discute si la CIN se origina a partir de una sola (teoría unicelular) o de numerosas células (teoría multicelular):

- 1) Los estudios de los últimos años (FERENCZY<sup>74</sup>, 1977) apoyan el probable origen Unicelular de la CIN, teoría ya defendida por ROBERT hace tiempo como origen del cáncer: estudios histológicos; citogenéticos y con glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, enzima localizada en el cromosoma X.
- 2) La teoría Multicelular supone que la CIN se origina a partir de una o de varias áreas, constituida cada una por numerosas células anormales predeterminadas (crecimiento multicéntrico), que posteriormente pueden confluir.

Aunque algunos autores (BURGHARDT<sup>75</sup>, 1985) siguen defendiendo el origen multicéntrico de la CIN, actualmente se acepta su origen a partir de la Metaplasia Escamosa y el Epitelio Escamoso original.

##### **- METAPLASIA ESCAMOSA:**

Es el origen más frecuente. El límite entre los dos epitelios del cervix, escamoso y cilíndrico, constituye la unión escamocilíndrica, cuya topografía varía a lo largo de la vida. En la adolescencia y en el primer embarazo, por estímulos hormonales, esta unión se desplaza fuera del OCE, quedando en contacto el epitelio cilíndrico con la vagina y desencadenándose una serie de estímulos sobre él que condicionan la puesta en marcha del proceso de la metaplasia escamosa. El pH ácido es

uno de los estímulos más importantes, pero probablemente existen otros estímulos, entre ellos los vehiculizados por las relaciones sexuales.

Este proceso biológico se inicia con la aparición de células de Reserva o subcilíndricas, originadas a partir del epitelio cilíndrico, que proliferan, se estratifican y producen la metaplasia escamosa; ésta en la mayoría de los casos evoluciona hasta producir un epitelio escamoso normal, pero en algunas circunstancias, por estímulos aún no bien conocidos, se producen alteraciones de la normal maduración y/o diferenciación y se origina una CIN.

#### **- EPITELIO ESCAMOSO ORIGINAL:**

Más raramente, la CIN se origina a partir del epitelio escamoso original. En estos casos se origina a partir de una hiperplasia atípica de células basales, en las que, a diferencia de la hiperplasia simple, las capas basales atípicas están claramente delimitadas de las capas superficiales normales.

#### **TIEMPO DE LATENCIA**

No es fácil calcular el tiempo de evolución de la CIN, es decir, el tiempo que necesita una CIN I para convertirse en III y el que transcurre hasta la transformación en un carcinoma. Se ha calculado esta duración basándose en la edad media registrada de cada una de estas lesiones y los datos así obtenidos varían, en función de las edades medias obtenidas en las diferentes estadísticas. Así el tiempo de progresión desde una CIN I a III sería 7 años para unos (FIDLER<sup>76</sup>, 1970), mientras que otros autores lo consideran más corto, 4 años (RICHART Y BARRON<sup>77</sup>, 1969), o incluso 2-3 años (LANGLEY CROMPTON<sup>30</sup>, 1973).

El tiempo que transcurre desde el inicio de una CIN III hasta su transformación en un carcinoma microinvasivo está comprendido entre 5 y 10 años (LANGLEY y CROMPTON<sup>30</sup>, 1973), siendo de 6 años para KASHGARIAN Y DUNN<sup>78</sup> (1970). Sin embargo, probablemente un 5% de las CIN de grado III se transforman en carcinoma en menos de 3 años (RICHART Y BARRON<sup>79</sup>, 1981).

### **(I) 3.1-b) PROGRESION DE LA CIN:**

Las CINs, dejadas evolucionar sin tratamiento, se transforman en CIS en un cierto porcentaje de casos y, a su vez, el CIS, si no se trata, se transforma en carcinoma invasivo en un elevado número de casos.

Han sido muy discutidos los porcentajes de **Progresión** de las CINs a CIS y de éstos a invasivos, ya que las biopsias podrían modificar la evolución espontánea. Aunque varían, en general se acepta que del 30 al 50% de las CINs progresarán a CIS, (SEDLIS<sup>80</sup>, 1970; VILLA SANTA<sup>81</sup>, 1971; PATTEN<sup>82</sup>, 1966 y 1978), si bien algunos autores (RICHART y BARRON<sup>77</sup>, 1969; CAMPION<sup>83</sup>, 1986), en un estudio de seguimiento mediante citologías y colposcopia, haciendo biopsia sólo si había progresión, hallaron un porcentaje de transformación del 90% en un período de 10 años.

La intensidad de las atipias aumenta la progresión de las lesiones. Así, FOX<sup>84</sup> (1967) encuentra un porcentaje de transformación de la CIN de grado I a grado II del 25%, y de conversión de la CIN I a CIS del 6,2 %, de la CIN II del 12,9% y de la CIN III del 29,1%.

Es interesante destacar (NASIELL<sup>85</sup>, 1983) que en mujeres de edad igual o menor a los 20 años y de edad igual o superior a los 51 años las tasas de progresión fueron más bajas que en las mujeres entre 21 y 50 años; la máxima progresión se

encontró entre los 26 y 40 años, lo que se atribuye a la probable mayor actividad sexual.

Los porcentajes de **Regresión** o desaparición de las CINs, cuando no se practica biopsia y el control se realiza sólo con citología y colposcopia es, en general, muy bajo, alrededor del 6%; NASIELL<sup>86</sup>, 1986 refiere, en cambio, un porcentaje de regresión del 54% en un período promedio de 6,5 años de control y después de un período medio de citología normal de aproximadamente 4,4 años.

En ocasiones las CINs **Persisten sin modificar**, es decir, sin progresar ni desaparecer. NASIELL 86, (1986) encuentra persistencia en el 16% de las 894 mujeres controladas durante una media de 4,3 años, aunque el 3,8% de las mujeres tuvieron un periodo de citología normal superior a 12 meses.

En una amplia revisión de 81 estudios distintos de la literatura, ÖSTÖR<sup>87</sup> (1993) encuentra:

CIN I: Regresión-57%; Persistencia-32%; Progresión-12%

CIN II: Regresión-43%; Persistencia-35%; Progresión-27%

CIN III: Regresión 32%; Persistencia 56%; Progresión-12%(trat.)

Concluye que la CIN I presenta un riesgo de progresión a cáncer del 1%, la II del 5% y la III del 12%.

Se ha estudiado, igualmente, el porcentaje de transformación del CIN-CIS en invasivo mediante estudios retrospectivos, prospectivos y comparando la incidencia de ambas en grandes masas de población (KOSS<sup>88</sup>, 1963; KASHGARIN y DUNN<sup>78</sup>, 1970; FIDLER<sup>76</sup>, 1970): Aunque los resultados varían de unos a otros estudios, se acepta actualmente que los índices de transformación oscilan entre el 43 y el 60%, aunque hay autores que encuentran cifras más altas de transformación (60-70%), e incluso otros que mantienen que todos los CIS, dejados a su evolución natural, sin tratamiento, progresan a carcinomas invasivos.

Existe pues una sucesión evolutiva: la Displasia (CIN I y II) se transforma en CIS (CIN III) y éste, a su vez, en carcinoma invasivo. Sin embargo, no es infrecuente, como destaca BURGHARDT<sup>89</sup> (1985), que una Displasia, incluso leve, sea el origen directo de un carcinoma invasivo sin pasar por la fase de CIS.

Ya REAGAN y PATTEN<sup>90</sup> (1962) habían señalado que las displasias se localizan más distalmente sobre el ectocérvix que el CIS, y, cuando coexisten varias atipias, la más diferenciada siempre está más distal.

Si biológicamente las displasias tienen un potencial cancerígeno semejante al del CIS, llama la atención el porqué la tasa de Regresión de las displasias es mucho más elevada y los porcentajes de Progresión son más bajos que en el CIS.

Esta contradicción podría explicarse por la dificultad del diagnóstico de las lesiones premalignas muy diferenciadas y las benignas; las Displasias podrían así incluir 2 tipos de lesiones, unas semejantes al CIS clásico, con parecidas propiedades cancerígenas, y otras que son alteraciones benignas. Las primeras persistirán; las segundas, no. Diferenciarlas es un reto para el futuro. Desde luego los datos morfológicos conocidos hasta ahora no eran capaces de diferenciarlas y sólo la evolución clínica permitía distinguirlas. Aunque actualmente se intenta mediante la determinación del tipo viral del HPV presente en la lesión, al haberse constatado que en las de alto grado es raro encontrar los tipos 6 y 11; y que como consecuencia, la lesiones de bajo grado asociadas al HPV 16 y 18 serían las que tienden a progresar.

### **(I) 3. 2: ETIOLOGIA Y PATOGENIA DE LA CIN: HPV Y COFACTORES**

En la historia natural de la CIN, al actuar un agente nocivo (antes desconocido y recientemente identificado como el HPV) sobre las células de reserva o sobre el epitelio metaplásico de la zona de transformación, y en presencia de cofactores (Inmunológicos, Hormonales, etc.), determina modificaciones morfológicas (una proliferación epitelial que puede mantenerse como tal, sufrir regresión, progresión o neoplasia), que conducen a la ZTA (zona de transformación atípica) y la CIN.

Para que aparezca la CIN, se precisa que los factores desencadenantes actúen muy precozmente, es decir, en edades muy tempranas (adolescencia), y que su acción persista durante un largo período de tiempo. El coito desempeña un papel

importante, hasta tal punto, que se ha afirmado que el carcinoma del cuello es una enfermedad de transmisión sexual.

Se conoce desde hace ya años que determinados factores guardan relación con la aparición de las lesiones premalignas y con el carcinoma, que definen lo que se ha llamado Factores o grupos de RIESGO.

### **(I) 3. 2.(a) FACTORES ETIOLOGICOS ACTUALMENTE EN CONSIDERACION EN EL DESARROLLO DE LA CIN**

#### **(I)-3.2.a-1: PARIDAD y Otros Factores Reproductivos**

No se ha establecido una relación constante entre la CIN y las características menstruales y reproductivas como la Edad de la menarquia y menopausia, la Paridad, el número de Abortos espontáneos o inducidos, la edad del 1º y del último Embarazo, el Número de partos vaginales y de Cesáreas (BECKER<sup>91</sup>, 1994).

Clásicamente se relacionaba la paridad con la aparición del carcinoma cervical (MALIPHANT<sup>92</sup>, 1949), aunque no existía unanimidad en esta afirmación. Recientemente se ha destacado de nuevo por algunos autores (BRINTON<sup>93</sup>, 1992; SALVADOR<sup>42</sup>, 1993) que la paridad incrementa el riesgo de padecer CIS en todas las edades, pero otros autores (MIRANDA<sup>94</sup>, 1985) no le conceden importancia como factor de riesgo.

Aunque no se conoce el posible mecanismo biológico que apoyaría esta relación, se ha señalado el traumatismo repetido del cuello uterino durante el parto, junto a los cambios inmunitarios y hormonales durante el embarazo que aumentarían la susceptibilidad al HPV.

**(I)-3.2.a-2: RAZA**

Al igual que con la paridad, también las estadísticas clásicas señalan una relación evidente entre el cáncer de cervix y sus lesiones premalignas y determinados grupos étnicos (MARTIN<sup>95</sup>, 1967; CROSS<sup>96</sup>, 1968; ROTKIN<sup>97</sup>, 1962; BERG y LAMPE<sup>98</sup>, 1981). Así, tendrían un riesgo muy elevado en USA las mujeres negras, las portorriqueñas, las mexicanas inmigrantes, las prostitutas, las católicas y protestantes que no van a la iglesia, las pacientes de clínicas de ETS y las de núcleos urbanos.

Actualmente se cree que en realidad las diferencias encontradas en estos grupos dependen de su conducta sexual y no de diferencias raciales. Se ha destacado también que la incidencia del cáncer varía de unas naciones a otras: Se observan tasas muy bajas en Israel (4,5), en Connecticut, USA, (9,8) y en Nueva Zelanda (no maorís) (9,9)/ 100.000 mujeres, y, en cambio, cifras elevadas se registran en Cali (Colombia) (62,8), en Recife (Brasil) (58,1) y en Dinamarca (31,6)/ 100.000 mujeres (WATERHOUSE<sup>99</sup>, 1976). Estas diferencias resultan difíciles de explicar.

### **(I)-3.2.a-3: NIVEL SOCIOECONÓMICO - CLASE SOCIAL**

Algunos trabajos señalan tasas diferentes de incidencia de cáncer de cuello en los distintos estratos sociales (KENNAWAY<sup>100</sup>, 1948; DORN y CUTLER<sup>101</sup>, 1959; BERAL<sup>102</sup> 1974;) y destacan en general cifras elevadas en las clases sociales bajas.

No existe consenso sobre estos hallazgos y tampoco la conducta sexual puede explicar las diferencias.

### **(I)-3.2.a-4: CONDUCTA SEXUAL**

Ya en 1842 RIGONI-STERN afirmó que el carcinoma uterino era una enfermedad venérea. Se acepta hace algún tiempo, que la conducta sexual guarda relación con la incidencia de cáncer (ROTKIN<sup>97</sup>, 1962; HARRIS<sup>103</sup>, 1980; SINGER<sup>104</sup>, 1985).

Se ha señalado que distintos factores, relacionados con la actividad sexual, influyen en la incidencia del cancer de cuello: inicio precoz de las relaciones sexuales; múltiples compañeros sexuales; la edad precoz e inestabilidad del matrimonio; estado civil (mujeres separadas, divorciadas o casadas más de una vez) y la prostitución.

Sin embargo, se admite actualmente que los 2 factores realmente importantes son: el inicio precoz de relaciones sexuales y la promiscuidad:

-A. Inicio precoz de las relaciones sexuales. Existen numerosos estudios que demuestran que el CIN y el carcinoma de cuello son más frecuentes en las mujeres que inician muy jóvenes las relaciones sexuales (WYNDER<sup>105</sup>, 1954; KARSLSTED y MALMAS<sup>106</sup>, 1961; MARTIN<sup>107</sup>, 1967; LAU<sup>108</sup>, 1968; SMITH y

JENKINS<sup>109</sup>, 1969; BARRON y RICHART<sup>110</sup>, 1971; ROTKIN<sup>111</sup>, 1973.; SINGER<sup>104</sup>, 1985; KHOLER<sup>112</sup>, 1994; MIRANDA<sup>94</sup>, 1985).;

Así, el riesgo sería 2 a 3,5 en las mujeres con inicio de actividad sexual antes de los 16 años; y se acepta actualmente como factor de riesgo elevado el comienzo antes de los 20 años.

-B. Múltiples compañeros sexuales: Algunos estudios (HARRIS<sup>103</sup>, 1980; BARRASO<sup>113</sup>, 1992; KHOLER<sup>112</sup>, 1994; PARAZZINI<sup>114</sup>, 1995) señalan este factor tan importante o más que el inicio sexual (1º coito) precoz, aunque ambos pueden ir ligados.

El riesgo es proporcional al número de compañeros pero parece ser más importante un elevado número de parejas estables (al menos 3 meses cada uno) que de compañeros esporádicos, ya que facilitaría la transmisión de un agente causal (HERRERO<sup>115</sup>, 1990).

### **(I)-3.2.a-5: TABACO**

Los datos más recientes acerca de la prevalencia del tabaquismo en España son del año 1990 y se refieren a Cataluña, donde son fumadores el 36,7% de las personas de ambos sexos entre 15 y 64 años (25,7% de las mujeres); destacando la elevada prevalencia entre los escolares (52,5%) y entre los jóvenes (52,1%).

La prevalencia más elevada del tabaquismo en las mujeres se da entre los 25-24 años (44,6%) y tiende a disminuir con la edad; siendo este patrón indicativo de que en las jóvenes se ha producido un importante incremento del consumo de tabaco en las últimas décadas.

La hipótesis propuesta en 1977 por WINKELSTEIN<sup>116</sup>, que relacionaba el humo del cigarrillo con el carcinoma del cuello, se basaba en la observación de que

el humo estaba íntimamente asociado con el carcinoma espinocelular del pulmón y de la laringe, siendo el escamoso el predominante entre los cánceres del cuello uterino. Numerosos estudios de casos-controles aportaron datos en favor de la hipótesis de Winkelstein, y otros en contra.

El tabaco aumenta el riesgo de padecer una CIN, independientemente de factores como la edad y la conducta sexual (HARRIS<sup>103</sup>, 1980; TREVATHAN<sup>117</sup>, 1983; CLARKE<sup>118</sup>, 1985; SOOD<sup>119</sup>, 1991 (en un metaanálisis), estima un incremento del riesgo del 42 al 46%); KHOLER, 1994).

El riesgo de padecer una CIN se incrementa por el tabaquismo casi hasta 4 veces, según WIGLE<sup>120</sup>, en 1980, (que estima el RR para el CIS, según el hábito de 1,3 a 3,8; y la dosis de 1,2-2,7) y 13 veces según otros (BUCKLEY<sup>121</sup>, 1981, y TREVATHAN<sup>117</sup>, 1983). Después de ajustar factores potenciales de confusión, persiste un efecto independiente, menor, pero todavía significativo.

Aunque las mujeres no fumen, al estar expuestas al humo de otros fumadores (fumadoras pasivas) se aumenta el riesgo de CIN (SLATTERLY<sup>122</sup>, 1989)

El tabaco está además relacionado con la CIN III y el cáncer, lo cual demostró GRAM<sup>123</sup>, 1992, en Noruega, encontrando que el riesgo relativo de las fumadoras era del 1,5 y se incrementaba con el número de cigarrillos al día así como la edad de comienzo.

Se ha demostrado (CUZICK<sup>124</sup>, 1990; SYRJANEN<sup>125</sup>, 1994) que las portadoras de infección por HPV y fumadoras tenían mayor riesgo de desarrollar un cancer en comparación con las portadoras de infección HPV que no fumaban.

El tabaquismo también incrementa otros cánceres en distintas localizaciones y hay un incremento del riesgo entre fumadoras actuales, las grandes fumadoras, las que tienen historia de tabaquismo prolongado y las que fuman cigarrillos sin filtro.

El Tabaco incrementa el riesgo de la CIN posiblemente a través de un doble mecanismo: por un factor Directo o por Alteración de la Inmunidad local:

1) Carcinogénesis Directa: El cuello puede estar sometido en forma local a los efectos mutagénicos y carcinogénicos de los componentes del humo del tabaco, que es una mezcla de gases y alquitrán, conteniendo numerosísimos compuestos químicos, muchos de ellos con acción carcinógena demostrada, como alquitrán, nitrosaminas, hidrocarburos, polonio219, fenoles, cresol, acroleina, óxido nítrico, monóxido de carbono, etc..

Estos componentes del humo se transmiten a través de la sangre a los órganos y tejidos distantes y así, además de encontrar mutágenos, nicotina y cotinina en la sangre, la saliva y la orina, se hallaron estos elementos en el moco cervical de fumadoras activas y también en las pasivas (HELLBERGG<sup>126</sup>, 1988). Además, se ha demostrado daño molecular del DNA en tejido cervicouterino y células exfoliadas de mujeres que fuman (SIMONS<sup>127</sup>, 1995)

2) Alteración de la Inmunidad local: El humo del cigarrillo provoca en el epitelio cervical una disminución de las células de Langerhans (células dendríticas que presentan los antígenos a los linfocitos T) resultando así en las fumadoras una inmunodeficiencia local, que puede facilitar el establecimiento y persistencia de una infección viral local; aumentando la posibilidad de una transformación neoplasia inducida, como se supone, por el virus HPV (BARTON<sup>128</sup>, 1988). El número de linfocitos T también decrece en la infección HPV. Podría imputarse un mecanismo similar para el carcinoma de la vulva.

No se sabe cuál es el componente o el metabolito del humo responsable de la disminución de las células de Langerhans en el epitelio cervical. Sin embargo, es sabido que la aplicación de dimetilbenzantraceno en la piel causa una disminución de dichas células.

#### **(I)-3.2.a-.6: HORMONAS ESTEROIDEAS: CONTRACEPTIVOS ORALES**

En el epitelio cervical normal existen Receptores Estrogénicos (RE) y de Progesterona (RP), variando su concentración según las fases del ciclo menstrual los RE (en la proliferación precoz negativos, positivos en las capas basal y parabasal en la fase proliferativa media y aparecen en la capa superficial en la fase secretora); mientras los RP permanecen bajos todo el ciclo (MOSNY<sup>129</sup>, 1989).

En la CIN se han encontrado concentraciones bajas de RE, aunque parece existir una correlación con su grado: desde positivos débiles en la de bajo, hasta la negativización en las CINs de alto grado y el carcinoma; lo cual puede significar que la expresión de los RE de la célula cervical se pierde al avanzar la transformación maligna; y se explicaría así la no respuesta del cáncer cervical a la terapia hormonal ni a la función ovárica (MOSNY<sup>129</sup>, 1989). Esto podría estar en relación con el tipo de HPV, asociándose los HPV 31-33-35 a los casos de CIN y carcinoma con RE positivos, mientras que los HPV 16-18 a las neoplasias con RE negativos (NONOGAKI<sup>130</sup>, 1990).

Hay 3 Hipótesis que tratan de explicar la influencia de las hormonas esteroideas en la génesis de la CIN:

-El déficit de folatos causado las hormonas como favorecedor de la infección HPV;

- La inducción de una transformación maligna en las células cervicales y,
- Un posible sinergismo con el HPV (también se ha demostrado para los glucocorticoides), o un aumento de la expresión del genoma HPV en la usuarias de estas hormonas (HILDESHEIM<sup>131</sup>, 1990).

#### **ANTICONCEPTIVOS ORALES:**

La acción que los contraceptivos hormonales orales ejercen sobre la incidencia del cáncer del cuello es muy controvertida.

No existen datos reales sobre las hormonas como cofactores en la génesis del carcinoma del y la discrepancia deriva de las grandes dificultades y problemas metodológicos y de sesgos de estos estudios epidemiológicos, así como del hecho de que el uso de anticonceptivos esté relacionado en gran medida con los clásicos factores sexuales de riesgo y que el grado de ajuste para estos factores (variables de confusión) es diferente en cada estudio. Mientras que los efectuados en años anteriores no encontraban correlación alguna, recientemente algunos estudios de casos controles y de cohorte hallan una asociación.

En general se acepta que no aumentan el riesgo de padecer lesiones pre-malignas ni carcinoma (LELE y PIVER<sup>34</sup>, 1989; <sup>132</sup> PARAZZINI<sup>133</sup>, 1992), pero algunos trabajos defienden, por el contrario, que aumentan el riesgo de padecer una neoplasia cervical. Así, KHOLER<sup>112</sup>, 1994 y HARRIS<sup>103</sup>, 1980, señalan que el riesgo de neoplasia cervical es doble en las usuarias de contraceptivos y que el riesgo se incrementa cuando la ingestión se prolonga durante mucho tiempo.

Igualmente, BERAL<sup>134</sup>, 1989 (The Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study) en un estudio desde 1968 que comprende 47.000 mujeres, encuentra que la tasa estandarizada de incidencia de carcinoma en las que

habían tomado contraceptivos durante más de 10 años era cuatro veces mayor que las que nunca los habían tomado. Por tanto, la incidencia del CIS del fue de 62/100.000 en las usuarias y 21/100.000 en las no usuarias y del cáncer cervical fue en las usuarias de 18/100.000 frente a 10/100.000 en las no usuarias.

Aunque en otros trabajos se señala también un incremento del riesgo de padecer cáncer en las que toman contraceptivos sobre las que no toman (PERITZ<sup>135</sup>, 1977; VESSEY<sup>136</sup>, 1983; WHO Study<sup>137</sup>, 1985; y BRINTON<sup>138</sup>, 1986; DELGADO<sup>139</sup>, 1992), no está definitivamente aclarada esta cuestión, aunque parece haber una relación, con aumento del riesgo, entre los anticonceptivos orales, especialmente los de dosis alta y tomados mucho tiempo, y la CIN de alto grado.

#### **OTROS TRATAMIENTOS HORMONALES:**

-Anticonceptivos hormonales Inyectables: no se observa relación con la CIN y sólo aparece en un estudio caso-control entre el uso prolongado del Acetato de Medroxiprogesterona y el cancer invasor (LIGGINS<sup>140</sup>, 1994).

-No parece existir contraindicación para el uso de Terapia Hormonal Sustitutiva en mujeres con antecedentes de CIN, pero hay muy pocos trabajos publicados.

-Corticoesteroides: Puede haber incremento de riesgo para CIN en mujeres con tratamientos crónicos y en inmunodeprimidas, por su potenciación de la acción del HPV.

### **(I)-3.2.a-7: FACTORES GENETICOS**

Se ha señalado que fenotipos con deficiencia de alfa I-antitripsina aumentan el riesgo de padecer una CIN y un cáncer, ya que éste factor posee un efecto protector sobre el epitelio del cérvix. La deficiencia de alfa I antitripsina produciría lesiones en los bronquios y en el hígado (HODGES<sup>141</sup>, 1981).

MASOBUCHI<sup>142</sup> (1972), demostró que las mujeres cuyas madres padecían o habían padecido la enfermedad tenían mayor riesgo de padecer neoplasia cervical que los grupos control, y SINGER<sup>143</sup> (1982) encontró una incidencia significativamente elevada de fenotipos con deficiencia de alfa I antitripsina en casos de CIN y cancer invasivos.

### **(I) 3.2.a-8: ANTECEDENTES DE LESIONES PREMALIGNAS**

Las mujeres con antecedentes de una CIN, en cualquiera de sus grados, presentan un riesgo mayor de padecer otra CIN o un cáncer.

También las mujeres que padecieron una lesión premaligna de la vulva tienen mayores posibilidades de desarrollar una neoplasia cervical.

### **(I) -3.2.a-9: VARÓN DE RIESGO ELEVADO**

En 1976 SINGER<sup>144</sup> introdujo el concepto varón de riesgo elevado, en el sentido de que algunos varones acarreaban a sus mujeres un mayor riesgo de una CIN.

Así, se ha demostrado que las mujeres casadas o compañeras sexuales de hombres que padecen cáncer de pene tienen más posibilidades (\*4-5 veces) de contraer cáncer del cuello (SMITH<sup>145</sup>, 1980).

Más importancia, por su mayor frecuencia, tiene el hecho de que varones que han tenido o tienen múltiples compañeras sexuales, casados con mujeres fieles, aumentan el riesgo de que estas últimas padezcan una CIN y un cáncer (KESSLER<sup>146</sup>, 1974; BUCKLEY<sup>121</sup>, 1981; ZUNZUNEGUI<sup>147</sup>, 1986). Cuando la promiscuidad sexual es por parte de ambos, varón y mujer, el riesgo aumenta notablemente.

Este efecto podría atribuirse a las proteínas básicas (REID<sup>148</sup>, 1981), que están presentes sobre la superficie de los virus y del esperma y que, por su capacidad para unirse al DNA nuclear, pueden actuar sobre las células del epitelio cervical y desarrollar la neoplasia.

#### **(I) -3.2.a-.10: OTROS FACTORES ETIOLOGICOS**

-**ETS**: La hipótesis de que la CIN se comporta como una ETS ha llevado a investigar un posible agente causal de transmisión sexual (KHOLER<sup>149</sup>, 1994) por lo que hay numerosos estudios revisando la epidemiología entre la CIN y muchas ETS: Sífilis, N. Gonorrhoeae, infección por levaduras, Trichomonas vaginalis, escabiasis, ácaros, liendres, piojos o ladillas, enfermedad inflamatoria pélvica, Cándida albicans, Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis, Herpes y verrugas genitales.

-**Trichomona vaginalis**: Se señaló una relación entre la infección tricomoniasis y la CIN (PATTEN<sup>82</sup>, 1966). En un metaanálisis reciente con 24 estudios epidemiológicos (ZHANG<sup>150</sup>, 1994) se investigó esta relación, hallando un riesgo relativo aumentado en todos, aunque sólo en 3 de ellos controlaron todos los factores de confusión (incluyendo la infección HPV).

- **Chlamydia trachomatis**: Aunque ya se había señalado en estudios epidemiológicos su relación con la CIN, sólo recientemente se han encontrado anticuerpos para Chlamydias en mujeres con CIN, después de controlar el estado del HPV y otros factores confundentes. Al ser asintomáticas el 70% de las infecciones, permanece mucho tiempo sin tratamiento y alterando el epitelio cervical. (JHA<sup>151</sup>, 1993; KOUTSKY<sup>152</sup>, 1992).

- **Vaginosis bacteriana (Gadnerella vaginalis)**: también se la ha señalado como favorecedora de la génesis de la CIN (EASMON<sup>153</sup>, 1992) y asociada a la CIN en un 10% de los casos, siendo de 5 el riesgo relativo en pacientes con vaginosis. La gadnerella actuaría aumentando el ph vaginal y facilitando la acción de otros cofactores y alterando el epitelio cervical.

- **Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis** (EVAN-JONES<sup>154</sup>, 1988)

- **Treponema pallidum**: Se han comunicado vínculos no concluyentes entre la CIN y numerosas infecciones genitales, sugiriéndose que las infecciones por casi todos los agentes de ETS pueden ser marcadores subrogados de infección por HPV y no tener un significado causal.

- También se ha implicado como factor carcinogénico al **DNA** **procedente de los espermatozoos** (REID, 1964); y durante algún tiempo se pensó que el esperma del varón podría ser también un factor carcinogénico; (HOFFMANN, 1967). Actualmente esta teoría ha sido abandonada.

- **Escasa Higiene sexual**: La anticoncepción de barrera parece disminuir el riesgo. La circuncisión del varón también disminuye el riesgo de carcinogénesis en la pareja.

-**Excesiva Higiene Vaginal**: Las mujeres con una Excesiva Higiene vaginal pueden tener más riesgo de neoplasia cervical (GARDNER<sup>155</sup>, 1991) tal vez porque los lavados alteran el medio ambiente y la flora vaginal.

-**Menarquia precoz** (<14 años) (KHOLER<sup>156</sup>, 1994)

- **Personalidad** de la mujer y otras variables **Psicosociales** (ANTONI<sup>157</sup>, 1988) como: Ansiedad, pesimismo, conformismo, stress, pasividad.

### **(I)-3.2.a-.11: INFECCIONES POR VIRUS:**

Algunas infecciones por virus parecen favorecer la aparición de lesiones premalignas y del carcinoma del cuello. Existen en la literatura datos anecdóticos sobre la transformación maligna de condilomas exofíticos de la vulva, pene y ano, así como es conocida la coexistencia o la existencia previa de condilomas exofíticos con la neoplasia intraepitelial (PIN) y el carcinoma del pene y con la neoplasia intraepitelial (VIN) y el carcinoma de vulva en porcentajes que varían entre 2,5 y 15% para el primero y entre el 5 y el 14% para el segundo.

Una gran importancia se concede actualmente a los antecedentes de infecciones por el HPV, tanto en la vulva como en el cuello, como factor de riesgo elevado de padecer una lesión premaligna y un carcinoma; encontrándose según RICHART<sup>158</sup> en 1990 en el 90-95 % de todos los carcinomas del cuello.

Otros posibles agentes implicados son el Citomegalovirus y los Retrovirus (VIH).

#### **(I) 3.2.a-.11 a).Citomegalovirus (CMV)**

Se ha asociado el CMV con la CIN por algunos hechos: Se conoce el CMV como infección vírica persistente en el tracto genitourinario, y también ha sido aislado en el semen y cervix, siendo considerado como un agente de transmisión sexual.

Estudios serológicos de pacientes con CIN han mostrado anticuerpos de CMV en el 61% de los casos, por un 33% de los controles (MELNICK<sup>159</sup>, 1978) aisló partículas virales en la CIN y el carcinoma cervical avanzado.

No se descarta la posibilidad del CMV como agente invasor secundario de las CIN.

**(I) 3.2.a-11. b). Retrovirus (VIH)**

Aún no se ha logrado la identificación de un oncogen específico para la CIN. La infección por el VIH muestra quizás el más importante ejemplo del efecto de la inmunosupresión en la infección HPV, asociándose con altas tasas de CIN y prevalencia de HPV, aunque el mecanismo último no ha sido aún aclarado (Ho GYF<sup>160</sup>, 1994).

**(I) 3.2.a-11. c). Virus del herpes simple (HSV)**

Durante la década de 1970 se le concedió gran importancia, mostrando los estudios serológicos una mayor prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 en mujeres con CIN, pero al no encontrarse de manera constante DNA de HSV, se sugirió un mecanismo sinérgico entre HSV-2 y HPV (ZUR HAUSEN<sup>161</sup>, 1982). Generalmente se trata del virus del herpes simple tipo II, aunque a veces puede tratarse también del tipo I. En los años 60 y 70 numerosos autores estudiaron el potencial oncogénico del HSV, y algunos aportaron una serie de argumentos en favor de que desempeñaría un importante papel en la génesis de la CIN, sólo o asociado con otros factores carcinogénicos; afirmando que pueden penetrar en las células que componen la metaplasia escamosa, vehiculizados por relaciones sexuales, sin destruirlas, pero modificando su función, morfología y crecimiento, siendo éste un primer paso hacia la malignización. Estas células entonces se denominan

transformadas, y en su interior habría una asociación de material vírico génico (genoma vírico).

Actualmente se concede poco valor al HSV en la génesis de la CIN, particularmente desde que estudios prospectivos de mujeres con infección genital por HSV, comparadas con otro grupo sin infección, no han demostrado un aumento del riesgo de padecer cáncer para el grupo de infectadas por el HSV (VONKA<sup>162</sup>, 1984); sin embargo, algunos autores (DI LUCA<sup>163</sup>, 1987) mantienen que el HSV puede actuar, mediante un efecto sinérgico, como factor iniciador para que la acción cancerígena del HPV se realice. En los últimos años se ha descartado este virus como agente causal de CIN (RICHART<sup>164</sup>, 1992).

**(I) 3.2.a-.11. d). Virus del papiloma humano (HPV)**

Sólo recientemente la epidemiología ha prestado atención a la infección por HPV, aunque ya en 1933 se estudió el primer virus DNA relacionado con la oncogénesis viral (virus de papiloma de Shope), junto con cofactores químicos aceleradores de la transformación maligna.

El advenimiento de la biología molecular a mediados de la década de 1970, condujo al conocimiento de la heterogeneidad de este género viral, al permitir superar la imposibilidad de cultivar el virus; y sólo en los últimos años se ha profundizado en el estudio de su posible papel cancerígeno, gracias a ZUR HAUSEN.

Desde hace una década hay numerosísimas publicaciones implicando a los HPV en la génesis del carcinoma del tracto genital inferior (cuello uterino, vagina, vulva, pene, ano), de los carcinomas cutáneos asociados con epidermodisplasia verruciforme, y de otros tumores.

El virus del papiloma humano pertenece a la familia de los Papovavirus o Papovaviridae, que es una gran familia de virus DNA, con 2 géneros:

- el género A, comprende el virus de papiloma junto a otros que causan infecciones específicas de especie, como los humanos, bovinos, papiloma de Shope, etc.
- el género B que comprende el virus de polioma y el SV-40 ("Simian Vacuolating Virus", o virus simiano vacuolizante).

El término Papovavirus, actualmente Papovaviridae, es un acrónimo que indica el virus de **P**apiloma, **P**olioma y agente **V**acuolizante. La diferencia entre los dos géneros, aparte de la biología molecular, estriba en que los virus del papiloma no inducen infecciones en otras especies ya que son específicos del huésped y de los tejidos y no pueden cultivarse, mientras que los virus de polioma no afectan al hombre, pueden cultivarse, transforman líneas celulares in vitro y se usan en el laboratorio.

Los virus del papiloma se caracterizan por su pequeño diámetro (50 nm) y por su genoma cuya longitud es de 8.000 pares de bases, con un peso molecular de  $5,2 \times 10^6$  dalton. La cápside viral está compuesta por 72 subunidades (capsómeros) organizadas en una estructura icosaédrica.

Aunque las partículas virales que se evidencian al microscopio electrónico son idénticas y hay una superposición del genoma, los HPV difieren entre sí en la secuencia de nucleótidos del DNA y se han identificado subtipos sobre la base de hibridación cruzada molecular.

La organización genómica de todos los virus de papiloma parece ser similar; su genoma puede dividirse en 2 regiones codificadoras separadas por un segmento no codificador:

- .La región codificadora E ("early", temprana), es el 45% del genoma y contiene los genes E1-E8 necesarios para la replicación viral y la transformación celular. Los genes E6-E7 son causantes de la transformación oncogénica del HPV 16 y 18.
- .La región codificadora L (por "late", tardía), el 40% del genoma, contiene los genes L1 y L2, codifican las proteínas de la cápside.
- .La región no codificadora, localizada entre la región L y el comienzo de la región E. Denominada LCR ("long control region") o URR ("upstream regulatory region") representa el 15% del genoma viral, e interviene en el control de la expresión de los genes.

Cada uno de los HPV está asociado con una entidad clinicopatológica diferente. La especificidad para los tejidos de los HPV es aparentemente exclusiva para el epitelio pavimentoso de la piel y para las mucosas. De los 60 tipos identificados, 23 tienen localización genital. Sin embargo, la acción potencialmente oncogénica es unas 1000 veces superior en cuello que en vagina, vulva o periné.

**(I) 3.2.a-.11. d: 1. VÍAS DE TRANSMISIÓN:**

El contagio de la infección genital por HPV se produce mediante el contacto sexual directo o indirecto, por fragmentos de tejido infectado que penetran a través de microabrasiones. Estos fragmentos pueden provenir aún del propio sujeto con una infección por autoinoculación.

Se admite la posibilidad de transmisión de la infección HPV mediante fómites (MCCANCE<sup>165</sup>, 1986): el material celular del lavado de espéculos vaginales ya tratados con desinfectantes, mostraba la presencia de DNA-HPV.

**(I) 3.2.a-.11. d:2. PREVALENCIA:**

La infección clínica HPV es en la actualidad una de las ETS más comunes. En el editorial del British Medical Journal de 1979, sobre datos del año 1978, los condilomas genitales representaban la 2ª causa de ETS con una incidencia del 26%, inferior a la gonorrea (60,6%) y superior a las del herpes (8,6%) y la sífilis (4,6%).

El aumento de la prevalencia de esta infección en su forma Clínica en las dos últimas décadas es impresionante. En Inglaterra, los datos del Annual Report of the Chief Medical Officer del Department of Health and Social Security citados por ORIEL<sup>166</sup>, en 1986, muestran un aumento entre 1971 y 1981 del 39,85 al 82,63 /100.000 en los hombres y del 20,32 al 45,36/ 100.000 en las mujeres.

En USA la frecuencia anual de la infección clínica HPV aumentó del 13/100.000 en los años 1950-1954 a 106,5/100.000 en 1975-1978.

Este aumento es inequívoco y si bien puede deberse en parte a una reinterpretación de los aspectos citocolposcópicos e histológicos antes clasificados como displasia leve, está fuera de duda que en algunos países el aumento de la promiscuidad sexual, la reducción de la edad de la primera relación sexual y la abolición del preservativo por la anticoncepción hormonal, han aumentado la frecuencia de la infección subclínica por HPV.

La prevalencia de los efectos citopáticos del HPV en los screening citológicos está comprendida entre 0,5 y 4,1%, mientras que en pacientes vistas en consultas de ginecología alcanza cifras del 16%.

### **(I) 3.2.a-.11. d: 3. PATOGENIA DE LA INFECCION POR HPV**

En cuanto al lugar de acción del HPV como posible factor etiológico, la gran mayoría de las CINs ocurren en la zona de Transformación, ya que esta zona es particularmente susceptible; aunque un 3% de los casos pueden aparecer en el epitelio escamoso original del ectocervix o en el epitelio glandular del endocervix.

Las células de Reserva o las Metaplásicas parecen ser el blanco de la infección, al encontrarse en proliferación activa y expuestas al virus.

El HPV penetra en las células del estrato basal expuestas a microtraumatismos, los viriones pierden su envoltura proteica y el genoma viral llega al núcleo de la célula donde se establece en forma episómica.

-Incubación: Si bien no se conoce el mecanismo exacto, se cree que el virus se replica en núcleos de las células basales, colonizándolas;

-Fase Activa: La colonización puede mantenerse como infección latente o dar lugar en células permisivas (es decir, maduras), en presencia de Factores predisponentes (del huésped, tipo de HPV y de Cofactores), a una fase activa de ex-

presión del virus, con una intensa vascularización, proliferación epitelial y crecimiento estromal, que va desde la infección subclínica a la clínica.

-Respuesta del huésped: La Inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la defensa contra la infección HPV. El primer encuentro con el sistema inmunológico es en el epitelio donde la primera línea de defensa son las células de Langerhans intraepiteliales que activan los linfocitos T.

La infección subclínica puede permanecer como tal, puede regresar en presencia de una buena respuesta inmunológica o avanzar hacia infección clínica.

El período de incubación de la infección clínica, varía, de acuerdo con los informes entre 3 semanas y 8 meses, con una media de 3 meses.

### **(I) 3.2. b: PATOGENIA DE LA CIN: HPV Y COFACTORES**

#### **(I) 3.2.b-1: PATOGENIA DE LA CIN: HPV**

La hipótesis que implica al HPV en la génesis de la CIN y el carcinoma, no se basa en estudios epidemiológicos sino en una serie de evidencias morfológicas y de biología molecular, derivadas de la literatura, en la actualidad inmensa sobre este tema.

Así, el HPV ejercería siempre un papel activo en la génesis del carcinoma, desconocido antes por la falta de identificación citocolpohistológica de la infección HPV, y confirmado por 2 evidencias:

-1ª) En 1º lugar, el mismo porcentaje de progresión y de regresión en estudios de años anteriores y recientes que implican al HPV: En los estudios prospectivos basados en diagnósticos histológicos es elevado el porcentaje de regresión (13%-60%) y bajo el de progresión (6%-17%). Una frecuencia similar de progre-

sión y regresión se ha hallado en estudios recientes efectuados en pacientes con infección por HPV.

-2ª) En 2º lugar, el hecho de que confrontando 2 grupos de pacientes, el primero examinado al comienzo de la década de 1970 y el segundo a principios de la década de 1980, no se encuentran diferencias de prevalencia de AgHPV en el CIN (SINGER<sup>167</sup>, 1985).

Se agrega a esta observación una más reciente de REID y CAMPION<sup>168</sup>, en 1988 ("personal communication" de Collins y McChance), según la cual al reexaminar portaobjetos de carcinoma cervical del año 1930 se encontraba presencia de HPV.

En el aparato genital inferior se han aislado 23 subtipos de HPV; y actualmente sólo algunos de los HPV son considerados, en base a datos de prevalencia en biología molecular, como de "alto riesgo" y de "riesgo intermedio" oncológico siendo muchos otros oncológicamente inocuos:

-A la categoría de "Alto riesgo" pertenecen los HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 56 que aislados de la CIN, PIN, y adenocarcinoma de cervix están asociados con CIN y carcinoma cervical.

-De "riesgo Intermedio" los HPV 30, 34, 40 y 57; éstos, aislados del carcinoma de laringe, PIN, enfermedad de Bowen y papiloma del seno maxilar están asociados a menudo con el CIN.

-A la categoría oncológicamente inocua los HPV 6, 11, 42, 43 y 44, aislados de condilomas acuminados, papilomatosis laríngea y vulvar, y asociados con condilomas, papilomatosis laríngea, tumor de Buschke Lowenstein y sólo a veces con el CIN.

-Existe, un 4º grupo llamado de "riesgo no definido", HPV 53, 54, 55 y 58, aislados del condiloma acuminado, papulosis bowenoide y CIN, pero también de la mucosa cervical normal;

Están todos los CIN relacionados con la infección HPV o existen 2 tipos diferentes, uno relacionado y otro no?:

- Es un hecho conocido en la literatura que morfológicamente existen 2 tipos de CIN, uno en el cual se evidencia el efecto citopático viral y otro en el cual dicho efecto no se pone de manifiesto en forma clara. Por otro lado, según SCHIFFMAN<sup>169</sup> (1992), entre el 10-15% de los carcinomas cervicales surgen en ausencia de cualquier dato de infección HPV.
- La literatura informa que "mujeres normales" muestran una prevalencia de HPV 16 o HPV 16/18 del 2% al 23%. En una reciente reunión de trabajo (1990) en Heidelberg no se llegó a un acuerdo sobre la prevalencia del HPV 16 en mujeres con citologías normales. Además, todavía falta determinar si un resultado cuantitativo pequeño, de apenas 0-15 fg de DNA de HPV16, tiene alguna importancia clínica.
- Se han encontrado cuadros histológicos que sugieren infección por HPV, neoplasias intraepiteliales e invasoras con evidencia de DNA de HPV 16 o 18, en muchas localizaciones como piel, laringe, córnea, conjuntiva, esófago, cavidad bucal y lengua, así como también en epitelios no permisivos como el epitelio cilíndrico del adenocarcinoma invasor e in situ del canal cervical (este último un tumor con características epidemiológicas muy diferentes del carcinoma espinocelular).

Se supone actualmente que el HPV tiene una estrecha relación con la CIN; así lo sustenta una serie de datos inmunológicos y además se ha demostrado que el HPV

se encuentra en el 90-95% de los cánceres escamosos del cuello. Si bien en los condilomas acuminados se encuentran frecuentemente los tipos HPV 6 y 11 (GISSMANN<sup>170</sup>, 1986), en el cáncer cervical se hallan los tipos HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39 y 42, aunque los tipos más habituales son el 16, que se halla en el 50% de los cánceres cervicales y el 18, que se asocia en el 20%; mientras que los tipos 31, 33, 35, 39 y 42 son poco frecuentes (RICHART<sup>171</sup>, 1992).

Sin embargo, aún existe controversia sobre el papel que desempeña el HPV en la génesis de la CIN, porque, si bien es cierto que los tipos 6 y 11 se hallan en lesiones benignas (condilomas) y en CIN I, y los tipos 16 y 18 en los CIN III, también existen los tipos 16 y 18 en el tejido cervical normal en proporción elevada (SCHNEIDER<sup>172</sup>, 1992).

Por otra parte, es difícil distinguir la infección HPV (condilomas planos o condilomas atípicos) de la CIN basándose sólo en criterios citológicos e histológicos y con seguridad, en el pasado, infecciones HPV fueron diagnosticadas como displasias y de esta forma se sobrevaloró la asociación de ambas (LELE Y PIVER<sup>34</sup>, 1989).

Probablemente, como sugieren numerosos autores (ZUR HAUSEN<sup>161</sup>, 1982; DISAIA<sup>173</sup>, 1994; DE PALO<sup>174</sup>, 1992) es necesario un factor iniciador (¿virus del herpes?, ¿tabaco?) para comenzar el proceso neoplásico celular promovido por el HPV.

**(I) 3.2.b-2: COFACTORES: INMUNOLÓGICOS; TABACO; HORMONALES; NUTRICIONALES Y ANTIOXIDANTES**

Sinérgicamente con el HPV actuarían los carcinógenos químicos o físicos.

La sola infección HPV no sería factor suficiente para la oncogénesis, lo cual se sugiere, aparte de la teoría de los "multistep" o cancerogénesis experimental, por otras consideraciones:

- La elevada prevalencia de infección HPV y de regresión espontánea
- Mientras la máxima incidencia de infección HPV se da en jóvenes, el cancer invasor se da en la cuarta y quinta décadas de la vida.

Los Cofactores considerados son: HSV2, Chlamydias, Factores Inmunológicos, Humo del cigarrillo; factores Hormonales; Nutricionales y Antioxidantes. Así como existen datos sobre la posible correlación entre HPV, déficit inmunológico, humo del cigarrillo y factores hormonales, hasta hoy no se ha establecido correlación entre HPV y Chlamydias. La correlación entre HPV y HSV2 es una cuestión aún no dilucidada, habiéndose establecido por algunos autores un hipotético sinergismo (ZUR HAUSEN<sup>175</sup>, 1982).

**(I) 3.2.b-2- 1- FACTORES INMUNOLÓGICOS:**

La importancia de la inmunodeficiencia endo y exógena en la génesis del carcinoma ha sido demostrada hace algún tiempo y también recientemente:

- Las mujeres con neoplasias tratadas con quimioterapia antitumoral, así como las sometidas a trasplantes e inmunosupresores, tienen un elevado riesgo de desarrollar un carcinoma del cuello.

Un estudio (HALPERT<sup>176</sup>, 1986) en personas con trasplante renal, inmunocompetentes versus inmunodeficientes, resaltó un riesgo 17 veces mayor para la infección HPV y 9 veces mayor para el carcinoma en inmunodeficientes.

- El CIN asociado con infección HPV puede progresar con mayor rapidez a carcinoma invasor en las mujeres inmunodeprimidas.
- Se ha comprobado una depleción numérica de las células de Langerhans en las CIN con infección por HPV 16 y/o 18 cuando no en la sola infección por HPV. El mecanismo por el que el virus estaría en condiciones de provocar alteraciones oncogénicas podría ser mediado por una forma de inmunodeficiencia local con disminución de las células de Langerhans.

### **(I) 3.2.b-2- 2 TABACO: Humo del cigarrillo.**

A pesar de estudios previos de tipo epidemiológico que favorecen la existencia de una correlación entre el tabaco y CIN, en ninguno de ellos se pudo

esclarecer el efecto de la infección HPV, por lo que se sugiere que la relación observada pudiera deberse a factores residuales de confusión (PHILIPS<sup>177</sup>, 1994). En los últimos años ya se han comunicado estudios que controlaban el estado de HPV, y la mayoría no ha aportado pruebas que demuestren un efecto independiente del tabaco o solamente un efecto débil o marginal de éste (SCHIFFMAN<sup>178</sup>, 1993; MORRISON<sup>179</sup>, 1991; KOUSTKY<sup>152</sup>, 1992).

Un estudio reciente (BRINTON<sup>180</sup>, 1986) en mujeres portadoras de infección HPV demostró que las fumadoras tenían mayor riesgo de desarrollar un carcinoma. ZUR HAUSEN<sup>175</sup> en 1982 propuso un posible efecto sinérgico entre el HPV y otros cofactores, aunque se requerirían estudios adicionales específicamente diseñados para valorar el efecto de la interacción entre tabaquismo, HPV y otros factores sobre el riesgo de la CIN.

### **(I) 3.2.b-2- 3 FACTORES HORMONALES:**

La relación entre anticonceptivos hormonales y neoplasia cervical ha sido objeto de numerosos estudios epidemiológicos, con resultados contradictorios.

En cuanto a la relación entre hormonas y HPV:

- . Los condilomas genitales crecen durante el embarazo y sobre todo en los últimos 3 meses, por influencia hormonal; este dato, conocido de años anteriores, ha sido confirmado por SCHNEIDER<sup>181</sup> en 1987, que demuestra DNA de HPV en muestras citológicas en el 28% de mujeres grávidas y en el 12,5%

de las no grávidas, y también que la cuantificación del DNA de HPV en citologías de embarazadas era mucho más elevada.

- . Los anticonceptivos orales presentan un sinergismo con el HPV, con una disminución de la respuesta inmunológica a éste, o un aumento de la expresión del genoma HPV. Algunos estudios han demostrado que las mujeres con infección HPV usaban o habían usado anticonceptivos en un porcentaje mucho más elevado que los controles (HILDESHEIM<sup>182</sup>, 1990).

#### **(I) 3.2.b-2- 4 FACTORES NUTRICIONALES Y ANTIOXIDANTES:**

Desde la década de los ochenta se ha prestado especial interés al menor riesgo de neoplasia cervical en relación con una dieta alta en Carotenos, y posiblemente Folatos, Vitaminas A, C, E y Ferritina sérica.

Se ha demostrado en estudios prospectivos caso-control una relación inversa entre la cantidad de beta Carotenos en plasma y la CIN, con un efecto quimioprotector de éstos, que podría reflejar una influencia favorable sobre el sistema inmunológico y una acción, como lípido antioxidante, de protección tisular. Así, una dieta rica en verduras, frutas y carotenos, tendría efecto protector (BROCK<sup>183</sup>, 1988; SLATTERY<sup>184</sup>, 1990); comprobando en 1991 Van EENWICK<sup>185</sup>, mediante la medición de carotenos en suero, como este efecto protector se debe al licopeno.

La Vitamina A y sus derivados se ha demostrado (MEYSKENS<sup>186</sup>, 1994) que pueden hacer regresar una CIN II, al inhibir la proliferación asociada al HPV, en lo cual se basa el tratamiento de la CIN-HPV con retinoides y ácido beta transretinoico.

La Vitamina C tendría un efecto protector, comprobado midiéndola en plasma y administrando una dieta enriquecida en ella (SLATTERY<sup>184</sup>, 1990; Van EENWICK<sup>185</sup>, 1991). También un déficit de ella aumentaría el riesgo de CIN. Iguales resultados se han demostrado con la Vitamina E (BUCKLEY<sup>187</sup>, 1992). Altos niveles de Ferritina sérica parecen tener efecto protector de la CIN, y así la hiponutrición favorecería la aparición de ésta (AMBURGEY<sup>188</sup>, 1993).

En cuanto a los Folatos, su déficit parece estar implicado en la carcinogénesis cervical, posiblemente facilitando la incorporación del HPV en un frágil genoma. Van EENWYCK<sup>189</sup> (1992) halla una asociación inversa entre folatos en la dieta y el suero con la aparición de displasia, y aunque en ensayos clínicos (BUTTERWORTH<sup>190</sup>, 1992), con suplementos de folatos no se alteró el curso de las CIN I y II, BOTELLA<sup>191</sup> (1987), recomienda la toma de un suplemento de folatos junto con los anticonceptivos orales, ya que se ha observado una mejoría de la displasia, con la cual se han relacionado porque favorecen el déficit de los folatos al disminuir su absorción intestinal y transporte (WHITEHEAD<sup>192</sup>, 1973).

**(I). 4. DIAGNOSTICO DE LA CIN. PROCEDIMIENTOS Y CLASIFICACION: CITOLOGIA, COLPOSCOPIA, BIOPSIA, OTROS MEDIOS.**

**DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR HPV**

Para el Diagnóstico de la CIN hay que tener en cuenta:

- es asintomática; no hay signos clínicos de alarma
- su aspecto macroscópico al examen con el espéculo es inespecífico
- su origen puede ser uni o multicéntrico,
- la extensión de la CIN suele ser pequeña (<1cm).
- se localiza en la unión escamocilíndrica, (exocérvical 33-73%; sólo en el endocérvix del 2.8 -33%, y exo-endocérvical 21-65%).

**(I).4- 1 . CITOLOGIA CERVICOVAGINAL: DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION CITOLOGICA DE LA CIN**

La citología exfoliativa del cuello uterino está basada en el estudio microscópico de las células procedentes del epitelio de revestimiento, que pueden obtenerse por la exfoliación espontánea (Frotis Vaginal) o por raspado (Frotis Cervical); las células atípicas sufren una pérdida de adhesividad (COMAN<sup>193</sup>, 1944) que favorece su mayor descamación. Además, se ha demostrado que su vida media es más reducida cuanto más intensas sean las alteraciones histológicas del epitelio, debido al gran aumento de células en fase de síntesis del ADN.

Las primeras publicaciones sobre esta técnica datan del año 1847 y se deben a POUCHET, quien describió "ciertos cambios cíclicos en el epitelio vaginal (fluido vaginal) de mujeres y roedores". Sin embargo la descripción más antigua de las células carcinomatosas se debe a DELEPINE<sup>194</sup> (1886), que obtuvo el material raspando un cuello canceroso. Los primeros trabajos en el campo del citodiagnóstico se deben a BABES<sup>195</sup> y PAPANICOLAOU<sup>196</sup> ambos en 1928, siendo los

numerosos trabajos de éste último los que lograron la difusión del método, culminando con la publicación en 1943 de la monografía "Diagnosis of uterine cancer by vaginal smear", reconociéndose ya en 1948 por la American Cancer Society el valor de la técnica.

La citología se efectúa, además de en pacientes sintomáticas, en campañas masivas en poblaciones asintomáticas, para el diagnóstico precoz (en los países de habla francesa "despistage" y para los anglosajones "screening") de portadoras de carcinoma del cuello y de sus precursores (CIN).

La presencia de células endocervicales y/o moco con células metaplásicas, condiciona la adecuación del frotis para su interpretación. La definición de los criterios de inadecuación de una prueba de Papanicolaou es discutida en la literatura internacional: En un editorial de Acta Cytologica (WIED<sup>197</sup>) de 1988 se insiste en la necesidad de una discusión de este tema.

#### **(I).4- 1 -1 : CARACTERISTICAS CITOLOGICAS DE LA CIN.**

##### **DISCARIOSIS**

Ya que la alteración fundamental de las Displasias es un trastorno de la maduración, las células descamadas no deberían presentar alteraciones importantes. No obstante, de acuerdo con la intensidad de las lesiones histopatológicas, pueden reconocerse las anomalías en las células exfoliadas.

En la actualidad se define la CITOLOGÍA DISPLÁSICA como aquella con anomalías celulares sin evidencia de malignidad y caracterizada por un aumento de las células inmaduras y de diferenciación anormal.

Hay en las extensiones células anormales, aunque en menor número que en las lesiones malignas, y se acepta que no suelen exceder de 500 por preparación.

### **DISPLASIA Y DISCARIOSIS:**

Durante mucho tiempo se había descrito como entidad citológica específica la Discariosis que KOSS y DURFEE en 1955 clasificaron en 2 variedades: de células superficiales, con alteraciones benignas tipo «border-line»; y de células profundas, que corresponden a atipias graves o a CIS.

Pero muy pronto fue aceptándose la denominación de Displasia, propuesta por REAGAN en 1953, puesto que las células discarióticas pueden observarse tanto en alteraciones no malignas del epitelio escamoso como en el CIS. Por ello, para diferenciar lesiones displásicas, CIS y carcinoma invasor se valoran la cantidad de células discarióticas presentes en los frotis, así como la hipertrofia de células profundas y la presencia de células aberrantes (husos, renacuajos), multinucleadas y atípicas con macronucléolos.

PATTEN<sup>198</sup> en 1969 establece los criterios citológicos para el diagnóstico de las reacciones proliferativas benignas, displasias y CIS, rechazando el término discariosis, y cataloga la gravedad de las lesiones según el número de células anormales o displásicas.

### **(I).4-1 -1.2 : CRITERIOS CITOLOGICOS DE MALIGNIDAD EN LAS CIN: ANOMALIAS NUCLEARES Y CITOPLASMATICAS**

Se ha intentado repetidamente establecer una clasificación de la gravedad de las lesiones histopatológicas en base a las características citológicas de las extensiones. Ya en 1960 DE BRUX y DUPRÉ -FROMENT<sup>199</sup> distinguían 2 grandes grupos:

1. Displasias Regulares, cuyas características son las clásicamente descritas: descamación preponderante de células aisladas, citoplasmas poligonales con frecuentes vacuolizaciones, membrana celular muy visible, núcleos ovals con cromatina granular, discreta hiperchromasia y marcada anisocariosis .
2. Displasias Irregulares, que se traducen citológicamente por 2 cuadros:
  - a) Células discarióticas de tipo basal externo o intermedio, con marcadas anomalías celulares y nucleares.
  - b) Células displásicas de tipo basal o parabasal con formas irregulares y anomalías nucleares.

Un grado más avanzado de estas alteraciones sería el llamado "Epitelio metaplásico activo indiferenciado inmaduro" que descama en forma de pequeñas placas de aspecto pseudosincicial, con ligera anisocariosis, discreto aumento de la relación núcleo/citoplasma y cromatina irregular con nucléolos prominentes.

No obstante, la clasificación más universalmente aceptada sigue los criterios recomendados por el Comité Internacional de Terminología Histológica:

- 1). Displasia Leve: Predominan las células superficiales e intermedias y las alteraciones se localizan en las células superficiales: se presentan aisladas o en grupos, poligonales, con citoplasma abundante, núcleos algo aumentados de tamaño y ligero aumento de la relación núcleo/citoplasma. La cromatina es finamente reticular, y carecen de nucléolos.

Actualmente numerosos autores llegan a la conclusión de que muchas de las lesiones clasificadas como displasia leve eran, en realidad, lesiones por

HPV: Mientras que la sola infección por HPV no permite clasificar la lesión como CIN I, la asociación de alteraciones del núcleo y del citoplasma debe llevar al diagnóstico de CIN I.

- 2). Displasia Moderada: Las anomalías asientan en células superficiales e intermedias, aisladas o en pequeños grupos: núcleos algo aumentados de tamaño, cromatina finamente reticular y cromocentros pequeños y uniformes, mientras que no hay nucléolos o son pequeños. La binucleación/ multinucleación es poco significativa.
- 3). Displasia Grave: Hay afectación de células intermedias y profundas, que se presentan aisladas o en placas. Los núcleos son grandes, con marcado aumento de la relación núcleo/citoplasma; la cromatina es gruesa, hipercromática, pero ordenada, con cromocentros hipercromáticos y uniformes y bandas de cromatina; hay áreas claras uniformes y redondeadas, y ausencia de nucléolos.

Lo más importante es la significación clínicopatológica de los hallazgos citológicos y su trascendencia pronóstica: Por lo general suele aceptarse que la traducción citológica de estas lesiones sigue un marcado paralelismo con las alteraciones histopatológicas, aunque los criterios pronósticos dependen mucho de criterios personales.

Es lógico que las Displasias leves y moderadas, en que las anomalías celulares radican en las capas profundas del epitelio no presenten traducción citológica clara en muchos casos. En cambio es natural que la presenten las Displasias graves o severas, ya que las alteraciones celulares llegan en estos casos hasta las capas más superficiales.

Las capas celulares afectadas son el criterio más importante para juzgar la severidad de las lesiones. PATTEN<sup>198</sup> (1969), dice que no es posible predecir la gravedad por el aspecto de las células y que "el único hallazgo de la extensión celular que parece aportar datos consistentes acerca de la severidad y evolución última de la reacción displásica es la evaluación del número de células anormales": Así, habría menos de 50 células anormales por preparación en las displasias ligeras, un promedio de 130 en las moderadas y 300 en las severas.

Pese a todas las limitaciones un estudio correcto de los frotis suele permitir en la gran mayoría de los casos afirmar o excluir la existencia de una lesión maligna. Las células cancerosas tienen generalmente un aspecto desusado y suelen presentar alteraciones que, aun cuando pueden ser observadas en procesos no malignos, son lo bastante frecuentes en las lesiones carcinomatosas como para alcanzar valor diagnóstico: Se trata de los llamados CRITERIOS CITOLÓGICOS DE MALIGNIDAD: Las modificaciones de mayor trascendencia son: Anisonucleosis; Hiper Cromatismo e irregularidades en la distribución de la cromatina; Angulaciones abruptas y "dureza" del contorno nuclear; Desproporción núcleo/citoplasma y núcleo/nucléolos; Compresión y moldeado de los núcleos.

GRAHAM<sup>200</sup>, 1963, estableció unos Criterios de Malignidad:

a) Características del núcleo:

1. Distribución anormal de la cromatina, muy desordenada.
2. Hiper cromasia, con grumos irregulares de cromatina.
3. Marcadas variaciones de tamaño y algunas de forma.

b) Características del citoplasma.

1. Lo más característico es su ausencia; dato que identifica estas células como malignas indiferenciadas.

2. Ocasionalmente hay un fondo de citoplasma, generalmente con bordes nebulosos y difusos.

c) Características generales:

1. Núcleos grandes, hipercromáticos.
2. Marcadas alteraciones de la cromatina y del tamaño.

d) Criterios generales de identificación:

1. Estructura del núcleo muy anormal: acúmulos desiguales de cromatina o cordones irregulares y zonas vacías.
2. Forma del núcleo: oval o redonda.
3. Tamaño del núcleo: tremendas variaciones.

### **(I).4-1 -1. 3 CLASIFICACION CITOLOGICA DE LAS CIN**

El informe del laboratorio de citopatología se sintetizaba, antiguamente, en 5 clases de Papanicolaou.

- Clase I Hallazgos normales (ausencia de células anormales y atípicas)
- Clase II Hallazgos Inflammatorios (células anormales pero no demostrativas de malignidad)
- Clase III Hallazgos sospechosos (células atípicas probablemente malignas, pero no concluyentes)
- Clase IV Hallazgos positivos (células firmemente demostrativas de malignidad)
- Clase V Hallazgos positivos (células demostrativas en forma concluyente de malignidad).

En 1989 se introdujo la clasificación denominada BETHESDA SYSTEM, que es una clasificación "descriptiva" de la citología cervicovaginal, que al cancelar definitivamente la de Papanicolaou, considerada no fiable en su correlación clínica,

intenta obtener la interpretación de la muestra citológica en términos no ambiguos y uniformes, adecuación del frotis y enlazar con el tratamiento clínico.

Aunque la verdadera innovación del Bethesda System consisten clasificar sólo en 2 grupos todas las lesiones Intraepiteliales precursoras: SIL de Bajo grado (por la dificultad para distinguir entre lesiones por el HPV y el CIN I) y de Alto grado

El término atipia se abandona, creándose una nueva categoría, de Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (CEASI o ASCUS: células con características nucleares anormales pero sin cambios sugerentes de atipia coilocítica ode CIN I), que debería limitarse a la existencia de anomalías de células epiteliales que no son lo suficientemente constantes o severas como para diagnosticar una SIL de bajo grado (3-5% de las muestras).

## **DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO CERVICOVAGINAL "BETHESDA SYSTEM"**

### **A. INFORME DE ADECUACIÓN DEL PREPARADO EN PORTAOBJETOS**

- .Satisfactorio
- .Subóptimo: Celularidad escasa
  - Sangre que oculta toda o parte de la muestra
  - Fijación y conservación deficientes
  - Excesiva citólisis o autólisis
  - Presencia de material extraño
  - Ausencia elementos endocervix en premenopáusicas
  - Inflamación: oculta toda o parte de la muestra
- .Preparado no representativo del sitio anatómico
- .No satisfactorio(inadecuado para valoración diag.)

B. DIAGNÓSTICO DESCRIPTIVO (INFECCION INFLAMACION;OTRAS )

INFECCIÓN

- Micótica: Microorganismos que sugieren Candida; Otros
- Bacteriana. Microorganismos que sugieren Gardnerella
  - .Microorganismos que sugieren actinomicetos
  - .Modificaciones celulares sugieren Chlamydia
  - .Otros
- Protozoarios: Trichomonas vaginalis; Otros
- Viral, Modificaciones celulares que sugieren efecto:
  - .Citomegalovirus; HSV
  - .Otros (HPV:ver"Anomalías células epiteliales")
- Otras

MODIFICACIONES REACTIVAS

- .-Inflamación
  - .Modificaciones celulares
  - .Cervicitis folicular
- .-Varias
  - .Efecto del tratamiento
  - .Radiaciones ionizantes
  - .Quimioterapia
  - .Efectos anticonceptivos barrera (mecánicos)
  - .Efectos de la exposición al DES
  - .Otras

C. ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

.-Células Escamosas

- 1.Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS)(se recomienda seguimiento y/o más estudios)
- 2.Lesion Escamosa Intraepitelial (SIL)
  - SIL de Bajo grado:CIN I,HPV(Coilocitosis,D.leve)
  - SIL de Alto grado:CIN II-III(Displ.mod-grave-CIS)
- 3.Carcinoma Escamocelular

.-Células glandulares

- 1.Presentes en alguna de las siguientes circunstancias:
  - Fuera de la fase menstrual
  - En mujeres posmenopáusicas
  - En ausencia de historia menstrual
- 2.Células glandulares Atípicas, de significado indeterminado (se recomienda seguimiento y/o ulteriores estudios)
  - Endometriales
  - Endocervicales
  - No especificadas de otro modo
- 3.Adenocarcinoma

probable origen: endocervical, endometrial, extrauterino

No especificado de otro modo

(El informe citológico cervicovaginal debe mencionar los elementos de A B y C).

**(I).4 -1 -1. 4 -TECNICA CITOLOGICA:**

Se utiliza un método mixto para la obtención de la muestra endo y exocervical.

.Recogida del Exudado: La obtención de muestras para el examen citológico cervicovaginal debe efectuarse siempre antes de la exploración ginecológica y bajo visión directa del cuello, pues de lo contrario se recogería material del fondo de saco vaginal posterior, llamado por RAUSCHER<sup>201</sup> en 1954 "lago de líquido vaginal", donde hay junto con los detritus, células necróticas.

Se pueden utilizar diversos instrumentos: Asa de platino; Escobillón o hisopo de algodón; Espátula de AYRE<sup>202</sup>, (1946) clásica (de madera) o modificada, con una escotadura adaptable al cuello; Espátulas metálicas o de polivinilo.

Se desaconsejan actualmente la utilización, pues son a ciegas y sin espéculo, de la pipeta de Papanicolaou (1941) y de los Frotis de irrigación de Davis (1962).

.Lugar de la Toma: Para la obtención de la muestra se hace girar el borde de la parte acanalada de la espátula, apoyada en el exocérvix, recogiendo así el material de esa región y en parte de la unión escamocilíndrica.

SMOLKA y SOOST<sup>203</sup>, en 1965 estudiaron los resultados obtenidos mediante la recogida simultánea en cuello, endocérvix, fondo posterior y lateral de vagina, obteniendo una seguridad mucho mayor con la toma cervical. La gran importancia

de la toma endocervical es resaltada por SHINGLETON<sup>204</sup> en 1976, logrando así una disminución de los fallos al 2.9%

Todo ello lleva a WIED y BAHR<sup>205</sup> (1959), a proponer la llamada **TRIPLE TOMA**, en la que en un mismo porta con tres divisiones se ponen las células recogidas de cuello, endocervix y fondo de saco vaginal posterior.

En el laboratorio de citopatología se colorean los preparados citológicos con el método de coloración policroma de Papanicolaou<sup>206</sup>.

## **(I).4- 2. COLPOSCOPIA: DIAGNOSTICO Y CLASIFICACION DE LA CIN**

### **(I).4 .2-a. HISTORIA Y DESARROLLO DE LA COLPOSCOPIA**

La colposcopia se puede definir como un medio de diagnóstico mediante el cual es posible reconocer y delimitar los diferentes aspectos normales y anormales del exocérvix y vagina.

La colposcopia nació en Alemania en 1925 por obra de HANS HINSELMANN<sup>207</sup>, quien estando convencido de que la observación a simple vista y la palpación eran insuficientes para diagnosticar el carcinoma de la portio en su fase inicial, pensaba que la utilización de un auxiliar óptico permitiría un diagnóstico más exacto. Además, reconoció y describió una serie de lesiones asociadas con frecuencia con el carcinoma invasor que tenían el significado de lesiones precancerosas.

Clasificó estas lesiones, llamadas "áreas matrices del carcinoma", en 4 categorías que después se redujeron a 2: "atipias epiteliales simples" y "atipias epiteliales agravadas", cada con 4 variantes según el tipo de crecimiento epitelial (en superficie, suprapapilar, interpapilar, intraglandular).

De estas observaciones derivó la posibilidad conceptual del reconocimiento del carcinoma preclínico y la noción de un "verdadero" diagnóstico precoz.

En la historia de la colposcopia se puede reconocer la existencia de 3 períodos que, partiendo de la propuesta de Hinselmann, son la introducción en Europa y Sudamérica (1920-1970); evolución de los criterios de definición y clasificación y utilización por las escuelas anglosajonas (desde 1970) y su descubrimiento para el diagnóstico de las afecciones virales (HPV), con los consiguientes problemas de definición y reinterpretación (desde 1980 a la actualidad).

Posibilita el localizar con exactitud las zonas a biopsiar (biopsia dirigida), efectuar con mayor precisión y controlar a distancia los resultados de tratamientos locales (crioterapia, laserterapia), y reconocer la existencia de procesos inflamatorios oligosintomáticos o asintomáticos.

La posibilidad de reconocer la presencia de las modificaciones de carácter viral y sobre todo de las manifestaciones subclínicas del HPV, han ampliado las indicaciones de la colposcopia y revalorizado su importancia.

**(I).4 2.b.. CLASIFICACIONES COLPOSCÓPICAS:**

Clasificación alemana (1933)

Clasificación internacional (1975)

Clasificación de Coppersley (1978)

Clasificación francesa (1983)

Clasificación de Burghardt (1984)

Clasificación italiana (1987)

Clasificación española (1989)

Clasificación Internacional IFCPC (Roma, 199

El 1º problema es la terminología o nomenclatura colposcópica, que sería la traducción de la imagen observada en términos que permita correlacionar de modo aceptable el significado histológico de la lesión.

El 2º problema es el de la clasificación u ordenamiento dentro de un cuadro de los términos que definen los diversos aspectos colposcópicos en grupos homogéneos desde el punto de vista biológico y de su presunto significado histológico y clínico.

**(I).4 2.b- 1) CLASIFICACIÓN COLPOSCÓPICA ALEMANA (HINSELMANN<sup>208</sup>, 1933).**

Es la matriz de la terminología utilizada en todas las clasificaciones:

Hallazgos normales: Epitelio pavimentoso originario, trófico y atrófico
Lesiones benignas : Ectopia y Transformación yodonegativa con bordes borrosos o yodopositiva
Lesiones sospechosas: Transformación yodonegativa con bordes netos; Mosaico;

Base de leucoplasia;  
Leucoplasia;  
Erosión verdadera  
Hallazgos superpuestos: Pólipo, endometriosis, decidualosis, inflamación. etc

**(I).4. 2. b- 2) CLASIFICACIÓN COLPOSCÓPICA INTERNACIONAL (1975)**

Elaborada por el Comité para la Nomenclatura de la IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) aprobada en el II Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia (STAF<sup>209</sup>, 1976) celebrado en Graz en el año 1975.

Utiliza la terminología de la Clasificación Alemana con algunas modificaciones sustanciales. Tiene el mérito de haber propuesto nuevos términos como “epitelio blanco o acetoblanco”, “queratosis”, “punteado” que responden más a una objetividad visual y de haber excluido de las lesiones sospechosas la “erosión”.

Establece la importancia de la Zona de Transformación como matriz de la CIN, aunque no proporciona elementos útiles para diferenciar el grado de atipia histológica de las lesiones sospechosas y las ha reunido en un amplio grupo definido “Zona de Transformación Atípica” (ZTA).

Es la siguiente:

HALLAZGOS COLPOSCOPICOS

HALLAZGOS NORMALES:

Epitelio plano original

Epitelio cilíndrico

EXPRESION COLPOSCOPICA

Epitelio sonrosado con red capilar apenas visible, yodo (+),

Formado por papilas rojas con vasos visibles, yodo (-) Se denomina ectopia a su extensión por la portio fuera del OCE. El límite con el epitelio plano es la unión

	escamosocilíndrica (U.E.C.).
Zona de transformación típica - (ZTT)	Epitelio metaplásico plano cond diversos grados de madurez (ZT inicial, avanzada o antigua) de color rosado más intenso que el epitelio original y con restos cilíndricos (orificios glandulares, islotes papilares y quistes de Naboth) y vasos ramificados, yodo(-) o yodo (+) variable según grado de madurez.
HALLAZGOS ANORMALES: Zona de transformación anormal o atípica (Z.T.A.). Epitelio acetoblanco Punteado Mosaico Queratosis(leucoplasia) Vasos atípicos	ZT que contiene epitelios blancos aparentes tras la fijación con o sin imágenes de sobreimpresión capilar en forma de puntos (punteado) o polígonos (mosaico) o placas blancas sobre elevadas de hiperqueratosis, visibles a la inspección directa, yodo (-). Corresponden a epitelios distróficos, metaplásicos inmaduros o displásicos, siendo sospechosos de CIN de alto grado o comienzo de invasión cuando se acompañan de vasos atípicos (en tirabuzón, angulaciones bruscas, alteraciones de calibre, etc) con aumento y alteración de la distancia intercapilar.
Sospecha de cáncer invasor.	Mamelones vítreos, irregulares, con vasos atípicos, yodo (-)
3)HALLAZGOS INSATISFACTORIOS	
4)HALLAZGOS DIVERSOS: Inflamación	U.E.C. no visible, situada endocervicalmente.
Atrofia	Colpitis difusa en puntos rojos o blancos o en focos yodo (-)
Erosión.	Epitelio pálido, adelgazado, con red capilar visible, escasamente yodo (+), que se lesiona al roce.
Condiloma.	
Otros.	Zona denudada de epitelio, significativa cuando se asocia a epitelios blancos

Pólipos, endometriosis, adenosis, cambios postraumáticos conservadores o postrradiación

**(I).4.2.b.-3) CLASIFICACION DE LA ZONA DE TRANSFORMACION ATIPICA (ATZ) SEGUN COPPLESON y REID<sup>210</sup>, (1978).**

Establece una graduación en relación con la intensidad de la alteración epitelial y la atipia vascular.

	Clasificación lesión básica:
	1)Acetopositividad
	2)Aspecto de la superficie
	3)Calibre de los vasos
	4)Presencia punteado y mosaico
fino	ZTA Grado I: epitelio blanco
	superficie lisa
	vasos irregulares pero de calibre
	no mosaico ni punteado
	ZTA Grado II: epitelio blanco
	superficie lisa
	vasos irregulares de mayor calibre
	mosaico o punteado
	ZTA Grado III:
epitelio blanco engrosado	
superficie irregular	
vasos dilatados,dibujo irregular	
mosaico o punteado,sobreelevado	

La necesidad de una terminología y clasificación únicas es reconocida ya en primer lugar por el propio Comité para la Nomenclatura de la IFCCP.

Hasta la fecha de hoy ninguna de las numerosas clasificaciones colposcópicas propuestas reúne todos estos requisitos, siendo actualmente más complicado aún el lograr un alto índice de correlación colpo-histológica por la frecuente superposición de alteraciones virales.

Con frecuencia se confunde entre descripción, nomenclatura y clasificación. Es cierto que, como decía Galeno "la definición perfecta ya contiene en sí misma todos los capítulos del arte", pero también es verdad que mezclar nomenclatura y clasificación puede crear, y a menudo ha creado, confusión y ambigüedad.

En el VII Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia, que tuvo lugar en Roma en 1990, el Comité para la Nomenclatura de la IFCPC llegó a un acuerdo sobre una clasificación que después fue aprobada por el Comité Ejecutivo de la IFCPC. Esta clasificación es fruto de un compromiso entre autores estadounidenses y europeos. Acepta la graduación como en la clasificación italiana, y distingue los hallazgos colposcópicos anormales dentro o fuera de la zona de transformación.

#### **(I).4.2. b-4) CLASIFICACIÓN COLPOSCÓPICA INTERNACIONAL (Roma, 1990)**

##### A) Hallazgos colposcópicos NORMALES:

- Epitelio original pavimentoso
- Epitelio cilíndrico
- Zona de Transformación normal (ZTN)

##### B) Hallazgos colposcópicos ANORMALES

###### 1) Dentro de la ZT

- Epitelio Acetoblanco\* plano  
micropapilar/microcontorneado
- Punteado\*
- Mosaico\*

Leucoplasia\*

Area yodonegativa

Vasos atípicos\*

2) Fuera de la ZT (exocérvix, vagina)

Epitelio Acetoblanco\* plano  
micropapilar/microcontorneado

Punteado\*

Mosaico\*

Leucoplasia\*

Area yodonegativa

Vasos atípicos\*

C) SOSPECHA COLPOSCÓPICA DE CANCER INVASOR

D) COLPOSCOPIA INSATISFACTORIA

unión escamocilindrica no visible

Inflamación o Atrofia intensas

cérvix no visible

E) HALLAZGOS DIVERSOS

Superficie micropapilar no acetoblanca

Condiloma exofítico

Inflamación

Atrofia, Ulcera, otros

\* ESPECIFICAR EL GRADO:

Grado I -Epitelio acetoblanco fino (cambios menores)

-Mosaico fino y regular

-Punteado fino y regular

-Leucoplasia tenue

Grado II : Epitelio acetoblanco denso (cambios mayores)

Mosaico grueso e irregular

Punteado grueso e irregular

Leucoplasia gruesa

Vasos atípicos

#### **(I).4 2.- c. INDICACIONES Y TECNICA DE LA COLPOSCOPIA**

##### **INDICACIONES:**

Las indicaciones pueden resumirse en:

-1) Valoración de pacientes con citología anormal. 2º nivel de "despistaje" o "screening", aunque presenta, sin embargo, limitaciones para el diagnóstico, siendo la principal la imposibilidad de evaluar el epitelio endocervical; así, cuando no es

visible la unión escamocilíndrica, se hace necesario el separador de Kogan, la microcolpohisteroscopia o el raspado del canal cervical.

- 2) Confirmación diagnóstica en pacientes sintomáticas.
- 3) Diagnóstico de lesiones benignas y tratamiento adecuado.
- 4) Control de la CIN durante el embarazo.
- 5) Selección de pacientes con CIN para ser tratadas con terapia conservadora o ultraconservadora.

### **TECNICA Y TIEMPOS DEL EXAMEN COLPOSCÓPICO**

La colposcopia consiste en la exploración con diversos aumentos, antes y después de la aplicación de reactivos, de todo el aparato genital inferior, o sea colposcopia cervical, vaginal, vulvoscopia y perineoscopia.

- 1) Anamnesis
- 2) Evaluación clínica de los genitales externos
- 3) Examen con espéculo
- 4) Obtención de muestras para examen bacteriológico
- 5) Obtención de muestra endocervical con hisopo
- 6) Obtención de muestra exocervical con espátula de Ayre
- 7) Primera observación colposcópica en fresco, y después de la aplicación de solución fisiológica
- 8) Segunda observación colposcópica después del toque con solución acuosa de ácido acético al 5%
- 9) Eventual biopsia guiada exocervical y/o endocervical
- 10) Prueba de Schiller y 3ª observación colposcópica
- 11) Vaginoscopia ; Vulvoscopia y perineoscopia (Triple Colposcopia), con ácido acético, prueba de Schiller y eventuales biopsias.

### **(I).4.3 BIOPSIA: EXOCERVIX, ENDOCERVIX**

### **(I).4.3 -1. ANATOMIA PATOLOGICA Y CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA DE LA CIN Y EL CARCINOMA IN SITU**

De acuerdo con las conclusiones del Congreso Internacional de citología exfoliativa en Viena (1961), las Displasias se clasificaron en 3 grados y aunque RICHART propuso en 1967, y posteriormente en el III Congreso Mundial de Patología cervical uterina y Colposcopia celebrado en Orlando en 1978 se aceptó, la denominación genérica de CIN, el concepto no difiere sustancialmente.

En la CIN la alteración fundamental es la ausencia de diferenciación de sus elementos constituyentes y según la proporción de células indiferenciadas se establece una clasificación en:

CIN de grado I (displasia leve).

CIN de grado II (displasia moderada).

CIN de grado III (displ. grave y CIS).

#### **.1) CIN I, (SIL de Bajo grado):**

Comprende lo que se denominó clásicamente Displasia leve. Es el grado más benigno y en ella las alteraciones del epitelio, es decir, la ausencia de diferenciación, afecta el tercio inferior del epitelio.

Desde el punto de vista histológico está caracterizada por: Ausencia de estratificación; Pérdida de polaridad; células escamosas de tamaños y formas diferentes, aumentando la relación núcleo-citoplasma; alteraciones del núcleo, hiperchromatismo y distribución irregular de la cromatina nuclear; aumento del número y algunas mitosis anormales.

En las capas superficial e intermedia puede observarse la Atipia Coilocítica, que se caracteriza por la presencia de un halo claro, que rodea un núcleo picnótico o

ligeramente anormal, atravesado por algún puente de citoplasma. Puede existir edema intercelular e infiltrado inflamatorio.

Se discute el significado de la atipia coilocítica: MEISSEL ha sostenido recientemente que, en realidad, serían condilomas en fase precoz de desarrollo, apoyándose en que estas imágenes se observan asimismo en los condilomas acuminados; en el Sistema Bethesda se incluye en un mismo grupo con la displasia leve.

### **.2) CIN II (SIL de Alto grado):**

Expresa ya una alteración estructural de mayor importancia, con aumento significativo de la actividad mitótica y estados hiperplásicos más o menos acentuados. El trastorno se limita en general a la mitad interna (de 1/3 a 2/3) del epitelio y se caracteriza por:

- a) Diferenciación retardada, no destacándose la formación de puentes intercelulares en la zona displásica.
- b) Estratificación bastante conservada.
- c) Trastornos de la maduración más acentuados que en la CIN.I: Células con características de inmadurez y aspecto en empalizada con anomalías nucleares y mitosis típicas.

### **.3) CIN III (SIL de Alto grado):**

El trastorno afecta ya a todo el espesor del epitelio y las imágenes de atipia celular y epitelial son muy patentes.

Se engloba en este apartado lo que clásicamente se denominó displasia grave y carcinoma in situ (CIS) ya que la diferenciación de ambos conceptos resulta artificiosa y subjetiva.

Al estudiar la histopatología de la CIN III hay que analizar:

-Alteraciones de la arquitectura del epitelio: Ya a pequeño aumento se sospecha la lesión. El epitelio anormal se tiñe más intenso que el normal, del cual está delimitado netamente debido a la gran densidad celular, con un gran núcleo y pérdida de relación núcleo-citoplasma.

La pérdida de la estratificación normal y la falta de polaridad celular es una de las características más importantes de la CIN de grado III.

-Anomalías celulares: Ausencia casi o total de diferenciación y de maduración: Células ovaladas; Núcleos voluminosos y frecuentes mitosis, muchas veces anormales.

-Extensión y sus límites con el estroma: La CIN no penetra en el estroma subyacente. La penetración en los espacios glandulares no se considera invasión, ya que se trata de espacios preformados, aunque se plantean a veces dificultades en el diagnóstico diferencial con la invasión inicial. Es frecuente la afectación glandular en el CIS.

La Displasia grave sería por tanto un epitelio altamente atípico, muy difícil de diferenciar del CIS, aunque no es todavía esta lesión, puesto que no hay invasión de todo el espesor del epitelio por células malignas, sino sólo displásicas. La distinción entre esta displasia grave y el CIS se basa en la valoración de la importancia de las alteraciones morfológicas y en el grado de diferenciación epitelial.

Sin embargo, COPPLESON Y REID<sup>71</sup> (1967) junto con la escuela francesa admiten sólo 2 grupos:

- a) Displasia «Minor», superponible al epitelio anormal y a la hiperplasia de células basales.
- b) Displasia «Major», representada por la hiperplasia e hiperactividad de células basales, asociada con alteraciones displásicas.

Todas estas alteraciones displásicas se originan en un trastorno del proceso de crecimiento y maduración de las células de Reserva. Estas células, con su doble potencialidad, pueden presentar un crecimiento normal con buena diferenciación cilíndrica y dar lugar a un epitelio cilíndrico, o una diferenciación escamosa con estratificación y maduración normales, dando lugar a un epitelio pavimentoso de origen metaplásico.

No obstante, en otras ocasiones, los procesos de multiplicación e hiperplasia de estas células de Reserva se apartan más o menos de lo normal, pudiendo presentar un retardo de la estratificación y una perturbación de la maduración, dentro de una diferenciación escamosa, o incluso con una diferenciación muy tardía e incompleta. Todo ello dará lugar a metaplasias escamosas atípicas que, por su morfología, caen ya dentro de las lesiones displásicas. Y en aquellos casos en que faltan completamente las características normales del crecimiento celular, se trataría de un CIS.

#### CARCINOMA IN SITU (CIS):

La denominación de CIS, la más aceptada actualmente, se debe a BRODERS<sup>211</sup> en 1932, quien lo definió textualmente como: "a condition in which malignant epithelial cells and their progenie are found in or near positions ocuped by their ancestors, before they migrated beyond the junction of the so called basement membrane".

Se han propuesto numerosas denominaciones: Carcinoma preinvasivo; carcinoma de grado 0; epiteloma intraepitelial.

El Comité Internacional de Terminología Histológica, en el I Congreso Internacional de Citología de Viena en 1961, dió la siguiente definición: "Deben clasificarse como CIS sólo aquellos casos que, en ausencia de invasión del estroma,

presentan un epitelio de superficie que no muestra ninguna diferenciación en todo su espesor; el proceso puede afectar a las glándulas cervicales y las células de los estratos superiores pueden presentar a veces cierto aplanamiento" y añade:"el caso infrecuente de un CIS caracterizado por presentar una intensa diferenciación, pertenece a las excepciones para las cuales no puede establecerse ninguna clasificación.

Esta definición es la seguida en la actualidad, aunque la OMS, en 1967, precisó más las características de esta lesión: "el CIS puede ser definido como una lesión que tiene los caracteres histológicos del carcinoma, pero limitado al epitelio de superficie del exocervix y/o del endocervix". "Los caracteres histológicos son los siguientes: desaparición de la estratificación, núcleos estrechamente adosados, orientación vertical o diagonal, citoplasma poco o nada diferenciado, mitosis frecuentes hasta en la capa superficial".

#### **(I).4 .3 -2. TECNICA DE LA BIOPSIA:**

El control histológico de la patología cervical se efectúa mediante la obtención de muestras para biopsia: el diagnóstico final de malignidad o benignidad depende, en consecuencia, del examen histológico. La biopsia puede ser de 2 tipos:

- Exocervical
  - biopsia guiada con colposcopia o con la visión;
  - biopsia múltiple en los 4 cuadrantes de la portio;
  - biopsia en cono.
  - biopsia con asa diatérmica (LEEP)
- Endocervical
  - raspado del canal cervical sin anestesia general;
  - examen fraccionado del canal cervical y del OCI.

Pinzas para biopsia exocervical

Existe una amplia variedad de pinzas para biopsia exocervical:

- .Schubert: recta o curvada lateralmente, y una longitud entre 23 y 26 cm.
- .Tischler: corte retrógrado, tallos acodados, mordida de precisión, 27 cm.
- .Gaylor: recta con mordida redondeada, excavada y cerrada, 24cm de largo.
- .Gellhorn: provista en su rama superior de un diente para fijar la muestra, una curvatura lateral y longitud de 24cm.
- .Faure: pinza angulada lateralmente, con mordida triangular cerrada y excavada, y una longitud que varía entre 21 y 24cm.
- .Pinzas de corte en bayoneta: no obstaculizan la visión y compuestas por un mango universal, un cuerpo de longitud variable entre 16 y 40cm, y un terminal para biopsia de diferente diámetro con mordida móvil por arriba (Schumacher, Kevourkian), por abajo (Berger, Alexander), recto o curvo.

Curetas para Biopsia Endocervical Hay numerosos modelos:

- .Kevourkian-Young: cuerpo con terminal en forma triangular y borde cortante, de 30cm de largo, con recolector.
- .Genell: con terminal de 4mm de diámetro, ligeramente curva, la parte posterior cerrada en cuchara y 28cm longitud.
- .Reich-Nechtow: terminal en cuchara, 3mm diámetro y 22cm largo.
- .Novak: en cuchara y corte dentado, 4mm diámetro y 23cm longitud.
- .Kelly-Gray: terminal en anillo, diámetro entre 5-8mm, para ser accionada en la parte superior o inferior; cuerpo flexible y longitud de 24cm.

#### **(I).4. 4 OTROS MEDIOS DE DIAGNOSTICO DE LA CIN: ESPECULOSCOPIA, COLPOFOTOGRAFIA, CERVICOGRAFIA..**

##### **(I).4 .4-1 ESPECULOSCOPIA / N.I.C. (Naked-eye Inspection of the cervix)**

Se ha introducido recientemente (FRISCH<sup>212</sup>,1994; WERTLAKE<sup>213</sup>, 1993) como un intento de mejorar la sensibilidad de la citología. Consiste en la inspección ocular directa o magnificada del cuello, tras la aplicación de acético al 5%, para identificar los posibles epitelios blancos. Para obviar el inconveniente de su falta de especificidad, PUIGMORE<sup>214</sup> (1993) ha descrito un procedimiento de toma citológica dirigida mediante citobrush de las lesiones acetoblancas identificadas.

##### **(I).4 .4-2. COLPOFOTOGRAFIA**

La colpofotografía es un medio de documentación de los hallazgos colposcópicos, para:

- el estudio del comportamiento biológico de las lesiones
- el control de la capacidad diagnóstica del colposcopista
- la discusión de casos raros y de interés especial
- el control con el hallazgo histológico
- fines didácticos.

Los primeros datos sobre fotografía del cuello uterino datan de finales de la década de 1930. Pero sólo fue posible una documentación colpofotográfica satisfactoria después de 1954, con el uso del flash electrónico.

La realización de una buena colpofotografía está relacionada con los siguientes factores: enfoque correcto; conocimiento del tiempo de reacción del tejido a los diferentes reactivos; empleo de películas fotográficas adaptadas y evitar la presencia de reflejos. No ha alcanzado gran difusión por sus inconvenientes: coste excesivo del y complejidad técnica.

Es atractiva la estereocolpofotografía (WIED<sup>215</sup>,1956), con la que se obtienen imágenes tridimensionales, pero su realización y utilización resultan bastante laboriosas y ha tenido poca difusión.

#### **(I).4. 4-3- CERVICOGRAFIA: CERVICOGRAMAS**

La Cervicografía, desarrollada por STAF<sup>216</sup> en 1981, como una nueva técnica de detección fotográfica que proporciona documentación objetiva y permanente de las imágenes cervicales: Cervicogramas. Ha adquirido gran difusión y está estandarizado en numerosos países.

#### **(I).4. 5 . DIAGNOSTICO DE LA INFECCIÓN POR HPV:**

Los métodos para diagnosticar la infección HPV son (GRUBB<sup>217</sup>, 1986):

- ..Citología,
- ..Histología,
- ..Colposcopia,
- ..Microscopia electrónica,
- ..Inmunohistoquímica
- ..Hibridacion molecular.

No existe hasta el momento ninguna prueba serológica válida.

### (I).4.5-1- CITOLOGIA

El diagnóstico citológico de infección HPV es muy específico aunque poco sensible (SCHNEIDER<sup>218</sup>, 1989). Tiene la ventaja de repetirse fácilmente y, al ser multifocal la infección, poder estudiar una amplia superficie.

DRAKE<sup>219</sup> (1987) definió unos **Criterios citológicos de infección por HPV**, (la sensibilidad llegaría así al 84%):

- I- Signos de seguridad:
  - .Coilocitosis
  - .Disqueratosis
- II-Signos de sospecha:
  - .Cariorrexis frecuentes
  - .Asociación frecuente de Bacterias cocoides
  - .Bi o Polinucleación en células no coilocíticas
  - .Halos perinucleares no intensos

Los Coilocitos (del griego koilos: vacío), ya descritos hace años, son células superficiales e intermedias con un gran halo perinuclear claro y ópticamente vacío. En 1956 KOSS Y DURFEE<sup>220</sup> definieron con el término de "atipia coilocítica" un aspecto no común del epitelio pavimentoso caracterizado por la presencia de grandes células con núcleos pequeños, irregulares e hipercromáticos, rodeados por un halo claro transparente. Mientras que el halo perinuclear estaba relacionado con cervicitis por Trichomonas, "la atipia coilocítica es una manifestación de displasia pronunciada, posiblemente de origen viral, que también puede desarrollarse en un CIS". En la actualidad se ha documentado la coilocitosis como patognomónica de infección por HPV.

Disqueratocitosis: es la 2ª característica patognomónica de infección HPV y suele ser concomitante con la Coilocitosis. Se trata de células superficiales pequeñas en acúmulos tridimensionales, con citoplasma denso. Los núcleos son

opacos, hipercrómicos e irregulares. Se han demostrado partículas de HPV intranucleares en estas células por microscopía electrónica, confirmandose su etiología viral. No se encuentran partículas virales en las células de los estratos espinoso y basal.

#### **(I).4.5- 2- INMUNOHISTOQUIMICA:**

Por medio de la técnica ABC (avidina-biotina) y con un antisuero es posible poner de manifiesto un antígeno interno de la cápside (AgPV) común (es decir, capaz de reaccionar con el antígeno de células infectadas por el virus de papiloma humano o bovino) en lesiones maduras que, por lo mismo, permiten la producción de proteínas estructurales capsídicas del virus.

Ni la microscopia electrónica ni la inmunohistoquímica, que ponen en evidencia sólo cuanto es codificado por la expresión tardía del gen del virus HPV y que únicamente se produce en células maduras, permiten el estudio de lesiones caracterizadas por defecto de la maduración, como las CIN de alto grado. De ello se desprende que los valores de sensibilidad de ambos métodos se superponen y sólo se correlacionan con lesiones atribuibles a la infección.

#### **(I).4.5- 3- MICROSCOPIA ELECTRONICA:**

Las partículas virales son intranucleares, redondeadas y una dimensión de 400 Å. Se encuentran en el 50% de los casos en los núcleos de las células coilocíticas de los estratos superficiales de lesiones clínicas o subclínicas, siendo este hallazgo la primera confirmación de su etiología viral.

#### **(I). 4.5- 4- PRUEBAS DE HIBRIDACIÓN MOLECULAR: TIPIFICACIÓN DEL DNA:**

Son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del HPV y el subtipo con altas sensibilidad y especificidad, (aunque diferentes según el método).

La técnica permite identificar DNA o RNA del HPV. Las pruebas de hibridación molecular son de 2 tipos:

- Hibridación mediante Inmunotransferencia (blot) (Southern blot, Dot blot, FISH): el objetivo es el ácido nucleico del HPV extraído de las células rotas;
- Hibridación in situ: detecta el ácido nucleico viral contenido en los núcleos de células infectadas, en un corte histológico incluido en parafina. Es una técnica mixta (morfológica-molecular), leída e interpretada con el microscopio óptico. Sin embargo no permite la valoración del estado físico del virus. La sensibilidad y especificidad son inferiores a las de la hibridación por el método blot. Es la única que permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula y, por lo tanto, de lesión; y como puede ser aplicado a material fijado y en parafina, permite estudios retrospectivos.
- La técnica PCR (polymerase chain reaction) amplifica enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral. Por lo tanto, es una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere tecnología muy complicada. Puede ser usada también en material ya incluido en parafina.

#### **(I).4.5- 5 SEROLOGÍA:**

La respuesta inmune a los antígenos virales ha sido objeto de estudio por muchos autores, y actualmente no hay ninguna útil en clínica. El 70% de las mujeres con CIN asociado con HPV poseen anticuerpos IgA contra un péptido codificado por el E2 del HPV 16. Los anticuerpos IgA e IgG contra el péptido E2 y anticuerpos IgA contra el E7 son más comunes en mujeres con CIN que en contro-

les. Recientemente se ha obtenido un anticuerpo monoclonal(CAMVIR-1) contra la proteína L1 de la cápside del HPV 16.

**(I).4.5- 6 COLPOSCOPIA:**

La colposcopia es el método indispensable para el diagnóstico de la infección subclínica cervicovaginal, de la vulva (vulvoscopia) y del pene (peniscopia). Este examen, además, es indispensable para evaluar la extensión de la lesión y para guiar la biopsia. Sin embargo, la colposcopia aún no permite distinguir con seguridad entre infección por HPV y CIN, como tampoco permite distinguir, a no ser por parámetros escasos e inseguros, entre lesiones que contienen el HPV 6/11 y las que contienen HPV 16/18 u otros de alto riesgo oncogénico.

La infección subclínica del cérvix se describe como un área no papilomatosa localizada dentro y fuera de la zona de transformación, que rara vez se extiende al canal cervical, acetoreactiva, de color blancuzco transparente o blanco nieve, de bordes recortados y superficie irregular. Esta lesión se asemeja a la característica del CIN.

**EI DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON LA CIN se basa en:**

- La superficie de las lesiones HPV: asperezas irregulares; bordes poco delimitados;
- En general las lesiones son múltiples, dentro y fuera de la ZT ("lesiones satélite");
- Pueden existir juntas lesiones en vulva, vagina, ano, perianales y periné;
- El color es blancuzco transparente o blanco nieve;
- Sangrado escaso durante la realización de la biopsia;
- Yodorreactividad irregular(manchas de yodo) en la prueba de Schiller por la presencia parcial de glucógeno;
- Los vasos son finos, de calibre uniforme y regular.

Los cuadros de infección HPV que se observan al colposcopio son múltiples y a menudo diferentes de un sitio a otro, existiendo numerosas tentativas de clasificación. El "puntaje" creado por REID<sup>221</sup>(1984) sobre la base de varios parámetros (espesor, borde, color, vasos, prueba de Schiller), no da, en manos diferentes de los autores, resultados válidos y por lo tanto carece de reproductibilidad. Sería válido si las lesiones siempre fueran separadas pero dado que pueden estar superpuestas al CIN o adyacentes a éste, el puntaje de Reid no ofrece utilidad práctica.

La valoración de los 3 parámetros fundamentales: aspereza de la superficie, lesiones satélite y captación irregular del Yodo, según BARRASSO<sup>222</sup>(1987) no tendría suficiente especificidad para distinguir entre infección por HPV aislada y CIN.

## **(I). 5. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA CIN. SCREENING CITOLÓGICO. VALIDEZ Y ERRORES DEL DIAGNOSTICO.**

### **(I). 5.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA CIN**

Hace 40 años que se introdujeron los primeros programas de detección precoz o inicial de numerosas enfermedades crónicas no transmisibles.

Aunque la Prevención Primaria, que es el conjunto de medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad en una población, sería la ideal, en muchas ocasiones no es posible, y la alternativa es la Prevención Secundaria o Diagnóstico Precoz, definida como el conjunto de acciones para el diagnóstico y tratamiento precoz de enfermedades antes de que produzcan manifestaciones clínicas.

En 1957 la Detección Precoz fue definida por la Commission of Chronic Illness como "la identificación de presunción de enfermedad no reconocida, mediante el empleo de estudios o exámenes que puedan practicarse rápidamente".

Tales estudios deben basarse en técnicas relativamente sencillas que discriminen inicialmente a las personas sanas de las que puedan padecer la enfermedad, las cuales deberán ser objeto de un estudio diagnóstico más complejo, pero más fiable, para identificar y cuantificar la enfermedad oculta sospechada con la técnica de detección precoz. La detección Masiva implica un programa que intenta abarcar a toda la población o, al menos, un subgrupo de ella numeroso y la Selectiva comprende el estudio de subgrupos escogidos en base a factores epidemiológicos de riesgo.

El Cribado o SCREENING es una modalidad de prevención secundaria y la inclusión de una enfermedad en un programa de cribado es un proceso complejo, en el cual deben considerarse varias condiciones o Requisitos en relación con la enfermedad, la prueba de detección y el suministro de servicios (WILSON y JUNGER<sup>223</sup> en la OMS,1969) que se deben cumplir en mayor o menor grado:

1.Enfermedad:

- Debe constituir un problema importante de salud para el individuo y la comunidad, por su morbilidad, incapacidad o contagiosidad.
- Debe tener una fase latente o sintomática temprana identificable.
- Debe conocerse suficientemente la evolución natural de la enfermedad.
- El tratamiento en la fase subclínica debe influir favorablemente en su evolución y pronóstico a largo plazo.

2.Prueba:

- Debe ser barata, específica, sensible e inocua.
- Debe ser aceptable y, por tanto, indolora.
- Su coste global debe ser equilibrado en relación con los gastos previsibles.

3.Suministro de Servicios:

- Debe disponerse de medios adecuados para señalar los resultados de la prueba y comunicarlos a las personas estudiadas.
- Medios e instalaciones adecuados para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes identificados en el programa de detección.
- Debe existir una norma respecto a quienes deben tratarse como pacientes.
- La detección debe constituir un servicio continuo con un sistema de comunicación que identifique y conserve el contacto con las personas no cumplidoras.

### **DIAGNOSTICO PRECOZ DEL CANCER CERVICAL: LA CIN**

Sería la aplicación de los Principios generales del Diagnóstico Precoz:

1-Características de la Lesión a prevenir: una lesión precursora y estadio preclínico, con una historia natural que permita su diagnóstico: la CIN, precursora del cancer.

2-Técnica a emplear: Aplicable a grandes grupos de población aparentemente sana; debe ser simple, de bajo coste, con altas sensibilidad (ningún falso negativo) y especificidad ( ningún falso positivo): La Citología exfoliativa del cervix

Dado que la técnica de detección sólo da un diagnóstico de probabilidad, para los casos que resulten positivos, debe existir otra prueba que confirme con seguridad la existencia de la enfermedad: La Colposcopia y Biopsia; y también un tratamiento que modifica la historia natural de la enfermedad, al actuar sobre sus precursores.

3-Grupo de población al que se aplicará la técnica de Diagnóstico precoz. Debe efectuarse en toda la población susceptible de padecer la enfermedad, por lo que es necesario definir los Grupos de Riesgo :

- a) Sin Riesgo: sin relaciones sexuales o histerectomizadas por patología benigna.
- b) Riesgo Bajo: mujeres sin Factores de Riesgo, más de 50 años y citologías anteriores normales (3 negativas en los últimos 5 años).
- c) Riesgo Normal: con relaciones sexuales no incluidas en el grupo de bajo riesgo y sin factores de Riesgo.

- d) Alto Riesgo: con Factores de Riesgo, citologías anteriores atípicas (con o sin confirmación) o Factores relacionados con el control y seguimiento de la CIN.

#### **INTERVALO ENTRE LOS EXÁMENES DE SELECCIÓN:**

Tiene gran importancia para remediar el problema de los falsos negativos. Desde el año 1988 en USA la American Cancer Society y el American College of Obstetrics and Gynecology aconsejan que “todas las mujeres con actividad sexual actual o pasada, o que han alcanzado los 18 años, sean objeto de un frotis anual y una exploración ginecológica”. Sin embargo, cuando se hacen exámenes anuales repetidos, se observa que la mayor parte de las CINs y cánceres se descubren en los 3 primeros años, permaneciendo después el índice diagnóstico relativamente constante, y siendo cada vez más elevado el coste para intentar rebajar aún más esa cifra ya baja de resultados positivos.

El análisis de la relación coste-efectividad motivó la formación de la Canadian Task Force sobre Selección para Cancer Cervical (Comité WALTON<sup>224</sup>), en 1976, que hizo las siguientes recomendaciones:

- 1: No es obligado efectuar citologías antes de los 18 años o de que hayan comenzado las relaciones sexuales.
- 2: Después de un frotis negativo inicial debe repetirse un segundo frotis al año, con objeto de obviar un posible falso negativo.
- 3: Después de 2 frotis negativos, continuarán repitiéndose con una secuencia trianual hasta los 35 años y cada 5 hasta los 60, al cabo de los cuales la mujer dejará de someterse a más pruebas.
- 4: La mujeres con relaciones sexuales precoces y promiscuas deberán ser consideradas de alto riesgo y someterse a tomas citológicas anuales, insistiendo en su búsqueda y mentalización.

Con criterio similar al de la mayoría de los autores americanos, la Sección de Prevención del Cáncer Genital Femenino de la SEGO recomienda desde 1984 la realización de 3 frotis anuales repetidos, cuya negatividad sería el indicador para aconsejar exámenes bianuales en mujeres sin factores de riesgo.

BIBLIOTECA VIRTUAL

**(I). 5. 2 VALIDEZ Y ERRORES DEL DIAGNOSTICO CITOLOGICO. EL PROBLEMA DE LA SENSIBILIDAD SUBOPTIMA**

Desde hace tiempo se tiene la evidencia de que la citología conlleva una tasa definida de falsos diagnósticos negativos, siendo aún mayores en la práctica clínica diaria que los publicados por expertos reconocidos, que oscilaban entre 1,8 y 20%.. CAMPION y REID<sup>225</sup>, en 1990 y GREENBERG<sup>226</sup>, en 1993, publican una tasa de falsos negativos con un solo frotis del 20 al 30% para las CINs de alto grado, que puede llegar al 50% en las de bajo grado. Otros autores dan cifras de falsos negativos del 15% en la CIN III, del 56% en la CIN II y del 68% en la CIN de grado I.

Tasas similares han sido publicadas en 1985 en nuestro país por la Sección de Prevención del cáncer de la SEGO, que en su Encuesta Nacional sobre la CIN<sup>227</sup>, con datos de 34 Centros, encontró una tasa de falsos negativos de la citología del 50,1% para las CIN I; del 32,1% para las CIN II y del 10,3% para las CIN III.

Las cifras de sensibilidad y especificidad son muy variables y dependen básicamente del tipo de lesión, la calidad de la toma y el diagnóstico. La Sensibilidad general en el diagnóstico global de la CIN es de un 93,3%.

La gran variabilidad de estas cifras se debe a que la Sensibilidad de la citología depende de múltiples factores, que podemos resumir en 3:

- a) Causas en el Extendido: de un 50 a un 75% de los falsos negativos; es la más importante y el laboratorio no puede tener una intervención directa.
- b) Causas en el Diagnóstico: constituye alrededor de un 36%
- c) Causas en la Naturaleza de la lesión: Esta es una importante causa de falsos negativos de la citología en las CIN I-II, mientras que la CIN III, al ser más inmadura, descama mayor cantidad de células, siendo más fácil su recogida en la toma citológica.

Según el II Informe WALTON<sup>228</sup> (1982) las causas probables de falsos negativos en citología son las siguientes:

- a. Errores de secretaría en los datos del frotis.
- b. Obtención inadecuada o impropia de la muestra
- c. Presencia de sustancias interpuestas: material celular mezclado con sangre, menstruación, o con lubricantes; exudado inflamatorio excesivo; talco; morfología celular alterada por acción bacteriana.
- d. Problemas técnicos: Fijación inadecuada
- e. Errores en la lectura: Visión incompleta del portaobjetos o Subestimación de las anomalías por una preparación inadecuada y experiencia insuficiente.

Aparte del control de calidad externo, que es retrospectivo y sirve para controlar los parámetros de comparación entre laboratorios, existe el control de calidad interno, que el que pone en práctica un supervisor sobre el 10% de los casos normales y sobre todos los casos anormales.

**(I). 5. 3- NUEVOS PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS EN LAS LESIONES CITOLÓGICAS DE BAJO Y ALTO GRADO**

(Conferencia de Consenso. Sección de Prevención del Cáncer Genital Femenino de la SEGO, 1996)

**(I) 6.3-1 LESION DE BAJO GRADO (CIN I-HPV) (Citología)**

El 60% regresan espontáneamente; por lo tanto, si la Colposcopia es normal, se practicará un control citológico a los 6 meses (tratar inflamación si la hubiera).

Si la colposcopia es anormal, se hará biopsia/s dirigida/s y tratamiento adecuado si se confirma la lesión. Si la biopsia es negativa, excisión de toda la zona de transformación atípica y control a los 3 meses.

Si la colposcopia “no es satisfactoria” observación del canal (cervicoscopia), excisión de la zona de transformación (LETZ) y/o Legrado endocervical.

**(I) 6.3-2 LESIONES DE ALTO GRADO (CIN II-III) (Citología)**

Toda lesión citológica de alto grado debe ser confirmada correctamente. Ante una colposcopia normal, poco frecuente, es imprescindible el estudio endocervical

(escobillado, legrado o cervicoscopia). Si el resultado fuere negativo se repetirá la citología ante la sospecha de un falso positivo.

Si de nuevo la citología fuere positiva o el estudio endocervical positivo, se llevará a cabo una Conización. Si la citología fuere negativa, se repetirá cada 3 meses (hasta un total de 3 citologías negativas).

En los raros casos de Discordancia, si el grado histológico resulta más avanzado (microinvasión o invasión) el tratamiento adecuado; Si el grado es menor (lesión de bajo grado) se procederá como lesión de bajo grado.

## **(I). 6 TRATAMIENTO DE LA CIN Y DE LA INFECCION POR HPV**

### **(I).6-1 TRATAMIENTO DE LA CIN**

La histerectomía ha sido durante muchos años el tratamiento de elección para el CIS. En la década de 1960 se introdujo la conización mediante bisturí frío y a finales de la década de 1970 los tratamientos conservadores (diatermocoagulación, criocirugía, asa diatérmica, vaporización y resección con láser) y por último a mediados de la siguiente década de 1980 la conización con láser.

Según los actuales conceptos de radicalidad en oncología se define como tratamiento ideal el que permite la extirpación selectiva del área de tejido neoplásico con el máximo respeto del tejido sano circundante teniendo en cuenta las modalidades de difusión y extensión microscópica de la enfermedad. Estos métodos han puesto en evidencia la posibilidad de resultados comparables a la cirugía cruenta con la ventaja específica de la conservación anatómica y funcional del órgano en forma casi integral.

El tratamiento de elección de la CIN se basa, actualmente, no en la gravedad histológica (CIN I-II-III) sino en la localización de la lesión, diagnosticada mediante colposcopia y biopsia. La CIN localizada en el exocérvix, que no se extiende al canal, puede ser tratada de modo conservador; y por el contrario, las lesiones que se extienden al canal, con legrado endocervical positivo, o aquellas en la que la zona de transformación no puede visualizarse en su totalidad, deben ser tratadas con conización, quirúrgica o con láser.

**Conización con bisturí en frío:**

La conización fue introducida por Miller y Todd en 1938, mediante electrocirugía. Más adelante el bisturí eléctrico fue sustituido por el bisturí frío angulado para obviar la necrosis del tejido. Consiste en la extirpación de un cono de tejido en ápice truncado, cuya circunferencia de base pasa por fuera de la zona yodonegativa y cuyas paredes comprenden el canal cervical en buena parte de su altura, diferente según sean mujeres en edad fértil o no. Es una técnica diagnóstica y curativa. Se efectúa cuando hay razones especiales para conservar el útero (pacientes jóvenes y con deseos de procrear) y cuando no existen afecciones ginecológicas concomitantes (miomas uterinos, quistes ováricos) que hacen preferible el tratamiento quirúrgico mayor (histerectomía total simple).

**Tratamientos conservadores/destructivos**

La frecuencia de complicaciones tardías, el incremento de jóvenes portadoras de CIN, el concepto de que el tratamiento se basa más en la localización que en la gravedad histológica, y el costo de la hospitalización, han orientado hacia el empleo de tratamientos conservadores destructivos, con muy baja morbilidad

## Objetivos

---

inmediata y tardía, y que pueden ser realizados dentro del régimen de "hospital de día", sin anestesia general, mediante las siguientes intervenciones:

- Criocirugía: Coagulación en frío ("cold coagulation"),
- Diatermocoagulación profunda,
- Asa diatérmica,
- Vaporización con láser de CO<sub>2</sub>
- Resección con láser de CO<sub>2</sub>

Deben cumplir los siguientes Requisitos:

- garantizar la eliminación definitiva de la lesión;
- conservar la integridad funcional del útero
- que la tasa de morbilidad sea baja.

Contraindicaciones del tratamiento conservador:

- la falta de visualización colposcópica de la unión escamosocilíndrica (la microcolpohisteroscopia ha modificado en parte este concepto);
- la localización exclusiva o prevalente en el endocérnix;
- la extensión de la lesión a los fondos vaginales.

### **. CRIOTERAPIA:**

Se basa en la congelación de los tejidos mediante gases inertes líquidos como el CO<sub>2</sub> o N<sub>2</sub>O que pueden alcanzar temperaturas de -100°C que determinan efectos directos sobre los tejidos e indirectos sobre el microcírculo que los rodea, con la consiguiente necrosis por anoxia celular.

Mediante el método de Kauffman de "freeze-defreeze-refreeze" con doble congelación, cada una de 3 minutos, intercalados por una pausa de descongelación de 5 minutos, se obtiene el máximo efecto necrotizante. Es sencillo, indoloro y no requiere anestesia. Se efectúa con una serie de criosondas metálicas de dimensiones diversas, aplicadas en la superficie del cuello uterino. La destrucción tisular llega a 2-5 mm de profundidad.

Las complicaciones son poco frecuentes.

En la revisión de la literatura efectuada por CHARLES Y SAVAGE<sup>229</sup> en 1980, la tasa de éxitos iba del 27% al 96% (datos relativos acerca de 3.000 pacientes tomados de 16 autores). La diferencia de los resultados dependía de otros factores como la técnica y el instrumental empleados, los criterios de evaluación de la respuesta, y de la propia experiencia del autor. Una revisión consecutiva realizada por DISAIA Y CREASMAN<sup>230</sup> en 1984 sobre 2.690 pacientes correspondientes a 6 autores, registra un porcentaje de fracaso terapéutico que llega al 8%;

#### **. DIATERMOCOAGULACIÓN PROFUNDA:**

Si se realiza a más de 2-3 mm de profundidad, provoca dolor y precisa anestesia general. El área debe ser tratada hasta que no aparezca moco, cuya exudación de las criptas glandulares es estimulada por el calor. Se produce una amplia necrosis y la caída de la escara determina hemorragia. La destrucción masiva del tejido tratado provoca un elevado porcentaje de secuelas postoperatorias, tales como hemorragias vaginales durante 3-4 semanas y posibilidad de infección, y tardías como fibrosis cicatricial y estenosis del canal cervical e infertilidad. En pacientes tratadas por CIN de diferente grado se comunica en la literatura una tasa del 97,3% de éxito después de un solo tratamiento.

Los resultados terapéuticos obtenidos con la criocirugía y la diatermocoagulación profunda pueden superponerse. La principal crítica a estos métodos es que actúan "a ciegas" por cuanto con ninguno de ellos es posible graduar la profundidad.

#### **. ASA DIATERMICA:**

Tiene escasa difusión, aun cuando presenta algunas ventajas. Es un instrumento ablativo constituido por un electrodo activo, moldeado en forma de semicírculo o semiovalado, aunque puede ser moldeada por el operador, con filamento metálico de un grosor menor de 0,2mm, que se utiliza con la función de corte coagulante. Se obtiene uno o varios fragmentos de tejido para el estudio histológico. Si la técnica utilizada es correcta, no es dolorosa.

El asa diatérmica permite la ablación superficial (con un asa moldeada en forma rectangular) y la conización (con un asa ovalada), siendo excelente en ambos casos la "restitutio ad integrum".

. **LÁSER:** ("Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation")

Se usa el láser de CO2 con dos procedimientos: la Vaporización (que no permite el examen histológico) y la Conización.

La Vaporización con láser se efectúa en los casos de exclusiva localización exocervical, destruyendo la zona afectada hasta una profundidad de 6 mm. Es ambulatorio.

La Conización con láser se efectúa bajo control colposcópico, con las mismas indicaciones de la conización quirúrgica. El rayo láser se emplea de manera similar al bisturí y la profundidad y la anchura del cono estarán determinadas por la topografía de la lesión y del cérvix. En general se efectúan dos tipos diferentes de conización con láser: la resección conoide y la resección discoide (cuando es visible el límite superior de la lesión). La intervención se efectúa con anestesia local.

## **(I).6. 2 TRATAMIENTO DE LA CIN ASOCIADA CON INFECCION POR HPV**

No existe un tratamiento antiviral específico que permita la erradicación del DNA viral. Las tasas de curación se relacionan más con el tamaño y distribución de las lesiones que con el grado morfológico o tipo viral encontrado.

El tratamiento de la CIN asociada a infección por HPV es el mismo que se indica para la CIN pura, determinado por la localización y extensión de la lesión, aunque presenta una alta tasa de recidivas.

Puede adoptarse una actitud conservadora, expectante en algunos casos, considerando la posibilidad de regresión espontánea, aunque ésta y el momento de regresión son imprevisibles, y también puede haber un crecimiento de la lesión.

**Tratamientos tópicos:**

-Podofilotoxina para condilomas vulvares, por ser autoaplicable y de escasa toxicidad.

-El 5-Fluoracilo en crema, indicado en lesiones Vaginales, clínicas y subclínicas y VAIN, rebeldes a otros tratamientos, en regímenes largos.

-El tratamiento Inmunológico con Interferón beta utilizado hace poco tiempo, por su actividad antiviral y antiproliferativa: Interferón fibroblástico administrado por vías general, peri o intralesional, con una reducción en la tasa de Recidivas, habitualmente alta. Se considera de elección en lesiones HPV extensas y/o recidivantes, rebeldes a otros tratamientos e infecciones multifocales o diseminadas, especialmente la lesión escamosa intraepitelial (SIL) asociada en mujeres jóvenes. También se ha indicado como coadyuvante de los tratamientos destructivos o escisionales.

-Actualmente están en experimentación Vacunas HPV, otros tratamientos Inmunológicos y con agentes diferenciadores.

## **(II) OBJETIVOS.**

### **(II).1- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN) y el cáncer cervicouterino siguen siendo un problema de salud importante para las mujeres en todo el mundo, ya que es el 2ª más frecuente en ellas después del cáncer de mama, con alta mortalidad y morbilidad del tratamiento.

En los últimos 40 años, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cervix han disminuido en casi todos los países desarrollados, atribuyéndose a la introducción y generalización de las pruebas de detección precoz con frotis de Papanicolau.

La fácil accesibilidad del cuello uterino tanto a la inspección como al estudio citocolposcópico e histológico, ha permitido el estudio extenso de la naturaleza de las lesiones intraepiteliales y sus posibilidades de progresión, pudiendo permanecer la enfermedad durante años en una fase reversible.

La CIN, considerada como un precursor del cáncer cervical, fue definida por RICHART 21, 22, en 1973, diseñando también este autor un sistema de clasificación con 3 grados, en base al porcentaje de células indiferenciadas desde la membrana basal hasta la superficie, debido a que los hallazgos histológicos en la CIN pueden variar ampliamente.

Desde hace poco tiempo, se describe la patogénesis de la neoplasia cervical como un proceso multietápico y debido a una serie de agentes causales que

actuarían en cada una de las fases, dando lugar a su progresión, estabilización o regresión: En la etapa inicial se produciría, por agentes infecciosos, en adolescentes y jóvenes, una CIN de Bajo grado, regresando posteriormente en pocos años y de forma espontánea las lesiones en la mayoría de los casos, aunque a veces persisten y pueden progresar (aproximadamente un 15-25%, en 2-4 años; SCHIFFMAN<sup>231</sup>, 1995), hacia lesiones de Alto grado.

Hace ya años que se conoce cómo determinados factores guardan relación con la aparición de las lesiones premalignas del cuello uterino, definiéndose lo que se han llamado Factores y Grupos de Riesgo; pero mientras que los Factores de Riesgo han sido estudiados para las lesiones más graves, han recibido poca atención para las de bajo grado. Así, diferencias epidemiológicas podrían caracterizar diferentes grados de CIN.

Aún se conoce poco acerca de la influencia de los factores reproductivos en la génesis y desarrollo de los diferentes grados de la CIN (especialmente la de bajo grado)

En la última década se ha demostrado que existen otros factores distintos de los clásicamente admitidos, relacionados con la aparición de las lesiones premalignas y el carcinoma del cervix y, en cambio, se ha puesto en duda la intervención de otros antes aceptados.

La evidencia, aunque aún incompleta, del papel etiológico clave de la infección por el Papilomavirus ha alterado profundamente el conocimiento que se tenía de la etiología de la CIN. Así, todavía no está del todo claro si los factores de riesgo previamente establecidos son independientes o actúan como Cofactores permitiendo la acción del virus.

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) sería parte de un proceso continuo y escalonado, pudiendo compartir una serie de características comunes con el cáncer. Por lo tanto, en términos epidemiológicos, podrían mostrar similitudes aquellos Factores implicados en la carcinogénesis y desarrollo del cáncer en estadios precoces, pero ser diferentes los envueltos en estadios posteriores (DAYNE<sup>232</sup>, 1980).

Aunque la epidemiología y los factores de Riesgo del cáncer invasor de cervix uterino han sido descritos extensamente, existe escasa bibliografía acerca de la etiología y los Factores de Riesgo para la CIN, y apenas existe en nuestro medio, Granada y provincia (ESPIN<sup>233</sup>, 1990).

Numerosos estudios caso-control han demostrado la existencia de Factores de Riesgo asociados al cáncer cervical invasor, y que especialmente aquellos relacionados con la conducta sexual (infecciosos), pueden estar asociados también con la CIN. No obstante, muchos de estos estudios se realizaron antes de la demostración del Papilomavirus humano (HPV) como el principal (aunque no el único) agente implicado en la patogénesis inicial y el desarrollo del cáncer cervical, sin tener en cuenta, por tanto, su efecto al determinar y evaluar la importancia de otros Factores de Riesgo.

Algunos estudios caso-control de CIN recientes, ya ajustado el efecto del HPV, aunque con un pequeño número de casos, muestran el efecto de otros posibles Factores de Riesgo (Multiparidad, Anticonceptivos orales) en el desarrollo de la CIN.

Así, los diferentes Grados de la CIN podrían estar caracterizados y determinados por diferencias epidemiológicas, aunque este aspecto es aún poco conocido, pudiendo deberse a Factores relacionados con la conducta sexual y la reproducción, junto con otros como el tabaco, hormonales, nutricionales, inmunológicos, etc.

## **(II)..2- OBJETIVOS PROPUESTOS :**

### **GENERAL:**

En el año 1986 nos planteamos el presente estudio, de forma retrospectiva y prospectiva, con el propósito de definir y cuantificar los Factores de Riesgo que presentan una asociación con el desarrollo de la CIN en sus diferentes Grados, que nos ayudaran a identificar más fácilmente a la población de mujeres de nuestro medio con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y su capacidad de progresión, para así poder intervenir en sus estadíos más precoces.

Construimos modelos de Regresión logística multivariante para identificar y cuantificar cuales son los Factores de Riesgo que presentan una asociación estadística independiente, es decir, por sí solos, con el desarrollo de la CIN y la fuerza de esa asociación, medida por el Riesgo Relativo o sus estimaciones (Odds Ratio),.

## **ESPECÍFICOS:**

- 1) Análisis y definición del Perfil Epidemiológico, valorando los posibles Factores de Riesgo, que diferencian a las mujeres que desarrollan una CIN (como lesión precursora del cancer cervical), frente a un grupo control de mujeres que no la presentan, entre las que acuden a la consulta de DPC, desde el año 1975 al 1993 en nuestro medio (Granada y provincia).
- 2) Investigación de las posibles diferencias epidemiológicas entre las pacientes según el grado de la CIN que presentan.
- 3) Estudio de la asociación de la CIN con la infección por el HPV (Papilomavirus humano) durante este período de tiempo.
- 4) Análisis de las Consultas o Revisiones DPC anteriores al diagnóstico de la enfermedad y la presencia o no de Patología cervical previa en las mujeres que van a desarrollar una CIN.
- 5) Análisis y valoración de la Fiabilidad de las Pruebas y Técnicas utilizadas para el Diagnóstico de la CIN en sus diferentes Grados.
- 6) Como complemento al estudio epidemiológico, se analizarán los aspectos relacionados con la práctica Diagnóstico-Terapéutica y el Seguimiento a corto y largo plazo tanto de las mujeres con lesiones intraepiteliales como las del grupo Control.

### **(III). MATERIAL, POBLACION Y METODOS**

#### **(III).1. MATERIAL: POBLACION**

Se realiza un estudio de base hospitalaria, que se inicia en el año 1986, estando formada la muestra o población por las mujeres que acuden a screening citológico a las consultas de la Sección de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital femenino del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, desde el año 1975 hasta la finalización del estudio en el año 1993, y fueron seguidas posteriormente hasta Enero de 1997 que se cerró el estudio.

Durante dicho período de tiempo se vieron 39.870 mujeres y se hicieron un total de 85.045 Exámenes.

#### **Casos:**

Se incluyeron como casos todas las mujeres con diagnóstico histológico de CIN desde el 1 de Enero de 1975 hasta el 31 de Diciembre de 1993: un total de 491 mujeres.

Al inicio del estudio, en 1986, se incorporaron todas las pacientes diagnosticadas desde el año 1975 (casos Prevalentes), junto con todos los casos nuevos diagnosticados desde el 1 de Enero de 1986 hasta la finalización del estudio en 1993 (casos Incidentes).

Se recogieron de los archivos y revisaron, por un mismo y experimentado patólogo, todas las preparaciones histológicas de los casos incluidos, que fueron así catalogados con iguales criterios diagnósticos.

**Controles:**

Por cada caso se incluyó un Control. Para la formación de este grupo, se seleccionaron mujeres entre las que acudieron a la consulta, por iguales motivos que los casos, y durante el mismo período de tiempo, estando así constituido este grupo por una población de 491 mujeres con examen negativo, seleccionadas con el criterio del número de Historia clínica siguiente a cada uno de los casos.

Todas las mujeres diagnosticadas de CIN fueron evaluadas, indicándose el tratamiento más adecuado y menos agresivo, según los Protocolos de la Sección. Las mujeres incluidas en ambos grupos fueron seguidas posteriormente, de la forma habitual y protocolizada en la Sección, hasta el año 1997 que se cerró el estudio.

A todas las mujeres, al acudir por 1ª vez a la consulta y antes del diagnóstico, se les rellenaba una Historia Clínica por personal sanitario entrenado, haciendo hincapié en un cuestionario que incluía datos de filiación y personales, antecedentes familiares personales y obstétricos, estilos de vida, hábitos sexuales, consumo de tabaco, métodos anticonceptivos y exámenes con citologías previos).

### **(III). 2- METODOS DIAGNOSTICOS : TECNICAS**

#### **(III).2 -1. CITOLOGIA CERVICOVAGINAL**

.Recogida del Exudado: La obtención de muestras para el examen citológico cervicovaginal se efectúa antes de la exploración ginecológica y, después de introducir suavemente el espéculo evitando sangrados, bajo visión directa del cuello.

Se emplea un método mixto de obtención de la muestra vaginal, exo y endocervical: La TRIPLE TOMA de WIED y BAHR 205 (1959) en la que en un mismo porta con 3 divisiones se extiende el material celular recogido del cuello, endocervix y fondos vaginales.

- . Toma Vaginal: De los fondos con la espátula de Ayre humedecida.
- . Toma Exocervical: Con la espátula, de la unión Escamo-Columnar
- . Toma endocervical: Se emplean hisopos con algodón, para una recogida no traumática, adecuándolo al canal endocervical y haciendo barrido de sus paredes.

En el porta las extensiones de las tomas vaginal y exocervical se hacen perpendicularmente a su eje mayor, en un extremo y en el centro del mismo; y la endocervical en el otro extremo, depositando el material con un movimiento circular. Las extensiones se hacen cuidadosamente para evitar defectos en su grosor.

.La Fijación se hace de forma inmediata a las tomas, utilizándose como fijador una mezcla de alcohol-éter a partes iguales.

Finalmente, la tinción se realizó con el método de coloración policroma de Papanicolaou.

#### **(III).2-2. COLPOSCOPIA:**

Siguiendo la metódica del examen colposcópico (colposcopia ampliada), con arreglo a lo mencionado en el capítulo de procedimientos diagnósticos, y triple Colposcopia ante la sospecha de infección por el HPV y/o CIN vaginal o vulvar; con eventuales biopsias dirigidas.

Legrado endocervical cuando la imagen atípica colposcópica penetra en el canal endocervical o en caso de citologías atípicas o malignas con colposcopias normales y unión escamosocilíndrica no visible. Puede obviarse en casos de atipia colposcópica leve no totalmente visible con triple toma citológica negativa.



### **(III).2-3. HISTOLOGIA: BIOPSIA; CONIZACION; HISTERECTOMIA**

#### **(III).2-3.- A .- BIOPSIA / LEGRADO ENDOCERVICAL**

BIOPSIA: Consiste en la obtención de una muestra de tejido de unos 2,5 mm. del exocérvix para diagnóstico histológico ante lesiones sospechosas. Se hace dirigida por colposcopia, con pinza sacabocados de Schneider, y sobre las imágenes más sospechosas; fijando el material en formol al 10%.

Los Pólipos del cérvix se extirpan por torsión, con pinzas de anillo, coagulando su base con Nitrato de Plata para hacer hemostasia.

LEGRADO ENDOCERVICAL: Se practica ambulatoriamente, sin precisar anestesia. Fijando el cervix, se introduce la legra endocervical 2-3 cm en el canal endocervical y se efectúa un raspado minucioso de sus paredes, fijando el material obtenido en formol al 10%.

#### **(III).2-3.- B- CONIZACION**

Se realiza preferentemente en período postmenstrual para no confundir hemorragias con la menstruación y para que cuando llegue la misma esté reepitelizado. Son necesarias las medidas habituales de desinfección y asepsia locoregional. Habitualmente la conización fría se hace con anestesia general o locoregional, aunque con el láser y asa diatérmica basta con la local o paracervical. Previamente a la conización se realiza una colposcopia y test de Schiller para la localización de la lesión exocervical y para valoración de la profundidad de la lesión endocervical. El cono debe incluir toda la lesión junto con la zona de transformación y llegar a incluir la lesión endocervical (en general 2- 2,5 cm), pero respetando el orificio cervical interno (OCI). Después se hace hemostasia del estroma mediante electrocoagulación con bola;

#### **(III).2.3.-C. HISTERECTOMIA**

Se indicó una Histerectomía total (con o sin anexectomía, según circunstancias individuales), en mujeres ya mayores y con sus deseos de fertilidad completados, si existía otra patología añadida.

**METODO SEGUIDO PARA EL ESTUDIO CORRECTO DE LAS PIEZAS**  
(Biopsia, cono, cervix uterino):

Se fijan con formol al 10% y envían inmediatamente al laboratorio, (marcados los conos con un punto a las 12 horas).

Para su correcto estudio se incluyen en parafina, se cortan en su totalidad y se aplican las técnicas de coloración convencionales para la microscopía óptica: Hematoxilina-eosina y Tricrómica de Masson.

### **(III).-3. DIAGNOSTICO EN BASE AL METODO: CLASIFICACIONES**

#### **(III). 3- 1. CITOLOGIA**

La prioridad del informe citológico radica en el diagnóstico de las células tumorales o sospechosas y en segundo lugar, la caracterización del tipo celular (pavimentoso, cilíndrico o indiferenciado).

El informe del laboratorio de citopatología se sintetizaba, hasta 1969, en las 5 clases de PAPANICOLAOU, y aunque se mantuvo esta clasificación tras la definición en 1961 del término Displasia, los hallazgos fueron clasificados con arreglo al esquema diagnóstico establecido por PATTEN200 en 1969, catalogando la gravedad de las lesiones según el número de células anormales o displásicas en:

- Negativos;
- Cambios Benignos (incluye Riesgo citológico elevado por parahiperqueratosis, atipias leves, condilomas);

- Cambios citológicos Atípicos (Displasia Leve, Moderada o Grave) y
- Citología Maligna.

Posteriormente se introdujo la clasificación denominada BETHESDA SYSTEM (1989), que es una clasificación "descriptiva" de la citología cervicovaginal, e intenta diagnosticar en términos no ambiguos.

Aunque la verdadera innovación del Bethesda System consiste en clasificar sólo en 2 grupos todas las lesiones precursoras: SIL de Bajo y de Alto grado

### **(III). 3- 2. COLPOSCOPIA**

Se siguió la Clasificación Colposcópica Internacional de 1975 elaborada por el Comité para la Nomenclatura de la IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy), en sus grupos básicos, graduándose las imágenes atípicas según los criterios de la Clasificación de la zona de transformación atípica (ZTA) de COPPLESON y REID (1978); que establece una graduación de los hallazgos anormales en la ZTA en relación con la alteración epitelial y la atipia vascular.

### **(III). 3- 3. HISTOLOGIA**

Se siguió la clasificación de las Displasias, aprobada en 1961, en 3 grados, muy similar a la propuesta por RICHART en 1967, y posteriormente aceptada en el III Congreso Mundial de Patología cervical uterina y Colposcopia celebrado en Orlando en 1978. En la CIN la alteración fundamental es la ausencia de diferenciación de sus elementos y según la proporción de células indiferenciadas, se establece una clasificación en:

CIN de grado I (displasia leve).

CIN de grado II (displasia moderada).

CIN de grado III (displasia grave y CIS).

Se valoró como diagnóstico final el de la lesión histológica más grave encontrada en los diferentes métodos de muestreo aplicados en cada paciente.

### **(III).4 - PROTOCOLO DIAGNOSTICO Y TERAPÉUTICO**

#### **(III).4- 1.- METODO DE SCREENING: CITOLOGIA**

Se utiliza la Citología exfoliativa del cervix y un método mixto de obtención de las muestras vaginal, endo y exocervical: La TRIPLE TOMA de WIED y BHR205 (1959) poniéndose en un porta con 3 divisiones las células recogidas de cuello, endocervix y fondos de saco vaginales.

#### **(III).4- 2.- FRECUENCIA DEL SCREENING**

Siguiendo las directrices del Informe WALTON224 de 1976 con algunas modificaciones, se indica:

- citología Anual a toda mujer con relaciones sexuales e incluida en los Grupos de Riesgo Bajo (más de 50 años y con 3 citologías normales en los últimos 5 años; o R.Normal (con relaciones sexuales no incluidas en el grupo de bajo riesgo).

- Si el frotis es normal se Repite al año, para eliminar los falsos negativos, y si 2 frotis sucesivos han sido normales está justificado espaciarlo y realizarlo cada 3 años hasta los 35 años, y luego, si éstos han sido negativos, cada 5 años hasta los 60 (salvo en caso de riesgo elevado).

Toda lesión sospechosa implica la repetición del frotis al menos anual. A partir de los 60 puede pararse el exámen.

En el programa de screening no se incluyen las mujeres que nunca tuvieron relaciones sexuales. Tampoco seguirán controles las pacientes hysterectomizadas por lesiones benignas (Grupo sin Riesgo).

### **(III).4-3.- PROTOCOLOS DIAGNOSTICOS EN FUNCION DEL HALLAZGO CITOLOGICO Y EN MUJERES CON RIESGO CITOLOGICO ELEVADO**

En principio, se excluyeron del screening las mujeres sin relaciones sexuales, así como las hysterectomizadas por patología benigna; aunque si alguna lo solicitaba no se le negaba.

**Mujeres de Riesgo Normal:** se practicaron 2-3 frotis sucesivos anuales si su resultado era normal, para obviar un posible falso diagnóstico negativo, demorando después la frecuencia de citologías a una cada 3 años, y hasta los 65 años; en atención a las recomendaciones dadas en 1984 por la Sección de Diagnóstico Precoz del Cancer de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia).

**Mujeres de Alto Riesgo:** Fueron objeto de screening Anual, con citología y/o colposcopia adicional, hasta el mismo límite de edad:

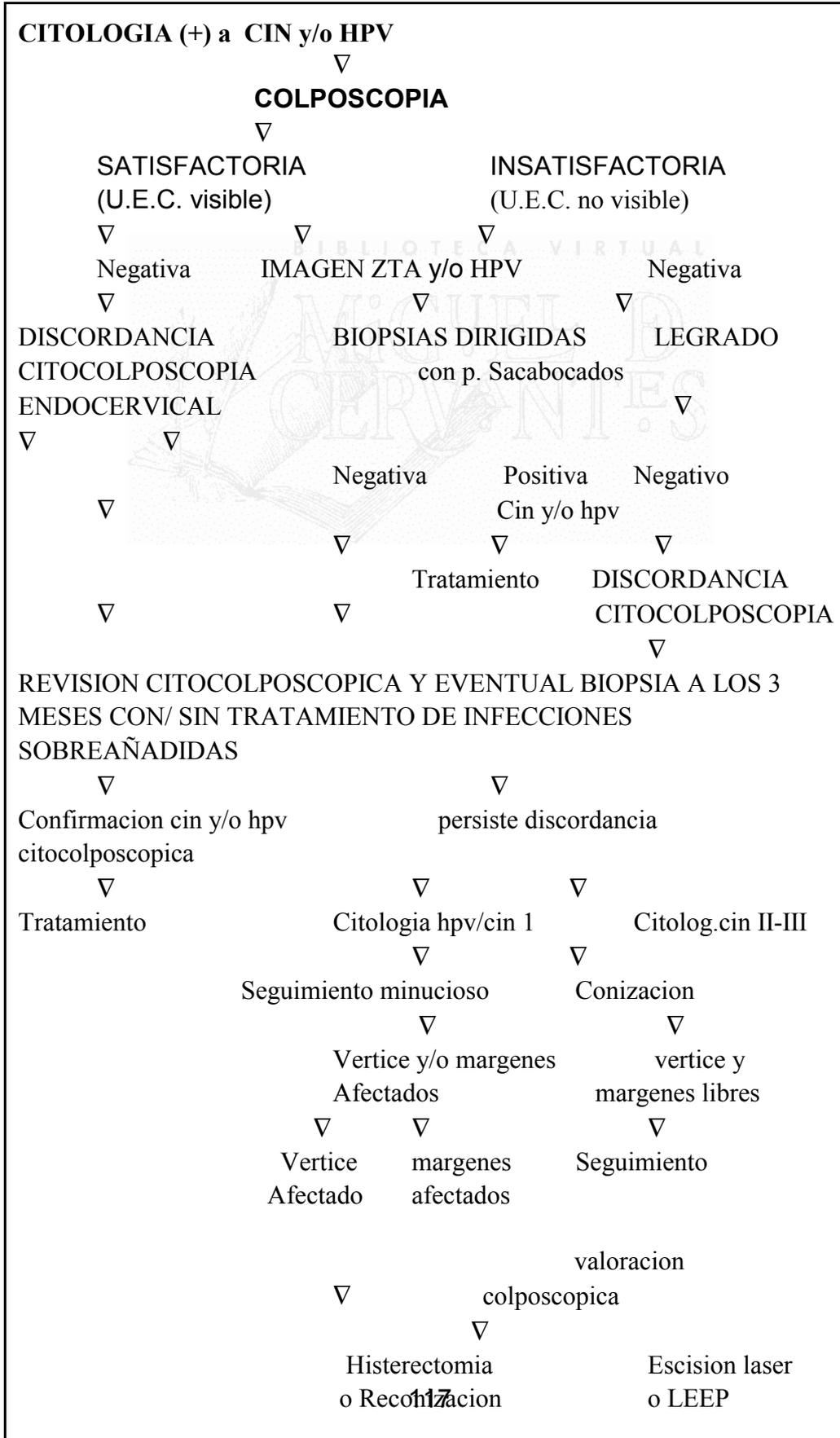
- Catalogadas de Alto Riesgo (Relaciones sexuales precoces y promiscuas),
- Citologías anteriores atípicas (con/ sin confirmación histológica),

-Factores relacionados con el control y seguimiento de una CIN previa ya tratada.

Ante un Riesgo Citológico elevado (Ascus, Atipias leves, condilomas, parahiperqueratosis), se siguió el Protocolo diagnóstico con colposcopia y eventual biopsia según el esquema siguiente

**( PROTOCOLO EN FUNCION DEL HALLAZGO CITOLOGICO)**





Hay cada vez más tendencia a abandonar la conización clásica con bisturí, sustituyéndola por la practicada con láser o asa diatérmica, acompañada de legrado endocervical.

#### **(III).4- 4- PROTOCOLO TERAPÉUTICO**

Una vez diagnosticada una CIN, y aunque las tendencias han ido modificándose a lo largo de los últimos años, en general se indicó un tratamiento destructivo local mediante crioterapia en los casos de CIN I y II, siguiendo la técnica de Kauffman de doble congelación durante 3 minutos, en 2 sesiones con un período intermedio de descongelación de 5 minutos, utilizando un aplicador cónico estándar sobre el OCE, seguido de aplicaciones complementarias marginales con sonda plana en los casos en que la bola de congelación no abarcaba por su extensión toda la ZTA.

Al disponer en el último año de un sistema láser de CO<sub>2</sub> se incorpora algún caso de vaporización en este tipo de lesiones.

En el último año se añade un pequeño grupo de tratamientos con Interferón beta, correspondientes a un estudio multicéntrico iniciado.

Las CIN III fueron tratadas mediante conización y/o histerectomía total en aquellos casos con otra patología asociada o deseos de la paciente de resolver definitivamente su fertilidad.

Algún caso de lesiones muy pequeñas no fueron tratadas y se controlaron posteriormente según protocolo de seguimiento.

### **(III).5 - PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO**

Toda paciente tratada por una CIN fue objeto de Seguimiento, que incluía citocolposcopia rutinaria y eventual muestreo histológico, con una periodicidad trimestral durante el primer año y semestral en los dos años siguientes, al cabo de los cuales, si las revisiones habían sido negativas, las pacientes pasaban a un seguimiento con periodicidad anual.

Dada la frecuencia con que en los tratamientos con crioterapia se produce una involución de la Unión escamocilíndrica, todos los casos en que se observó ésta circunstancia fueron objeto de un Legrado endocervical al año del tratamiento. Se consideró Persistencia la observación, dentro del primer año de seguimiento, de una CIN de menor o igual grado; y Recidiva la aparición, después de un año de seguimiento, de nuevas lesiones, con evidencia previa de exploraciones negativas. La observación durante el seguimiento de lesiones persistentes más graves que las inicialmente tratadas, fue catalogada como Progresión.

### **(III).6- ANÁLISIS Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES RECOGIDAS**

- 1) **Número de Historia**, abierta en la Sección de DPC cuando acude la mujer por primera vez.
- 2) **Diagnóstico Final**: CIN o Control, y si es CIN el grado y presencia o no de HPV.
- 3) **Fecha** del Diagnóstico de la CIN
- 4) **Edad** al diagnóstico, en años
- 5) **Estado Civil** en el momento del diagnóstico: solteras (no casadas anteriormente), casadas, viudas, separadas o divorciadas.

-6) **Edad del 1º coito** o del inicio de las relaciones sexuales con coito vaginal, en años.

-7) **Edad del 1º embarazo** : en años

-8) **Edad de la Menopausia**, si la presenta, en años

-9) **Gestaciones y Paridad** al diagnóstico de la CIN: nuligesta o no y número.

-10) **Embarazada - Puérpera** o no al diagnóstico de la CIN: (Trimestre de gestación).

-11) **Actividad o Conducta Sexual:**

-mujeres vírgenes sin actividad sexual

-casadas o que vivían con pareja fija, (monógamas)

-mujeres promiscuas: las que manifestaban una actividad sexual promiscua, con 2 o más de parejas sexuales en los 5 últimos años.

-No especifican pareja ni tipo de actividad sexual al responder.

-12) **Tabaco**

-No Fumadora o ex-Fumadora desde al menos 5 años.

-Fumadora en los últimos 5 años y tipo según el consumo de cigarrillos medio diario sea: < de 5; de 5 a 20 o mayor de 20.

-13) **Método Anticonceptivo:** utilización o no en los 5 últimos años de algún método y siempre que lo usara por un tiempo igual o mayor a un año: Ninguno, barrera (condón y/o diafragma), coito interrumpido, anticonceptivos orales, Dispositivo intrauterino, ligadura tubárica. (Si en ese tiempo hubiera utilizado más de un método se consideraría el usado durante más tiempo)

-14) **Estado o Nivel Socioeconómico:** Según el método de clasificación anglosajón, revisada y validada en 1989 (DOMINGO Y MARCOS<sup>234</sup>) por la ocupación o profesión del cabeza de familia junto al nivel educativo de ambos, en 5 estratos sociales:

(V)-Clase Alta: Profesional, Técnico superior o Empresario , con Estudios Universitarios superiores

(IV)-Clase Media-Alta: Profesional o Técnico medio, universitario medio.

(III)-Clase Media-Baja: Profesional, Administrativo o Técnico cualificado, con bachiller o formación profesional superior.

(II)-Clase Baja: Obrero cualificado con estudios primarios.

(I)-Clase muy Baja o paupérrima (con ningún o muy escasos ingresos): Obreros no cualificados o parados, sin estudios o analfabetos.

-15) **Antecedentes de Enfermedades de Transmisión Sexual:** Ninguna, o antecedentes de cualquiera de las definidas como ETS: Herpes genital, Gonococia, Lues, Tricomonas, Condilomas (se incluyen los antecedentes de infecciones por el papilomavirus humano, tanto en la vulva como en el cuello uterino), ETS sin especificar.

-16) **Número de Revisiones DPC Previas:** ninguna y en caso de haber, su número.

-17) **Intervalo** desde la última Revisión: si la ha habido, en meses.

-18) **Diagnóstico Previo** más Desfavorable en las Revisiones DPC y Patologías Previas cervicales más graves.

-19) **CITOLOGIA: Grado de Papanicolaou**

-20) **Diagnóstico Orgánico Citológico:** según la clasificación de PATTEN (1969) y recientemente la BETHESDA System (1989).

-21) **COLPOSCOPIA:** Existencia o no de ZTA y el **Grado de la ZTA** (Zona de Transformación Atípica), según la clasificación colposcópica Internacional de 1975 y la clasificación de la ZTA de COPPLESON (1978). Además se incluye la extensión de la ZTA.

-.22) **Involución de la ZTA:** eutópica o involucionada y calificación de la visualización por el médico como suficiente o insuficiente (colposcopia insatisfactoria).

-.23) **Patología Colposcópica asociada:** No hay; y si la hay: inflamación-colpitis, erosio vera, cambios yatrógenos o gravídicos, pólipos, condilomas planos o acuminados.

-.24) ANATOMIA PATOLOGICA:

**Biopsia** única o múltiple,

**Legrado endocervical,**

**Conización** (con el estado de los **márgenes**, libres o afectados)

**Histerectomía.**

-.25) **TRATAMIENTO:** Fecha de inicio y Cronología de los tratamientos

Tratamiento inicial tras el diagnóstico.

Tratamiento desde el 2º hasta los 5 años

Tratamiento después de los 5 años

-.26) **SEGUIMIENTO:** Durante los primeros 5 años y posteriores a largo plazo en los casos conocidos.

-.27) **Gestaciones Posteriores** a la CIN:

-Si las ha habido y su **número**

-**Evolución de la 1ª Gestación** posterior a la CIN: Aborto (espontáneo o provocado); Parto Preterminal (con o sin cerclaje); Parto a término (con o sin cerclaje).

-**Intervalo** (en meses) desde el diagnóstico de la CIN y la 1ª Gestación

**-Terminación del Parto:** espontáneo u operatorio vaginal, cesárea.

**(III).7- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

(1)Nº Hª. D.P. _____	(2)CIN/CON ____
(4)FECHA DIAG. (año): _____	(3)DIAGNOSTICO FINAL A.P. ____
(5)EDAD Al diagnostico ____	
(6) ESTADO CIVIL ____ 1. soltera , 2. casada 3, viuda 4. separada	(14) FUMADORA ____ 1-no 2- <5 cigarrillos 3- de 5-20 “ 4- >de 20 “
(7) EDAD 1º COITO ____ 00-sin relaciones sexuales	(15) ANTICONCEPCION ____ 1-ninguna 2-barrera 3-CI/Ritmo 4-C.O. 5-DIU 6-LT
(8) EDAD 1º GESTACION ____ 00-sin gestaciones	(16) NIVEL SOCIOECONOMICO ____ 1-paupérrimo 2-clase baja 3- “ media-baja 4- “ media-alta 5- “ alta
(9) EDAD MENOPAUSIA ____ 00-premenopausica	(17) ENF.TRASMISION SEXUAL ____ 1- sin ETS 2- herpes genital 3- gonococia 4- lues 5- tricomonas 6- condilomas 7- ETS sin especificar
(10) ACTIVIDAD SEXUAL ____ 1-sin actividad sex. 2-pareja fija 3-promiscuidad 4-sin especificar pareja 5-desconocida	
(11) PARIDAD ____ 00-sin gestacion	
(12) GESTACIONES ____ 00-sin gestacion	
(13) EMBARAZADA ____ 1-no 2-1º trimestre 3- 2º “ 4- 3º “ 5-puerpera	

(18 )Nºde REVISIONES DPC PREVIAS....

(19) INTERVALO DESDE LA ULTIMA REVISION.(meses)..\_\_

(20) DIAGNOSTICO PREVIO MAS DESFAVORABLE.....\_\_

00-Sin revisiones previas	50- R.C.E, citológico, s.e. y colposcopia típica
11-No consta	51-Parahiperqueratosis, colposcopia Típica
20-No valorable	52-Condiloma , con colposcopia típica
31-Negativo, sin colposcopia	53- HVS, con " " "
32-Negativo con colposcopia típica	54- Atípías leves, con colposcopia típica
40-Sin colposcopia, cambios citológicos benignos s.e.	55- Condiloma y/o CIN , " "
41-Sin colposcopia, metaplasia	" "
42- " " , reparación	56- CIN I , " " "
43- " " , atrofia	57- CIN II , " " "
44- " " , infección / inflamación inespecífica.	58- CIN III, Displasia grave, " " "
45- " " , infección, tricomonas	59- CIN III, Carcinoma in situ," " "
46- " " , " " , hongos	61- Biopsia de ZTA: metaplasia
47- " " , " " , gadnerella	62- " " " : Distrofia, acantosis
48- " " , " " , chlamydias	63- " " " : papilomatosis
49- " " , cambios c. yatrogenos	64- " " " : parahiperqueratosis
	65- " " " : varias Distrofias
	66- " " " : Condilomas planos
	67- " " " : " acuminados

## CITOLOGIA

(21) GRADO PAPANICOLAOU\_\_

(22) DIAGNOSTICO ORGANICO\_\_\_\_\_

20- No valorable	52- CIN I
31- negativa	53- CIN I + condiloma
40- cambios citol benignos	54- CIN II
41- metaplasia	55- CIN II + condiloma
42- reparacion	56- CIN III D. Grave
43- atrofia	57- CIN III Ca in situ
44- infección inespecífica	58- CIN III + condiloma
45- " Tricomonas	60- RCE citológico maligno s.e.
46- " hongos	61- Ca. epidermoide
47- " gadnerella	62- Ca. Microinvasor
48- " chlamydias	63- Ca. Invasor queratinizante
50- RCE benigno citológico / atipias leves	64- " " No "cel. grandes
51- condilomas	65- " " " "cel. peq.
	66- Adenocarcinoma
	67- Ca. Adenoescamoso

### COLPOSCOPIA

(23) GRADO DE LA ZTA\_\_

00-sin Z.T.A.

1-ZTA grado I

2- " " II

3- " " III

(24) INVOLUCION DE LA ZTA\_\_

1- eutópica

2- involucionada suficiente

3- " insuficiente

(25) PATOLOGIA COLPOSCOPICA ASOCIADA.....\_\_

1-no hay

2 -inflamación / colpitis

3-erosio vera

4-cambios yatrogenos

5- cambios gravídicos

6- pólipos .

7-condilomas

8-CCSEC

### ANATOMIA PATOLOGICA

(26) Biopsia única / múltiple \_\_

(27) Legrado Endocervix.....\_\_

(28) Conización.....\_\_

(29) Histerectomía.....\_\_

20- No evaluable	56- CIN III: Displasia grave
30- Negativa	57- CIN III: Ca. In situ
40- Patología benigna s.e.	58- CIN III +condiloma
41- Metaplasia	61- Patología maligna: Ca.
42- Polipo	Epiderm se
43- Distrofia: hiperplasia basal	62-Ca microinvasor
44- " : acantosis	63-Ca epiderm. invasor
45- " :papilomatosis	64-Ca " " no " o c.
46- " :para-Grandes	65-Ca " " " o c. peq.
hiperqueratosis	71- Atipia epitelial cilíndrica
47- " :varias	72- Adenocarcinoma in situ
48-Condilomas planos	73- " " s.e.
49- " acuminados	74- " "
51- Patología atípica: CIN s.e.	Endocervical
52- CIN I	75- " "
53- CIN I + condiloma	Endometrioide
54- CIN II	76- " " de cel.
55- CIN II + condiloma	claras
	81- Carcinoma
	adenoescamoso
	82- Otros malignos

(30) BORDES DEL CONO..\_\_

1-libres de CIN

2-afectados "

**TRATAMIENTO: CRONOLOGIA**

(31) TRATAMIENTO INICIAL \_\_

(32) TRATAMIENTO 1-5 AÑOS\_\_

(33) TRATAMIENTO después de los 5 AÑOS\_\_

10- sin tratamiento	
21- tratamiento Médico s.e.	52- " vaginal
22- " " Standard y expectación	53- " abdominal simple
31- trat, ultraconservador	54- " abdom, simple y extirpación. manguito vaginal
32- Biopsia y coag. química	55- Histerectomía ampliada
33- E.C.	60- Otros: Legrado
34-C.C.	Endocervical
35- vaporización. Laser	61- polipectomía
41-conización quirúrgica	62- RT
42- " y E.C.	63- Interferon
51- Histerectomía s,e.	64- Laser

### SEGUIMIENTO: CRONOLOGIA

(34) SEGUIMIENTO 1-5 AÑOS\_\_

(35) SEGUIMIENTO después de los 5 AÑOS\_\_

- 1-sin evidencia de CIN (controles citocolp. normales)
- 2-sin evidencia de CIN (controles citocolp. normales y secuelas queratósicas no biopsiadas)
- 3-sin evidencia de CIN: Distrofia
- 4-persistencia de CIN
- 5-progresión grado CIN
- 6-aparición nueva CIN
- 7-condilomas

## 8-progresión a cancer

(36) GESTACIONES POSTERIORES\_\_

(37) EVOLUCION 1ª GESTACION POSTERIOR\_\_

- 1-sin gestaciones
- 2-aborto espontáneo ,
- 3- “ Provocado
- 4- Parto Preterminal ( sin cercl. )
- 5- “ ” (con cerclaje)
- 6- “ terminal (sin cercl.)
- 7- “ ” (con cercl.)

(38) INTERVALO 1ª GESTACION POSTERIOR\_\_\_\_\_

(39) TERMINACION PARTO\_\_

- 1-espontáneo vaginal .
- 2-operatorio vaginal
- 3-cesárea

### **(III).8- ANALISIS ESTADISTICO**

#### **(III).7 (a) Tamaño de la Muestra:**

El tamaño de la muestra se calculó aproximadamente en 500 Casos e igual número de Controles. Con este número se alcanza una potencia del 90% (con un error alfa del 0.05), para poner en evidencia una asociación con un riesgo relativo de 1,5 para una proporción de expuestos entre los controles del 20%, o un riesgo de 2,0 para una proporción de exposición entre los controles del 5 al 10%. Así, durante todo el estudio, se aceptó que había significación estadística cuando p era menor de 0,05

#### **(III).7 (b) Análisis Descriptivo básico y Univariable:**

Medidas básicas de posición y dispersión y comprobación de la normalidad de las variables cuantitativas con el Test de Kolgomorov-Smirnoff, y una vez confirmada,, se realizó el Test de comparación de medias (t de Student) o análisis de la Varianza para una vía según el número de grupos considerados, en ambas poblaciones, CIN y Control. Cuando las variables no se ajustaban a la normalidad, se empleó un Test no paramétrico (Kruskal-Wallis).

En el caso de variables cualitativas, se utilizó el estadístico CHI<sup>2</sup>, cuando se cumplían las condiciones de validez del mismo. En las tablas 2\*2 se utilizó el test exacto de Fischer cuando fué necesario.

Se identificaron las variables significativas como Predictoras y posibles Factores de Riesgo y se calculó la Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95% (medida de la asociación entre el factor de exposición y la CIN).

En algunas variables se han considerado de ambos modos, tanto cuantitativas como categorizadas para su más fácil interpretación.

#### (III).7 (d) **Análisis Multivariante:**

Las variables Predictoras se evaluaron construyendo modelos de Regresión logística multivariante, para el ajuste según los potenciales factores confundentes e interrelacionados, calculándose así el OR o RR “independiente” y ajustado para cada una de las variables incluidas en el modelo.

Se han considerado 3 modelos, para el total de las CIN, las de Bajo y Alto grado, y todos los modelos incluían la Edad, Infección HPV, Edad del 1º coito, Fumadoras, Revisiones previas, Promiscuidad sexual, ETS previas y Métodos anticonceptivos usados.

### **(III).9- METODO BIBLIOGRAFICO**

Se han utilizado los siguientes sistemas de búsqueda para la obtención del material bibliográfico:

#### **(III).8- 1- Búsqueda directa en Repertorio:**

- a) Internacionales: - Index Medicus  
- Excerpta Médica
- b) Nacionales: Índice Médico español

#### **(III).8- 2- Bases de Datos:**

Búsqueda informática en el Servicio Medline, utilizando las palabras clave “cervix neoplasms”, “cervical cancer”, “Human papillomavirus (HPV)”, “Cervical intraepithelial neoplasia”, “trichomonas vaginitis”, “smoking”, “contraception”. Conseguidos los Abstracts, se accedió a las publicaciones en la Hemeroteca del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, así como otros centros concertados con ellos.

Las citas bibliográficas se exponen por orden de aparición en el texto y de acuerdo con las Normas establecidas por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas<sup>235</sup> (Grupo de Vancouver) de 1993.

## **(IV). RESULTADOS**

En 1º lugar se presenta el estudio Descriptivo de nuestra población de mujeres con CIN: Incidencia y grados de la CIN e infección por HPV, y la presencia o no de embarazo en el momento del diagnóstico de la CIN. (TABLAS y FIGURAS 1 a 4).

Seguidamente, se analiza el Perfil Epidemiológico y los Factores de Riesgo de las mujeres con CIN, en relación con el grado de ésta, principal objetivo de este trabajo, comparándolo con un grupo control de mujeres sanas de sus mismas características, (TABLAS 5 a 28 y FIGURAS 5 a 25).

Por último, se estudia la eventual existencia de Patología cervical previa a la CIN, y se hace una valoración de la eficacia de los métodos Diagnósticos utilizados. También se analizan los Tratamientos practicados y el Seguimiento a corto y largo plazo, incluyendo las Gestaciones posteriores y sus resultados. (TABLAS 29 a 40 y FIGURAS 26 a 37).

### **(IV)-1.- INCIDENCIA Y GRADOS DE LA CIN: ESTUDIO DESCRIPTIVO**

#### **(IV)-1.1..GRADOS DE LA CIN Y PAPILOMAVIRUS (HPV)**

Los 491 casos de CIN se distribuyen (TABLA 1 y FIGURA 1) en 299 CIN I (60,9%), 111 CIN II (22,6%) y 81 CIN III (16,5%); y dentro de éstas últimas, 55 Displasias graves y 26 Carcinomas in situ.

La TABLA 2 y FIGURA 2 muestran la incidencia de signos histológicos citopáticos de HPV asociada a CIN, que son 187 (38,1% del total),

distribuyéndose según el grado de la CIN: 96 CIN I (32,1%); 52 a CIN II (46,8%) y 39 a CIN III (48,1%).

#### **(IV)-1.2..INCIDENCIA ANUAL DE LA CIN**

A lo largo del período de tiempo del estudio y exceptuando los primeros años, se observa (TABLA 3 y FIGURA 3), aunque con alguna oscilación, un aumento en el número de mujeres y consultas, con un incremento constante en la Incidencia anual de la CIN, hasta llegar a ser ésta en los últimos años del 0,81 (1992) y 0,64% (1993).

La Incidencia media desde el año 1975 al 1993 es del 0,58%; y desde el año 1979 al 1993 del 0,50%

#### **(IV)-1 .3.. EMBARAZO AL DIAGNOSTICO DE LA CIN**

En el momento del diagnóstico de la CIN, había 6 mujeres embarazadas (1,2%), correspondiendo 2 casos a cada grado de CIN, de las cuales 1 estaba en el 1º trimestre de la gestación, 4 en el 2º y 2 en el 3º trimestre.

En 32 mujeres (6,5%) se diagnosticó la CIN durante el Puerperio, siendo 29 CIN I y 3 CIN III. (TABLA 4 y FIGURA 4)

#### **(IV)-2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LA POBLACIÓN DE MUJERES CON CIN COMPARADO CON UN GRUPO CONTROL**

##### **(IV)-2 - 1. .EDAD**

La TABLA 5 y FIGURA 5 muestran la Edad Media de las mujeres con CIN, que es de 34,29 años, siendo ésta menor que la del grupo de mujeres Control (37,36 años), con significación estadística ( $p < 0,001$ ).

La Edad Media va aumentando con la gravedad de la enfermedad (siendo similar la edad en las CINs I y II ( 33,79 y 33,99 respectivamente), pero ambas menores, con significación ( $p < 0,05$ ) que en la CIN III (36,63 años,).

**(IV)-2 -2.. EDAD DE LA 1ª GESTACION**

La Edad media de la 1ª gestación fue menor en las mujeres con CIN frente a las del grupo Control (23,26 años y 24,15 años respectivamente), con significación estadística ( $p < 0,05$ ); destacando que tuvieron el 1º embarazo a una edad aún más baja (22,50 años) la mujeres con las CIN más graves ( $p < 0,05$ ). (TABLA 6 y FIGURA 6)

**(IV)-2 -3.. GESTACIONES PREVIAS**

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de gestaciones previas entre las mujeres con CIN frente a los controles (2,78 y 2,98 respectivamente), destacando en cambio, el mayor número de éstas en las CIN III cuando se comparan con los grados más leves de la enfermedad (3,35 en la CIN III frente a 2,58 en la CIN I y 2,89 en la II), con diferencias estadísticamente significativas respecto al Control ( $p < 0,05$ ).

(TABLA 7 y FIGURA 7)

**(IV)-2 -4. ESTADO CIVIL**

La TABLA 8 y FIGURA 8 muestran el Estado Civil en las mujeres de ambos grupos CIN y Control, así como en los 3 grados de la CIN.

Se observa como hay una mayor proporción de mujeres no casadas y menor de casadas y en el grupo con CIN respecto al Control, incrementándose estas diferencias al agravarse el grado de la CIN.

Entre las mujeres con CIN, hay 63 no casadas (13,1%) y 419 casadas (85,3%), mientras que son 28 (6%) las no casadas y 448 (91,2%) las casadas en el grupo Control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), con una OR= 2,41 de CIN para las No casadas (solteras, separadas y divorciadas).

No se observan diferencias significativas en la proporción de no casadas entre las mujeres con CIN I y el Control ( 6% y 9,7% respectivamente)por un lado, y entre las CINs II y III (18% y 18,6%) por el otro; aunque difieren significativamente ambos grupos entre sí (CIN I y Control v.s. CIN II y III; OR=3,57;  $p<0,05$ ).

#### **(IV)-2 -5. CLASE SOCIAL / NIVEL SOCIOECONÓMICO**

La TABLA 9 y FIGURA 9 muestran la distribución según la clase social en ambos grupos, CIN y Control, así como por grados de la CIN.

No se observan diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0,104$ ).

#### **(IV)-2 -6. EDAD DEL 1° COITO**

En la TABLA 10(a) se observa la distribución por Intervalos de la Edad del 1° Coito, en los grupos CIN y Control, siendo menor o igual a 16 años en 25 CIN (5,2%) y 2 del grupo Control (0,4%); entre 17 y 20 años en 201 CIN (41,7%) y 146 (30,2%) del Control y mayor de 20 años en 257 CIN (53,1%) y 336 (69,4%) del Control.

Estas diferencias de Edad entre ambos grupos son muy significativas en todos los intervalos, con unas OR más altas para los intervalos de edad más baja:  $\leq 16$  años, OR=13,96; de 17 a 20 años, OR=1,65 y mayores de 20 años, OR=0,50 ( $p<0,001$ ).

La TABLA 10(b) y FIGURA 10 muestran la Edad Media del 1° Coito en cada uno de los grupos, que es en la CIN de 21,03 años frente a 22,58 años en el Control, con diferencias muy significativas ( $p<0,001$ ).

Aunque se observa una tendencia al inicio de relaciones sexuales a edades cada vez más jóvenes en las CINs más graves, las diferencias no llegan a ser significativas.

#### **(IV)-2 -7. ACTIVIDAD SEXUAL**

En la TABLA 11 y FIGURA 11 se observan los diferentes tipos de Actividad Sexual en cada uno de los grupos de CIN y Control, siendo el porcentaje de mujeres Promiscuas en la CIN del 25,7% (122 casos) frente al 7,8% (36 casos) en el Control (OR= 4,07 y  $p<0,001$ ).

Asímismo este porcentaje aumenta al agravarse el grado de la CIN (20; 32 y 40% respectivamente), con  $p<0,01$ .

#### **(IV)-2 - 8. ANTECEDENTES DE ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL**

En la población de mujeres con CIN, 104 (21,4%) presentaban Antecedentes de alguna ETS (TABLA 12, FIGURA 12), mientras que en el grupo Control sólo 16 (3,3%), siendo esta diferencia muy significativa (OR=8,02;  $p<0,001$ ).

En cuanto a los grados de la CIN, al agravarse la enfermedad presentan un porcentaje cada vez mayor de ETS previas (15,1%; 23,4%;y 43,4%), con una OR para cada grado de CIN de 5,2; 8,9; y 22,5, respectivamente, ( $p<0,001$ ). Las ETS previas diagnosticadas (TABLA 13, FIGURA 13) en las mujeres con CIN fueron: Herpes genital (1,9%), Gonococia (2,9%), Lues (7,7%), Tricomoniasis (47,1%), Condilomas (54,9%) y Otras (2,9%). En total son 122 diagnósticos de ETS en 104 mujeres, por sólo 18 ETS en el grupo Control.

#### **(IV)-2 -9. INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS**

La TABLA 14 y FIGURA 14 muestran la proporción de infección por Papilomavirus (HPV) en las mujeres de nuestro estudio.

En el grupo de CIN encontramos 187 (38,6%) con infección HPV que, comparadas con las 14 (2,9%) presentes en el grupo Control, da una diferencia muy significativa con una OR muy alta (20,96 ;  $p<0,001$ ).

En cuanto a los grados de la CIN, al agravarse la enfermedad presenta un porcentaje cada vez mayor de infección por HPV (32,4%; 47,7%; y 48,7%), con una OR para cada grado de 16,2; 30,7; y 32,1, respectivamente ( $p<0,001$ ).

#### **(IV)-2 -10. USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS**

La TABLA 15 y FIGURA 15 muestran el uso de los diferentes métodos anticonceptivos en el grupo de mujeres con CIN y en el Control.

Utilizaron algún método 386 mujeres (97,7%) con CIN frente a 353 (90,7%) en el grupo Control (OR=4,35;  $p<0,001$ ).

Comparando los diferentes métodos anticonceptivos en ambos grupos, no se observan diferencias significativas en los métodos de Barrera, Dispositivo intrauterino y Esterilización, mientras que sí las hubo, y con significación estadística, para el Coito interrumpido, más frecuente en el Control, y los Anticonceptivos orales, con más usuarias en el grupo de CIN (OR=0,59;  $p<0,01$  y OR=1,40;  $p<0,001$ , respectivamente).

Igualmente, se observa una disminución del porcentaje de usuarias del coito interrumpido y un aumento de las que tomaban anticonceptivos orales, al ir agravándose el grado de la CIN.

En la TABLA 16 y FIGURA 16 se comparan las usuarias de Anticonceptivos Orales, en ambos grupos CIN y Control, con las usuarias del resto de métodos anticonceptivos, observando también una mayor incidencia de mujeres usuarias de anticoncepción oral en el grupo de CIN (227; 58,8%) que en el Control (160; 45,3%), con significación estadística (OR=1,72 y  $p<0,001$ ); y además, este porcentaje de usuarias se va incrementando significativamente con el grado de la CIN (OR= 1,48; 1,74 y 2,98, respectivamente, con  $p<0,01$ ).

Comparando igualmente el Coito Interrumpido con el resto de métodos anticonceptivos (TABLA 17 y FIGURA 17 ), hay menos usuarias de este método (80; un 20,7%) en el grupo de mujeres con CIN respecto al Control (117; un 33,1%), también con significación estadística (OR= 0,53;  $p<0,001$ ). Asimismo este porcentaje también va disminuyendo respecto al Control a medida que se agrava la CIN (OR=0,67; 0,45 y 0,20), aunque sólo significativamente en la CIN I ( $p<0,05$ ).

#### **(IV)-2 -11..TABACO Y FUMADORAS**

Las TABLAS 18(a y b) y FIGURA 18 muestran la proporción de mujeres Fumadoras en ambos grupos CIN y Control ( 217, el 47,7%) y (110, el 23,7% respectivamente), con una OR=2,93 y  $p<0,001$ .

El porcentaje de mujeres fumadoras se incrementa significativamente con el grado de la CIN, (42,8%; 53% y 58,4%, y unas OR=2,40; 3,62 y 4,51, respectivamente) con  $p<0,001$ ,

Comparando la proporción de grandes fumadoras (más de 20 cigarrillos diarios) en ambos grupos CIN y Control (TABLAS 19(a y b) y FIGURA 19), se observa un mayor porcentaje entre las mujeres con CIN frente al Control (55 casos, lo que supone el 25,2% v.s.15 casos, el 13,6%), y dicho porcentaje de grandes fumadoras se incrementa significativamente con el grado de la CIN siendo del 19,3% en la CIN I (NS); y 32,6% en la II-III, (OR=3,07;  $p<0,001$ ).

#### **(IV)-2-12. REVISIONES Y PATOLOGIA CERVICAL PREVIAS AL DIAGNÓSTICO DE LA CIN**

##### **REVISIONES PREVIAS Y NUMERO**

La proporción de Revisiones previas se muestra en la TABLA 20 y FIGURA 20 y el N° de éstas en los dos grupos CIN y Control en la TABLA 21 y

FIGURA 21, siendo 252 (51,3%) las mujeres con Revisiones en el grupo de CIN, por 191 (38,9%) en el Control (OR=1,66 y  $p<0,01$ ).

Al agravarse el grado de la CIN se observa una disminución en el porcentaje de mujeres que tenían Revisiones previas, con significación estadística ( $p<0,01$ ) para las CINs I y III (57,5%; 45,9% y 35,8% y OR=1,9; 0,76 y 0,53, respectivamente). El N° medio de Revisiones previas (2,78 en la CIN y 2,56 en el Control) fue similar en ambos grupos (NS).

#### PATOLOGIA CERVICAL PREVIA A LA CIN

Entre las mujeres que habían hecho Revisiones previas (252 en el grupo de CIN y 191 en el Control), tuvieron Patología cervical más en el grupo de CIN (129, el 51,2%), frente a sólo 13 en el Control (6,8%) con significación estadística ( $p<0,001$ ) y OR=14,36 (TABLA 22, FIGURA 22).

### **(IV) -3. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE**

#### **(Variables significativas)**

Construimos 3 modelos de regresión logística multivariante (TABLA 23) incluyendo en cada uno de ellos todas aquellas variables predictoras que en el análisis alcanzan una significación estadística en su impacto y capacidad de predecir el riesgo de CIN, para el ajuste según los potenciales factores confundentes e interrelacionados:

Edad,  
 Edad de la primera relación sexual,  
 Actividad sexual promiscua,  
 Enfermedades de transmisión sexual previas,  
 Infección por el Papilomavirus humano,  
 Planificación familiar de barrera,  
 Planificación familiar por coito interrumpido,  
 Planificación familiar por anticonceptivos orales,  
 Fumadora de menos de 20 cigarrillos al día,  
 Fumadora de más de 20 cigarrillos al día  
 Revisiones previas DPC

y computamos las Odd Ratios como estimadores del Riesgo Relativo, comparándolas con el grupo de Control, con Intervalos de Confianza del 95%, y calculando así el OR “independiente”, ajustado para cada una de las variables incluidas en el modelo (TABLAS 24 a 28 y FIGURAS 23 a 25).

En el 1º modelo se analiza la OR en el total de los casos de CIN, en el 2º en la CIN I o de bajo grado y en el 3º la OR en la CIN II-III o de alto grado.

#### **ESTUDIO DE CADA UNA DE LAS VARIABLES INCLUIDAS:**

##### **Edad:**

La OR no llega a alcanzar significación estadística en ninguno de los 3 modelos, siendo para el grupo total de CIN  $OR=1,004$ ; para la CIN I  $OR=1,014$  y para la II-III  $OR=1,013$ .

**Edad 1ª coito:**

Se observa para el grupo total de CIN una  $OR= 1,05$ ; para la CIN I  $OR=1,03$  y para la CIN II-III  $OR=1,08$ ; en los 3 modelos con significación estadística ( $p<0,05$ ),

Analizando la edad de la 1ª relación sexual por Intervalos, cuando es menor de 16 años, la  $OR=1,4$  en el grupo total de CIN ( $p<0,05$ );  $OR=1,5$  para la CIN I (NS) y  $OR=1,6$  para la CIN II-III ( $p<0,05$ ).

Cuando la Edad de la 1ª relación sexual es mayor de 16 años, aunque en ninguno de los modelos se alcanza significación, la OR también se incrementa, aunque menos que antes de los 16 años, y sólo en las CIN y CIN II-III.

**Actividad sexual Promiscua:**

Hay una  $OR=1,4$  para el grupo de total de la CIN; una  $OR=1,5$  para la CIN I y  $OR=1,1$  para la CIN II-III; en los 3 modelos con significación estadística ( $p<0,05$ ).

**ETS previas:**

También hay un incremento de la OR para la CIN en los 3 modelos, con significación estadística ( $p < 0,001$ ), siendo para la CIN (OR=4,1), para la CIN I (OR=2,4) y para la II-III (OR=8,7).

**Infección por HPV:**

En los 3 modelos, y con alta significación estadística ( $p < 0,001$ ), las OR alcanzan unos valores muy elevados, siendo para el grupo total de la CIN de 24,2); para la CIN I de 22,2) y para la CIN II-III de 42,6).

**PF de Barrera:**

En ninguno de los 3 modelos alcanza significación estadística, aunque se observa una tendencia al incremento de la OR para la CIN.

**PF Coito Interrumpido:**

Tampoco alcanza la OR significación estadística en ninguno de los 3 modelos, aunque al igual que en la PF de barrera, se observa una tendencia a su incremento en la CIN.

**PF Contraceptivos Orales:**

En los 3 modelos hay un incremento de la OR para la CIN con significación estadística, siendo en la CIN total (OR=3,1;  $p < 0,005$ ); en la CIN I (OR=2,5 ; $p < 0,05$ ) y en la CIN II-III (OR=3,4 ; $p < 0,01$ ).

**Fumadora de menos de 20 cigarrillos al día:**

Aunque en los 3 modelos se observa una tendencia al incremento de la OR para la CIN, no alcanza significación estadística en ninguno.

**Fumadora de más de 20 cigarrillos al día:**

Se observa en los 3 modelos un incremento de la OR para la CIN, significativo ( $p < 0,05$ ) en el grupo total de CIN (OR=2,3) y en la CIN II-III (OR=3,2); aunque no significativo en la CIN I.

#### **Revisiones previas DPC:**

También observamos un incremento de la OR en los 3 modelos para esta variable, aunque con significación ( $p < 0,05$ ) sólo en la CIN total (OR=1,7) y CIN I (OR=2,1), siendo en la CIN II-III no significativa (OR=1,3).

#### **(IV)-4 .- VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA CIN**

##### **(IV)-4 .1. PATOLOGÍA CERVICAL PREVIA AL DIAGNÓSTICO DE LA CIN E INTERVALO DE TIEMPO**

De las 491 CINs, 129 (26,3% del total) habían presentado Patología cervical previa y corresponden a 99 CIN I, 17 CIN II y 13 CIN III. Esta Patología fue la siguiente: (TABLA 29 y FIGURA 26)

- a) Citología Atípica (Ascus/CIN) y colposcopia negativa 44 mujeres (34,1%), de ellas 37 con Ascus y 7 con CIN, siendo el hallazgo posterior, con un Intervalo medio de 25,5 meses, de 35 CIN I, 3 CIN II y 6 CIN III.
- b) una ZT Atípica con diagnóstico histológico sólo de epitelio Distrófico en 76 mujeres (58,9%), diagnosticándose posteriormente, con un Intervalo medio de 17,6 meses, 58 CIN I, 12 CIN II y 6 CIN III.
- c) una ZTA y biopsia Condiloma en 9 casos (7%), que tras un Intervalo medio de 34,2 meses, mostraron 6 CIN I, 2 CIN II y 1 CIN III.

##### **(IV)-4 .2..DIAGNÓSTICO CITOLOGICO EN LA CIN**

-De los 491 casos de CIN, en 154 la citología fue Benigna (31,4% del total de CIN), aunque en la mayoría de ellos (132) se trataba de grados leves de CIN (TABLA 30 y FIGURAS 27a y 27b).

-En 88 mujeres (17,9% del total) la citología fue Ascus y correspondían también en su mayoría a CINs de bajo grado (65 CIN I; 15 II y 8 III).

-En 244 casos la Citología diagnosticó una patología Atípica, correspondiendo 143 a SIL de Bajo grado (32 HPV y 111 CIN I) y 101 a SIL de Alto grado (55 CIN II y 46 CIN III); y mientras la correspondencia histológica en las SIL de bajo grado fue en la mayoría de casos de CINs I y II, en cambio, las citologías con SIL de Alto grado muestran una alta correlación con la histología, siendo muy pequeño el número de lesiones con menor grado histológico.

-Por último, señalar que hubo 5 casos (1% del total) con diagnóstico citológico de Patología Maligna que correspondieron a 2 CIN II y 3 CIN III.

La Sensibilidad de la citología en nuestro material es del 68% y va aumentando al agravarse la lesión intraepitelial desde el 55,8% en la CIN I y el 82% en la II, hasta alcanzar cifras del 97,4% en la CIN III.

#### **(IV)-3 .3..DIAGNÓSTICO COLPOSCÓPICO EN LA CIN**

-1) HALLAZGO COLPOSCÓPICO y su correspondencia Histológica:

De las 491 CINs, (TABLA 31 y FIGURA 28) en 2 no se halló ZTA y correspondían a unas CINs (I+HPV y II), endocervicales con imagen colposcópica de epitelio original involucionado sin observación de la unión escamocilíndrica; y en las 489 restantes se encontró una ZTA: en 229 de 1º grado (46,8%), 222 de 2º (45,4%) y 38 de 3º grado (7,8%); correspondiendo las ZTA de 1º grado en su mayoría con CINs de bajo y medio grado (82,1% y 14,4%), mientras que las de 3º grado se correspondían con CINs de alto grado (15,8% CIN II y 73,7% CIN III).

**-2) INVOLUCIÓN DE LA ZTA:**

De las 489 mujeres con ZTA, (TABLA 32 y FIGURA 29) ésta era Eutópica en 363 (74%) e Involucionada en las restantes 126 (24%), que correspondían: 58 en la CIN I (19,7%); 29 en la II (27%) y 39 en la III (48,2%).

De éstas 126 ZTA Involucionadas, 58 (el 46%) presentaban una Colposcopia Satisfactoria, con unión escamocilíndrica visible, mientras que en 68 (54%) la Colposcopia se valoró como Insuficiente o no Satisfactoria y correspondían 28 a CINs I (48,2%); 13 II (44,8%) y 27 CIN III (69,2%).

#### **(IV)-4 .4.. APORTACIÓN AL DIAGNÓSTICO FINAL DE LA CIN DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE MUESTREO HISTOLÓGICO**

Para el diagnóstico de los 491 casos de CIN se practicaron un total de 847 técnicas diagnósticas: 481 Biopsias, 269 Legrados endocervix, 28 Conizaciones y 69 Histerectomías totales. (TABLA 33 y FIGURA 30)

El diagnóstico final del grado más grave de CIN se hizo en 461 casos por la Biopsia (93,9%); en 22 casos por el Legrado Endocervical (4,5%); en 2 casos mediante el cono (0,4%) y en 6 por la Histerectomía (1,2%).

#### **(IV)-4 .5.. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE LA CIN Y SU CORRELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO FINAL**

Las TABLAS 34a y 34b y las FIGURAS 31a y 31b muestran las 4 técnicas diagnósticas utilizadas, los resultados y su correlación con el diagnóstico final.

De las 481 Biopsias que se practicaron, en 10 no hubo CIN, lo que supone una frecuencia de Falsos Diagnósticos negativos con esta técnica del 2,1%; y en 471 sí se confirmó (Sensibilidad= 97,9%), siendo igual al diagnóstico final de la CIN en 461 casos lo que supone una precisión Diagnóstica positiva del 95,8%,

mientras que en las 10 restantes (2,1%) el diagnóstico final fue mayor en 1 grado (1 CIN II y 9 CIN III) que el resultado de la biopsia.

En cuanto al Legrado Endocervical, se practicaron un total de 269, sin hallazgo de CIN en 175 (65,1%) y con diagnóstico de CIN en 94 (Sensibilidad= 34,9%), de los cuales 69 (73,4%) correspondían al diagnóstico final de la CIN; 22 (23,4%) a un grado menor y 3 (3,2%) a 2 grados menos que la localización exocervical de la CIN.

Se practicaron 28 Conizaciones, sin hallazgo de enfermedad en 3 (10,7%) y hubo confirmación de la CIN en 25 conos (89,3%), siendo en 20 de ellos el diagnóstico de igual grado y en 5 de menor grado (en 4 de 1 grado y en 1 cono de 2 grados menos).

De las 69 Histerectomías, en 21 (30,4%) no se encontró CIN, que sí se diagnosticó en las restantes 48 (69,6%), siendo en 5 (10,4%) de menor grado que el diagnóstico histológico previo (en 4 de 1 grado y en 1 de 2 grados menos).

En la TABLA 35 y FIGURA 32 se expone también la correlación de las técnicas de diagnóstico histológico rutinarias con el resultado final de la CIN, agrupando por un lado la Biopsia y el Legrado Endocervical y por otro las Conizaciones e Histerectomías practicadas (96 mujeres).

En 52 mujeres (54,2%) el diagnóstico fue igual en ambos grupos, mientras que en 12 (12,5%) el diagnóstico dirigido colposcópico fue mayor que el de la conización y/o histerectomía y en 24 piezas (25%) no se llegó a encontrar CIN; lo que supone un porcentaje de diagnóstico histológico definitivo de la lesión con la sistemática clínica rutinaria de biopsia dirigida y legrado endocervical del 91,7%.

Sólo en 8 casos (8,3%) el diagnóstico histológico mediante esta sistemática fue menor que la Conización y/o Histerectomía, en 6 con una diferencia de 1 grado y en 2 casos de 2 grados.

#### **(IV)- 5.- TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LAS MUJERES CON CIN**

##### **(IV)-5-1.. ACTITUDES TERAPÉUTICAS**

La TABLA 36 y FIGURA 33 muestran el tratamiento de los 491 casos de CIN. En 212 (43,1%) sólo se indicó Vigilancia, con o sin tratamiento médico, siendo la mayoría de los casos, 178 (84%), CIN I; 32 (15,1%) CIN II y 2 (0,9%) CIN III. Todas las lesiones de alto grado en las que se siguió una actitud conservadora correspondieron a lesiones muy pequeñas que fueron erradicadas totalmente con las biopsias sacabocados y coagulación química con nitrato de plata, siendo las revisiones de seguimiento posteriores negativas.

Se hizo tratamiento Destructivo Local en 166 mujeres (33,9% del total), mediante Crioterapia en 160 y Láser en 6; correspondiendo 101 casos (60,8%) a CIN I; 53 (31,9%) a CIN II y 12 (7,3%) a CIN III.

Tratamiento Excisional (Polipectomía, Conización, Histerectomía) se practicó en 102 mujeres (20,8%), siendo en 16 mujeres (15,7%) CIN I, en 20 (19,6%) CIN II y en 66 (64,7%) CIN III. Se hicieron 5 polipectomías por CIN I localizadas en pólipos exocervicales.

Por último, se hizo tratamiento con Interferón beta en 11 mujeres (2,2%): 4 en CIN I, 6 en CIN II y 1 en CIN III.

#### **(IV)-5-2..SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO (Hasta 5 años)**

Como se muestra en la TABLA 37 y FIGURA 34, se hizo seguimiento hasta los 5 años a un total de 399 mujeres tratadas (lo que supone el 81%), correspondiendo 241 a CIN I (80,6% del total de CIN I), 95 a CIN II (85,6% del total) y 63 a CIN III (77% del total).

El seguimiento fue Negativo o con patología benigna, sin evidencia de CIN, en 372 mujeres (93,2%): 225 CIN I (93,3%), 85 CIN II (89,5%) y 62 CIN III (98,5%).

Hubo hallazgo de CIN en 27 mujeres (6,8% del total), siendo 16 (6,6%) en CIN I, 10 (10,5%) en CIN II y 1 (1,5%) en CIN III; y tratándose de una Persistencia en 9 casos (2,3% del total de mujeres seguidas), una Recidiva en 12 (2,7%) y una Progresión en 6 (1,5%) de las mujeres seguidas.

#### **(IV)-5-3.. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO (más de 5 años)**

Durante más de 5 años se hizo seguimiento a 368 mujeres (75% del total): 214 (72%) CIN I, 91 (82%) CIN II y 63 (77%) CIN III. (TABLA 38 y FIGURA 35).

Fue Negativo o con patología benigna, sin evidencia de CIN, en 366 (99,5%), apareciendo 2 casos de CIN (0,5%) que correspondían a Recidivas de una CIN II y III (ésta última con microinvasión en la cúpula vaginal).

#### **(IV)-5-4. MANEJO DE LOS FRACASOS DEL TRATAMIENTO INICIAL**

Las 30 CIN diagnosticadas durante el seguimiento (TABLA 39 y FIGURA 36) se dividen en 17 CIN I, 11 CIN II y 2 CIN III, y precisaron 37 tratamientos: En

las 17 CIN I se indicaron 23 tratamientos; en las 11 CIN II hubo 12, y en las 2 CIN III, 2 tratamientos. En 2 casos (5,5%), que correspondían a lesiones pequeñas y localizadas (2 CIN I ), desaparecieron las lesiones con biopsias y coagulación química exclusivamente.

Tratamiento Destructivo local se aplicó en 18 ocasiones (48,6%), en CINs I y II: 1 electrocoagulación, 16 crioterapias y 1 vaporización láser.

Se hicieron 11 Excisionales (29,7%): 6 conos y 5 histerectomías).

El Interferón beta se indicó en 5 ocasiones (13,5%): 2 CIN I; 3 CIN II; y Radioterapia en una mujer (2,7%) con microinvasión en cicatriz vaginal.

#### **(IV)-5 -5. GESTACIONES POSTERIORES AL TRATAMIENTO DE LA CIN Y SU EVOLUCION**

Hubo un total de 69 mujeres (TABLAS 40a y 40b y FIGURA 37) con una primera gestación posterior al tratamiento de la CIN, con un Intervalo medio de 2,68 años. La evolución de esta primera gestación fue con parto a término en 50 mujeres (1 precisó cerclaje); parto preterminal en 3 (1 cerclaje); Aborto espontáneo en 15 y provocado en 1. Ninguno de los 2 casos de cerclaje había sido objeto de conización.

## **(V)-DISCUSION**

### **(V) 1. DEL MÉTODO**

Con el propósito de analizar los factores que probablemente guardan relación con la existencia de las lesiones premalignas de alto y bajo grados del cuello uterino en nuestro medio, diseñamos el presente estudio Caso-Control de base hospitalaria (en consultas externas), que iniciamos en el año 1986, estando formada la muestra o población por las mujeres que acuden a la consulta externa de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer Genital del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, desde el año 1975 hasta la finalización del estudio en el año 1993.

Durante dicho período de tiempo se vieron 39.870 mujeres y se hicieron un total de 85.045 Revisiones. Hemos incluido en nuestro estudio un total de 491 mujeres diagnosticadas de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y las comparamos con igual número de mujeres sanas.

Al inicio del estudio, en 1986, se incorporaron todas las pacientes diagnosticadas desde el año 1975 (casos Prevalentes), junto con todos los casos nuevos diagnosticados desde el 1 de Enero de 1986 hasta la finalización del estudio en 1993 (casos Incidentes). Por cada caso se incluyó un Control.

Todas las mujeres fueron seguidas posteriormente, de la forma habitual y protocolizada en la Sección, hasta el año 1996 que se cerró el estudio.

En cuanto al Método, el 1º problema en la elección del diseño a tener en cuenta en nuestro estudio fue la decisión de incluir los casos Prevalentes, con la intención de conseguir un número suficiente para alcanzar la potencia necesaria, dada la escasa frecuencia de esta enfermedad, sin tener que dilatar aún más el tiempo de realización del proyecto. Al inicio del estudio se incorporaron todas las mujeres diagnosticadas desde el año 1975, para evitar el sesgo que se produciría si los casos prevalentes fueran los sobrevivientes de los casos incidentes, asociándose así la supervivencia a la exposición. La Odds Ratio (OR) es una buena estimación de la razón de la densidad de incidencia (Riesgo Relativo) cuando la duración de la enfermedad no está influenciada por la exposición en estudio.

El 2º problema a considerar en cuanto al diseño se relaciona con la información: en nuestro estudio hemos reducido al mínimo la tasa de “no respuesta” a alguna de las preguntas, recogiendo en los casos prevalentes toda la información que constaba en la historia clínica, mientras que en los casos incidentes se pudo rellenar el cuestionario completo, permaneciendo “ciego” el entrevistador y siendo similar en ambos grupos, casos y control. Ésta sería la limitación más importante a tener en cuenta en nuestro estudio, persistiendo los problemas potenciales propios de todo estudio de caso-control cuando se refiere a un cuestionario sobre la sexualidad y la reproducción.

La pequeña proporción de errores observados en la codificación y transcripción de la información afectaron de igual forma al grupo de mujeres con CIN que a los Controles, no distorsionando por ese motivo los resultados.

El 3º problema a comentar se refiere a la selección adecuada de los Controles, que es un problema siempre difícil en un estudio caso-control. En este estudio

incluimos un grupo Control formado por mujeres con examen negativo y procedentes del mismo medio que los Casos, seleccionadas entre las que acudían a la consulta a petición propia o por cualquier otro motivo.

La idea de que los controles deben ser representativos de todas las personas que no padecen la enfermedad se considera incorrecta<sup>236</sup>; ya que lo más importante de un estudio etiológico es la Validez Interna, es decir, la credibilidad de las conclusiones respecto a la población de los individuos estudiados y no la Validez Externa (extrapolación a otra población).

En cuanto al método, hay que comentar por último que en 1986 al diseñar nuestro estudio, el diagnóstico de la infección por el Papilomavirus humano (HPV) sólo hizo en base a la observación citológica e histológica de los cambios citopáticos virales, esquematizados siguiendo los criterios definidos por DRAKE219 en 1987; y en base al diagnóstico colposcópico de formas subclínicas acetoblancas dentro o fuera de la zona de transformación, no habiéndose podido utilizar procedimientos más específicos de tipaje viral. De todas formas sólo se dio como positivo el diagnóstico de infección viral cuando existió una confirmación histológica.

Aunque este metódica diagnóstica es incapaz de detectar la infección en su fase latente, sin embargo su sensibilidad para la infección subclínica cuando se utiliza esta tríada diagnóstica es francamente alta, llegando hasta el 84% según DRAKE219 (1987); con las ventajas de poder repetirse fácilmente y que, al ser multifocal la infección HPV, puede estudiar una amplia superficie.

Hay que hacer la salvedad de que el diagnóstico histológico de infección por HPV es tanto más difícil cuanto más indiferenciada es la lesión, puesto que los cambios citopáticos provocados por el virus se observan en células maduras. No

obstante esta limitación del diagnóstico histológico en las lesiones de alto grado queda obviada al estudiar más detalladamente las piezas (cono/histerectomía) por la frecuente asociación de otras zonas con lesiones de bajo grado y cambios virales.

Recientemente, en los últimos años y en el mismo material, se hizo en nuestra Sección determinación del HPV por la técnica de PCR (TORRES<sup>237</sup>, 1993), siendo los resultados bastante similares en cuanto a la incidencia de la infección HPV a los obtenidos en el presente estudio (presencia de HPV en el 60% de los condilomas histológicos, en el 88% y el 80% de las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, respectivamente, sin diferencias significativas entre éstas últimas).

## **(V)-2. DE LOS RESULTADOS**

### **(V)-2.-1.. FRECUENCIA**

Encontramos una incidencia anual media de la CIN del 0.58%, (580 / 100.000) entre los años 1975 y 1993, con la excepción de los primeros años del estudio, cuando se abrió la consulta de DPC, en los que, aún viéndose pocas mujeres, se diagnosticó un porcentaje elevado de CINs, que corresponderían a los casos prevalentes, debido a la larga supervivencia de esta enfermedad.

Así, excluyendo los 4 primeros años, la Incidencia anual media (1979-1993) sería de 0,50%; observándose en los últimos 10 años un incremento, leve pero constante de la incidencia.

Aunque la Frecuencia de la CIN publicada en la literatura muestra una amplia variación, y no se dispone de datos muy fiables por diferencias metodológicas, estas cifras están en consonancia con otras publicaciones respecto a la población andaluza: COMINO40, (1996) encuentra una prevalencia de la CIN en citologías del 2,66% (0,75% histológicas) en mujeres estudiadas en el Hospital de Puerto

Real (Cadiz); y respecto al resto de la población española: GONZALEZ MERLO<sup>38</sup> publica en 1991 una frecuencia de la CIN histológica, del 1,87% en Barcelona; CHIVA<sup>39</sup>, en 1995, del 0,78% en Madrid; y SALVADOR<sup>42</sup>, en 1993, del 4,75% en un centro de Planificación familiar de Valencia.

También son similares las cifras publicadas en otros países occidentales que, según autores, varían entre 0,29 -3,8%, (LANGLEY y CROMPTON<sup>30</sup> en 1973, del análisis de gran cantidad de publicaciones).

## **(V)-2.-2. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA POBLACION CON CIN**

### **(V)-2.-2.1 EDAD**

En las mujeres con CIN, la Edad Media fue menor que en el Control (34,29 frente a 37,36 años;  $p < 0,001$ ); tendencia de acuerdo con observaciones aportadas en las últimas décadas, y con un incremento de la CIN en mujeres jóvenes (HADDAD<sup>238</sup>, en 1988; ZANNINETTI<sup>239</sup>, en 1986).

La Edad aumenta con el grado de la CIN, existiendo un intervalo medio de progresión en nuestro material entre las CIN II y III de 3 años.

Sin embargo, al incluir la Edad, expresada como una Variable continua, en la regresión y ajustándola con las demás variables, su Odds Ratio (OR) ajustado, no alcanzó significación estadística en ninguno de los modelos

### **(V)-2.-2.2. ANTECEDENTES GESTACIONALES**

Analizamos también en nuestro estudio el Número de Gestaciones y la Edad a que tuvieron las mujeres su 1ª Gestación.

Clásicamente se había considerado que la Paridad incrementaba el riesgo de CIN y cancer cervical en todas las edades, aunque actualmente no se le concede importancia como factor de riesgo puesto que sólo representa una consecuencia.

Nuestros resultados confirman que tanto el Número de Gestaciones como la Edad Media a la que tuvieron la 1ª fueron similares en ambos grupos, salvo para la CIN III, donde hubo más gestaciones (3,35 frente a 2,98 en los controles;  $p < 0,05$ ), y además, tuvieron la primera 1-2 años más jóvenes ( 22,50 años, frente a 24,15 años en el Control;  $p < 0,05$ ).

Esta relación entre la edad más temprana del primer parto y la mayor paridad con la CIN de alto grado en nuestra población, está de acuerdo con lo publicado por MILLER<sup>240</sup> en 1980; y recientemente por HERRERO<sup>241</sup>, en 1990; KJAER<sup>242</sup>, en 1992; SCHIFFMAN<sup>243</sup>, en 1995; MUÑOZ<sup>243</sup>, en 1993; BECKER<sup>91</sup>, en 1994; y ELUF-NETO<sup>244</sup>, en 1994; en estudios de casos y controles, después de controlar los posibles factores confundentes y el HPV; y aunque no se conocen sus mecanismos biológicos, se han sugerido la deficiente asistencia y el traumatismo repetido del cuello uterino durante el parto, que ocasionarían una eversión cervical, teoría basada en la menor incidencia de cáncer cervical en mujeres con cesáreas (BRINTON<sup>245</sup>, 1989).

También se ha sugerido que el embarazo, por la supresión inmunitaria o los cambios hormonales que conlleva, podría aumentar la susceptibilidad a la infección o la oncogenicidad del HPV (PATER<sup>246</sup>, 1990) y la presumible relación entre la paridad y la actividad sexual. En nuestro material se diagnosticó CIN sólo en 6 mujeres embarazadas (1,2%) y en 32 púerperas (6,5%).

### **(V)-2.-2.3. FACTORES SOCIOECONÓMICOS**

En cuanto a los Factores Sociodemográficos, hemos analizado en nuestro trabajo la Clase Social o nivel socioeconómico en las mujeres de ambos grupos CIN y Control, no encontrando diferencias significativas entre las mujeres enfermas y sanas de nuestra población, al igual que lo mencionado por algún autor

(PARAZZINI<sup>133</sup>,1992), no existiendo consenso acerca de la asociación entre clase social baja y la CIN; y al contrario de lo admitido para el cancer cervical (SINGER<sup>247</sup>, 1982; SKREGG<sup>248</sup>, 1982; DISAIA<sup>249</sup>, 1994), donde hay una relación clara con la clase social baja, debido probablemente a múltiples factores asociados a ella.

#### (V)-2.-2.4. CONDUCTA SEXUAL

Desde que en 1842 se afirmó que el carcinoma uterino era una enfermedad venérea, de los distintos Factores de Riesgo asociados a la Conducta sexual, actualmente se admite que sólo algunos serían los realmente importantes.

Se analiza en primer lugar el **Estado Civil**, con diferencias en el porcentaje de no casadas, que es mayor significativamente en las mujeres con CIN, frente al grupo Control (13,1% y 6%, OR=2,41 y  $p<0,001$ ) y además entre la mujeres con lesiones de alto grado (18% frente al 9,7% en las de bajo grado; OR=3,57 y  $p<0,05$ ) Consideramos que este mayor porcentaje de mujeres no casadas entre las que presentan lesiones de alto grado lleva implícita la existencia de hábitos sexuales de mayor riesgo, como la promiscuidad, confirmada en la anamnesis de las mujeres de este grupo.

En nuestra población la **Edad Media del 1° Coito** en las mujeres con CIN fue a los 21,03 años; significativamente menor ( $p<0,001$ ) que en las del grupo Control (22,58 años); siendo esas diferencias significativas para todos los grados de la CIN ( $p<0,05$ ). Sin embargo, no se hallaron diferencias entre las CINs de alto y bajo grado.

Al incluir esta variable en el modelo de regresión logística y controlar los restantes factores confundentes, hemos seguido encontrándola significativa ( $p<0,05$ ) en todos los grados de la CIN, incrementándose la OR ajustada a medida

que disminuye la edad del 1º coito en un 5% anual para la CIN; (3% para la CIN de bajo grado y 8% para la de alto grado).

Analizando la Edad del 1º Coito por Intervalos, un 5,2% de las mujeres con CIN habían iniciado sus relaciones sexuales antes de los 16 años frente a un 0,4% en el Control (OR c=13,96;  $p<0,001$  y OR ajustado=1,4 ( $p<0,01$ ); (NS para la CIN I y sí para las CIN de alto grado).

Cuando se amplía la edad del inicio sexual de 17 a 20 años sigue siendo mayor el porcentaje de mujeres con una CIN en este intervalo (41.7% frente al 30.2% en el control, ORc=1.65 y  $p<0.001$ ). siendo en cambio el OR crudo=0,5 en las mayores de 20 años. Todo lo cual parece indicar como el incremento de la OR podría estar restringido a una edad baja, hasta los 16 años.

Sin embargo, cuando se hace el análisis de Regresión, sólo se observan diferencias significativas para las menores de 16, y no se alcanzó significación para las mujeres cuyo 1º Coito fue después de los 16 años.

Aunque es difícil conocer el efecto independiente de la edad del 1º Coito, por la gran correlación que presenta con el número de compañeros sexuales, varios estudios epidemiológicos han conseguido demostrarlo (PARAZZINI<sup>133</sup>,1992; MUÑOZ<sup>250</sup>, 1989; BRINTON<sup>251</sup>,1992; SCHIFFMAN<sup>252</sup>, 1993) mientras que en otros estudios no se ha logrado demostrar (KJAER<sup>253</sup>, 1992; ZANNINETTI<sup>254</sup>, 1986; JONES<sup>255</sup>, 1990).

En un estudio reciente (BOSCH<sup>256</sup>, 1992) en mujeres colombianas y españolas también se observó una relación estadísticamente significativa entre el 1º coito y la CIN III y el cancer invasivo.

Nuestras cifras para el OR ajustado son similares a las publicadas por los diversos autores mencionados, que oscilan entre el 1,4 (0,8-2,5) publicado por Schiffman en

1993 y el 4,3 (2,0-9,3) por Muñoz en 1989; y esta relación entre la neoplasia cervicouterina y la edad del 1º coito, podría indicar un período más prolongado de exposición en edades muy próximas a la menarquia o una mayor susceptibilidad y vulnerabilidad del cuello uterino a los carcinógenos.

El tipo de **Actividad sexual** o nº de parejas sexuales, presenta en nuestro estudio una gran diferencia entre las mujeres con CIN y sin ella: mientras entre las primeras había un 25,7% que manifestaban Promiscuidad sexual, entre las del grupo Control sólo hubo un 7,8%; incrementándose el porcentaje con el grado de la CIN (20%; 32% y 40%, respectivamente), con un OR crudo para la CIN=4,07 ( $p<0,001$ ) que aumenta también con el grado (2,86; 5,63 y 7,83).

El OR ajustado, una vez incluida esta variable en la Regresión, fue también significativo ( $p<0,05$ ), con una OR para la CIN total=1,4; OR para la CIN I=1,5 y OR para CIN II-III=1,1. Esta relación directa entre una mayor promiscuidad sexual y un más elevado riesgo para la CIN ha sido confirmada por numerosos autores (HERRERO240, 1990; PARAZZINI114, 1995).

Desde que SINGER144 en 1976 introdujo el concepto de varón de riesgo elevado, se ha establecido por varios estudios clínicopatológicos (BUCKLEY121, 1981 y ZUNZUNEGUI147, 1986), el papel de los compañeros sexuales masculinos como reservorio de uno o múltiples agentes causales relacionado con la CIN. Esta variable no la habíamos incluido en nuestro estudio, por no estar recogida en la anamnesis, aunque debería considerarse íntimamente asociada a la promiscuidad sexual de la mujer.

La Hipótesis de que la CIN se comporta como una Enfermedad de Transmisión Sexual nos hizo incluir en el estudio las **ETS previas** al diagnóstico de la CIN, con el resultado de que un 21,4% de las mujeres con CIN habían

presentado una o más ETS, frente a un 3,3% del grupo Control ( $p < 0,001$ ), y este porcentaje iba aumentando con el grado de la CIN (15,1%; 23,4% y 43,4%), siendo la OR cruda para la CIN=8,02 y (5,2; 8,9 y 22,5 para cada uno de sus grados) Además, la OR ajustada, era también significativa ( $p < 0,001$ ), siendo para el total de la CIN=4,1; para la CIN I=2,4 y para la II-III=8,7.

Esta asociación de la CIN y antecedentes de ETS que encontramos en nuestro estudio apoyaría lo publicado por algunos autores (SCHMAUZ<sup>257</sup>, 1989; KHARSANY<sup>258</sup>, 1993; BECKER<sup>91</sup>, 1994) y la hipótesis de que una inflamación crónica cervicovaginal podría incrementar la oncogenicidad de la infección HPV; aunque otros (de SANJOSE<sup>259</sup>, 1994) no encuentran esta asociación (excluida la infección HPV), pudiendo deberse esta disparidad de resultados a lo pequeño de las muestras y la ausencia de ajuste para los factores de confusión potenciales, además de haber confiado en la autocomunicación de antecedentes de ETS al diseñar los estudios.

Entre las ETS destacaban la Tricomoniasis vaginal por su frecuencia en el grupo de CIN 49 mujeres (10%). Esta alta prevalencia, podría sugerir una potencial relación causal con la CIN, como afirma ZUO-FENG ZHANG<sup>150</sup> (1994) en una amplia revisión, con un metaanálisis que incluye 24 artículos (22 casos-control y 2 estudios de cohortes), donde la infección por tricomonas presenta una prevalencia del 2,3% en las mujeres con CIN, con una OR del 1,93%, y que quizás sería debida a un posible mecanismo de supresión de la inmunidad mediada por células-T, relacionado con la presencia de N-nitrosaminas en el flujo vaginal. Sin embargo, en este estudio no se incluyó la infección HPV y también en un estudio reciente (BECKER<sup>91</sup>, 1994), no se encuentra relación alguna entre la infección por Tricomonas y la CIN.

Aunque se han comunicado asociaciones no concluyentes entre otras infecciones genitales y la CIN, se cree que casi todas las ETS podrían ser marcadores subrogados de infección por HPV, sin significado causal.

#### **(V)-2.-2.5. ANTICONCEPCIÓN**

En cuanto al análisis de los Métodos Anticonceptivos en nuestra población, encontramos que las mujeres con CIN los usaban con más frecuencia que las del grupo Control (97,7% frente al 90,7%, OR= 4,35;  $p<0,001$ ). Comparando el uso de los diferentes métodos anticonceptivos en ambos grupos, frente a las que no utilizaban anticoncepción y frente a los restantes métodos, no hubo diferencias con significación estadística en el uso de métodos de Barrera (OR=0,71 NS); DIU (OR=1,23 NS) y Esterilización (OR=0,98 NS), mientras que sí las hubo con significación en el Coito interrumpido (OR=0,59 y 0,53  $p<0,01$ ); y los Anticonceptivos orales (OR=1,4 y 1,72  $p<0,001$ );

Incluyéndolos en la Regresión logística, obtuvimos la OR ajustada, que sólo fue significativa para los Anticonceptivos Orales y además se incrementaba con el grado de la CIN (OR=3,1 en el grupo total de la CIN; 2,5 en la CIN I y 3,4 en la CIN de alto grado;  $p<0,05$ )

Estos resultados contrastan con los publicados por numerosos autores (MUÑOZ<sup>242</sup>, 1993; JONES<sup>255</sup>, 1990; BECKER<sup>260</sup>, 1994; PARAZZINI<sup>260</sup>, 1989), en cuanto al efecto protector de los métodos de Barrera, aunque éste tampoco se ha observado de manera constante y concluyente.

Destacamos nuestros resultados acerca del Coito Interrumpido, muy frecuente en nuestra población (20,7% entre las mujeres con CIN y 33,1 en las de Control), que aunque presentaba una ORcruda=0,53 ( $p<0,001$ ), que indicaba un

efecto protector, pero que sin embargo, al incluirla como variable en la regresión no alcanzó significación estadística.

En numerosos trabajos, al igual que en el nuestro, se señala una asociación, entre el uso de Anticonceptivos Orales y un incremento del riesgo para la CIN (BERAL134, 1989; WHO Study137, 1985; BRINTON138, 1986; KHOLER149, 1994), que podría deberse a un mecanismo biológico, en el cual el anticonceptivo actuaría como un cofactor en la génesis de la CIN; sin embargo, no todos los autores aceptan esta asociación (LELE Y PIVER132, 1989; PARAZZINI246, 1992) e incluso algún autor (BECKER<sup>261</sup>, 1994), les atribuye un efecto protector.

Estas discrepancias de los resultados estarían condicionadas por diferentes razones: 1º) la evidente correlación entre el uso de los anticonceptivos orales y la conducta sexual de riesgo, siendo el grado de ajuste para estos factores diferente en cada estudio; 2º) el sesgo de detección por la práctica de citologías más frecuente en mujeres que los toman y 3º) a la selección de los controles entre las usuarias de otros métodos.

#### **(V)-2.-2.6. TABACO**

Parece demostrado, por datos epidemiológicos y mecanismos bioquímicos, que el Tabaco incrementa el riesgo de neoplasia cervicouterina, siguiendo una relación de dosis respuesta (TREVATHAN117,1983; CLARKE118, 1985; SOOD119, 1991, en un estudio de metaanálisis; JONES255, 1990; KHOLER149, 1994; DISAIA173, 1994). Aún después de ajustar los factores potenciales de confusión, que incluyen la conducta sexual, persiste un efecto independiente menor, pero aún significativo, aunque hasta hace pocos años no se han publicado estudios que en la investigación de la correlación Tabaco-CIN controlaran la posible influencia o interferencia de la infección HPV. En la mayoría de estos estudios

recientes no se demuestra un efecto dependiente del tabaco, que se limitaría a una relación débil o marginal (CUZICK<sup>262</sup>, 1990).

En nuestro estudio encontramos una elevada correlación entre el porcentaje de mujeres Fumadoras y la presencia de CIN (47,7%; frente al 23,7% en el Control; con OR=2,93 y  $p<0,001$ ), y que, además, dicho porcentaje se incrementa significativamente ( $p<0,001$ ) al agravarse la enfermedad (42,8%; 53%; y 58,4%; con OR=2,4; OR=3,62 y OR=4,51 respectivamente, de menor a mayor gravedad). De otra parte las grandes fumadoras son más numerosas en el grupo de CIN (25,3% frente al 13,6% en los Controles, con OR=2,15 y  $p<0,01$ ).

Sin embargo cuando estas condiciones las incluimos en la regresión, controlando las restantes variables, no observamos significación en las Fumadoras de menos de 20 cigarrillos para ninguno de los grados de la CIN; y el porcentaje de grandes Fumadoras sólo era significativo ( $p<0,05$ ) para las CIN de alto grado (OR ajustada=3,2). Estos resultados coinciden con los publicados recientemente por MUÑOZ<sup>242</sup>, en 1993, (ORa=2,2); BECKER<sup>263</sup>, en 1994, (ORa=1,7); GRAM<sup>123</sup>, en 1992, (ORa=1,5); PARAZZINI<sup>133, 246</sup>, en 1992, (ORa=2,2 y 2,6); y BRISSON<sup>264</sup>, en 1994, (ORa=2,9), que sólo encuentran relación entre las grandes fumadoras y la CIN de alto grado.,

#### **(V)-2.-2.7. PRESENCIA DE INFECCION POR HPV**

De las 491 mujeres diagnosticadas de CIN se encontraron signos histológicos de infección por HPV en 96 de las 299 CIN I (32,4%); 52 de las 111 CIN II (47,7%) y 39 de las 81 CIN III (48,7%).

Encontramos en nuestra población que la infección por HPV fue la variable asociada con más intensidad a la CIN, incrementándose aún más esta asociación para la CIN de alto grado: En el grupo de mujeres con CIN presentaban infección

HPV el 38,6% frente al 2,9% en el Control (OR= 20,96,  $p<0,001$ ), y este porcentaje se incrementaba con la gravedad de la lesión.

Al incluir esta variable en la regresión, se encuentra también una elevada OR ajustada (ORa=24,2 en el grupo total de la CIN; 22,2 en la de bajo grado y 42,6 en la de alto grado,  $p<0,001$ ).

Nuestros resultados coinciden con los publicados en los últimos años en la bibliografía (SCHIFFMAN, 1995; MUÑOZ, 1992 y 1993; BOSCH<sup>265</sup>, 1989; KOUSTSKY<sup>152</sup>, 1992; BECKER<sup>261</sup>, 1994; y OLSEN<sup>266</sup>, 1995) donde se acepta que la asociación entre la infección HPV y la neoplasia cervical satisface los criterios epidemiológicos de causalidad (HILL<sup>267</sup>, 1965) : fuerza, congruencia y especificidad, relación temporal y dosis-respuesta, y factibilidad biológica.

Además, el HPV, como el factor de riesgo más importante de neoplasia cervical, aunque quizás no el único (BURGER<sup>268</sup>, 1996), explicaría también muchos de los factores de riesgo establecidos para esta neoplasia, entre ellos el tabaquismo y la conducta sexual. El HPV sería así necesario pero insuficiente, precisando de la participación de otros cofactores (LORINCZ<sup>269</sup>, 1992; SCHIFFMAN<sup>270</sup>, 1992); hipótesis apoyada en la diferencia entre la alta prevalencia de la infección en mujeres jóvenes y sanas y la baja incidencia de neoplasias, junto a la frecuente regresión espontánea y baja progresión de las lesiones de bajo grado.

En las dos últimas décadas se ha comprobado en algunos países un aumento del número de casos de CIN III en edades cada vez más jóvenes y del carcinoma invasor en edad inferior a los 40 años, lo cual se cree sería expresión de la modificación de los clásicos factores sexuales de riesgo y de los hábitos de vida como el tabaquismo y los anticonceptivos orales; es decir, de los cofactores que requiere el

agente nocivo, que sería el HPV, para dar lugar a la transformación en sentido neoplásico (VOODMAN<sup>271</sup>, 1994).

#### **(V)-2.-2.8. REVISIONES Y PATOLOGIA CERVICAL PREVIAS**

En nuestro estudio, las mujeres con CIN habían hecho un número mayor de **Revisiones Previas** que las del Control (51,3% frente al 38,9%; OR=1,66, y  $p<0,01$ ); y entre las mujeres con lesiones más graves habían un menor porcentaje con Revisiones previas que entre las que tenían lesiones leves (CIN I=57,5%; II=45,95 y III=35,8%;  $p<0,05$  para las I y II), lo cual expresaría la impresión generalizada desde el informe WALTON<sup>224</sup> en 1976, de que las mujeres con más alto riesgo de CIN son las menos proclives a ir a la Revisión.

Sin embargo, al incluir esta variable en la regresión, la OR ajustada no alcanza significación para la CIN de alto grado, sólo para el grupo de la CIN total (OR a=1,7  $p<0,05$ ) y sobre todo para la CIN de bajo grado (OR a=2,1  $p<0,05$ )

La OR ajustada sin significación estadística desmentiría el aparente efecto protector de las Revisiones previas para las CINs de alto grado, demostrando, en cambio, que las mujeres con Revisiones tienen mayor probabilidad de que la CIN sea diagnosticada en un estadio inicial, evitando su posible progresión.

En cuanto a la **Patología Cervical Previa** a la CIN, ha sido poco estudiada en la bibliografía y persiste aún una notable confusión. En nuestro estudio la habían presentado 129 mujeres (un 51,2% de las 252 que tenían revisiones previas), y se trataba de: ASCUS/ CIN citológicos, con colposcopia negativa en 44 (34,1% de la patología); Distrofias biopsiadas en 76 (58,9%) y 9 Condilomas (7%).

En todas ellas se desarrolló una CIN posterior con un Intervalo medio de 17 a 34 meses. Este hallazgo subraya la importancia de la patología atípica citológica sin

confirmación colposcópica, hecho ya resaltado por REID y CAMPION<sup>272</sup>, que en nuestro material, y con un intervalo de 2 años, desarrollaron una CIN en un 9%.

De otra parte, la existencia de casos con antecedentes de condilomas cervicales, sin alteraciones intraepiteliales, es lógico que suponga un riesgo de ulterior desarrollo de una CIN, que podría representar una progresión de la lesión de bajo grado anterior o corresponder a la aparición de nuevas lesiones a partir de focos de infección latente ya en el momento del 1º diagnóstico.

Resalta la gran frecuencia (58,9%) de mujeres con patología previa en las que la biopsia de la ZTA sólo expresó epitelios dismaduros. Corresponde en su mayor parte a casos de ZT extensas que en su mayoría expresaron posteriormente grados bajos de CIN, lo cual podría deberse a una insuficiencia en la selección colposcópica del sitio de la biopsia (y abunda en ello el que intervalo de aparición de la CIN posterior es bastante más corto que en los otros grupos), o a la hipótesis de que quizás estos epitelios dismaduros sean más susceptibles a los factores etiopatogénicos que condicionan la aparición de una CIN.

### (V)-2.-3. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO Y GRADOS DE LA CIN

Del análisis de todos los Factores de Riesgo mencionados anteriormente, se encuentra un Perfil epidemiológico bastante parecido entre las CIN de bajo y alto grados, siendo comunes en ambas, aunque con valores más elevados en la segunda, los principales factores de riesgo (Infección HPV, Contraceptivos orales, ETS previas, Promiscuidad sexual e Inicio temprano de la sexualidad), lo cual hace pensar en que comparten un mismo origen y que la diferencia en su capacidad de progresión radique en el tipo viral oncogénico o no, o en la influencia de otros cofactores, como lo demuestra el mayor porcentaje de grandes fumadoras entre las CIN de alto grado. Otro factor de Riesgo ligado en nuestro material a la CIN de alto grado sería el inicio muy precoz de las relaciones sexuales, en una época en la que es frecuente la existencia de un epitelio metaplásico inmaduro más susceptible de indiferenciarse ante el estímulo oncogénico (BRISSON<sup>264</sup>, 1994; SCHIFFMAN<sup>231</sup>, 1995; PARAZZINI<sup>246</sup>, 1992; STERN<sup>271</sup>, 1994).

### (V)-2.-4. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico **Citológico** en la CIN fue Negativo o Benigno en 154 mujeres siendo el total de Falsos Negativos= 31,4% (44,3%; 18% y 2,6% respectivamente), y hubo 88 (17,9%) con Ascus, correspondiendo ambas sobre todo a CINs de bajo grado,

La citología Atípica se diagnosticó en 244 mujeres (49,7% del total), siendo 32 HPV (6,5% del total); 111 CIN I (22,6%); 55 II (11,2%) y 46 III (9,4%).

Este elevado porcentaje de falsos negativos plantea el problema ya clásico de la sensibilidad subóptima de la citología,, que en manos de autores tan prestigiosos como CHRISTOPHERSON y PARKER<sup>273</sup> y KOSS<sup>274</sup>, es mínima y que una autoridad reconocida en citología como RICHART<sup>275</sup> sitúa en un 2,8%.

No obstante, es preciso distinguir entre la competencia diagnóstica del citopatólogo y la exactitud diagnóstica del método, de manera que la primera puede ser muy acreditada y, sin embargo, el diagnóstico final dependerá de la calidad del material objeto de estudio. De ahí que los niveles de sensibilidad logrados por expertos reconocidos en un medio de investigación no hayan podido ser reproducidos en la práctica clínica diaria, de forma que autores tan prestigiosos como STAFLE<sup>276</sup> en 1973, haciendo una recopilación bibliográfica exhaustiva al respecto, refiera una frecuencia variable de falsos negativos entre 1,8 y 20% y que en fechas más recientes autores como WIED<sup>277</sup> en 1981, CAMPION y REID<sup>278</sup> en 1990, COPPLESON<sup>279</sup> en 1992, GILES<sup>280</sup> en 1988 y GREENBERG<sup>281</sup> en 1993, aporten una proporción de resultados falsos negativos con un solo frotis del 20 a 30% para las lesiones precursoras de alto grado (CIN II y III), que incluso puede llegar al 50% en las lesiones de bajo grado (CIN I e infecciones subclínicas por el HPV).

En España GONZALEZ MERLO en una revisión de 31.701 mujeres desde 1969, obtiene un porcentaje elevado de falsos negativos de la citología para la CIN I (63,8%), menores para la II (41,2%) y aún más escasos para la III (26,9%).

Tasas similares han sido aportadas por la Sección de Prevención del Cáncer de la SEGO<sup>227</sup> en 1985, en su Encuesta Nacional sobre CIN en la que participaron 34 centros, encontrando en el conjunto del material examinado (2.295 CIN) una tasa de falsos negativos de la citología del 50,1% para las CIN I; del 32,1% para las II y del 10,3% para las III.

En este sentido, nuestros resultados confirman que el elevado porcentaje de diagnósticos citológicos negativos (31,4%) es sobre todo a expensas de las lesiones de bajo grado (44,2% para la CIN I), y va aumentando progresivamente conforme

se agrava la lesión intraepitelial hasta alcanzar cifras del 18% en la CIN II y 2,6% en la CIN III, similar a algunas de las referencias anteriores.

Este elevado porcentaje de citologías negativas es explicable si se tiene en cuenta que en la dinámica de screening fueron objeto de citología y colposcopia sistemáticas mujeres con patología distrófica previa o con importantes factores de riesgo, al menos en los primeros años.

Además, la **Colposcopia** se ha demostrado superior a la citología para la detección de la infección HPV y la CIN de bajo grado (SCHNEIDER<sup>282</sup>, 1988). Así, en nuestro material, la colposcopia mostró una ZTA en 489 de las 491 CINs. La gradación pronóstica de las imágenes colposcópicas siguiendo la clasificación clásica de Coppleson en 3 grados mostró una correspondencia de la mayoría de las ZTA I y III con los mismos grados de la CIN (82% y 73.7%, respectivamente), mientras que la especificidad de los grados intermedios fue bastante más baja, expresándose como tales un 20.3% de las CIN III, un 32% de las CIN II y un 47,7% de las CIN I.

Estos hallazgos están de acuerdo con los resultados obtenidos por Coppleson y han motivado que recientemente este autor haya preconizado una clasificación abreviada (COPPLESON<sup>283</sup>, 1992) que gana en especificidad como se ha confirmado también recientemente en esta Sección (SUAREZ<sup>284</sup>, 1997).

En 126 mujeres (26% del total) la ZTA estaba **Involucionada**, siendo calificada la observación como Insuficiente o no satisfactoria en 68 de ellas (54% de las 126) que correspondían en un elevado porcentaje (40%) a CIN III. Nuestros resultados están de acuerdo con los hallazgos de BURGHARDT<sup>285</sup> de que las lesiones intraepiteliales se extienden tanto más profundas en el endocervix cuanto

más avanzado sea el grado de la lesión (19,7% de involución en la CIN I frente al 27% en la II y 48,25 en la III).

Se hicieron un total de 847 **Técnicas diagnósticas** de muestreo histológico para llegar al Diagnóstico final de la CIN: se practicaron 481 Biopsias, que fueron la técnica diagnóstica definitiva en 461 CINs (el 93,9%); 269 Legrados endocervicales, con 22 diagnósticos finales (4,5%).

El estudio histológico de la pieza sólo confirmó un diagnóstico de mayor gravedad en 2 de las 28 de la Conizaciones (0,4%) y en 6 de las 69 hysterectomías (1,2%), lo cual valida la fidelidad de la dirección colposcópica de la biopsia.

Analizando cada Técnica por separado:

La Biopsia dirigida mostró una alta correlación (Sensibilidad= 97,9%) con el diagnóstico de la CIN (471 de las 481 biopsias), estando este resultado de acuerdo a lo publicado en los últimos años acerca de la buena correlación entre el diagnóstico final y la biopsia dirigida (VAN NAGELL<sup>286</sup>, 1985).

El Legrado Endocervical diagnosticó la CIN en 94 de 269 casos (Sensibilidad= 34,9%), correspondiéndose el grado con el diagnóstico final en 69 mujeres. La relativamente alta tasa de CIN diagnosticadas con esta técnica en mujeres con una patología intraepitelial exocervical apoyaría la conveniencia del uso sistemático de la misma en el protocolo de estudio, especialmente sino se dispone de otros métodos más sofisticados como la microcolpohisteroscopia y teniendo en cuenta el uso actual casi sistemático de tratamientos conservadores en la CIN.

El estudio histológico de las Piezas demostró una ausencia de lesión en el 10.7% de los conos y el 30.4% de las hysterectomías, lo que demuestra que un cierto número de lesiones fueron erradicadas con los procedimientos de muestreo histológicos convencionales, siendo más elevado el porcentaje de hysterectomías sin

hallazgo de CIN por el hecho de que muchas de ellas fueron indicadas por otra patología asociada a las lesiones intraepiteliales.

De los restantes casos en que la pieza confirmó la existencia de CIN, el grado de la CIN fue menor en un 20% de los conos (5 de 25) y en un 10.4% (5 de 48) de las histerectomías. Ambos hallazgos resaltan la fidelidad de la sistemática diagnóstica ambulatoria.

Cuando se analiza la Correlación de las Técnicas de muestreo diagnóstico ambulatorio combinadas (Biopsia y/o Legrado endocervical) con las piezas extirpadas (Cono y/o Histerectomía) observamos como en 8 casos el diagnóstico ambulatorio fue menor que el hallazgo en la pieza (en 6 con una discordancia de 1 grado y en 2 de 2 grados), lo que revela un porcentaje de fallos (falsos o infradiagnósticos) en el uso rutinario de éstas técnicas del 8.3%, razón por la que toda lesión de alto grado debe ser objeto, de acuerdo con las tendencias actuales, de un tratamiento excisional; aunque por otro lado una buena técnica colposcópica y biopsia dirigida, complementada con legrado endocervical, ha llegado en nuestra manos a obtener un 25% de piezas en blanco

#### (V)-2.-5. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

En cuanto al **Tratamiento** de la CIN, los protocolos seguidos variaron algo a lo largo del estudio, dado lo dilatado en el tiempo de éste, No obstante, a lo largo de todo el tiempo se siguió una actitud conservadora en un alto porcentaje de casos (43.1%), que correspondían en su inmensa mayoría a CIN I, siguiendo la tendencia universalmente reconocida desde algo más de una década de considerar a estas lesiones no progresivas (NASIELL85 ,1986; OSTOR 87,1993).

Todos los casos de CIN II (32) y 2 CIN II en los que no se aplicó tratamiento fueron mujeres con lesiones pequeñas extirpadas en su totalidad con las biopsias sacabocados y en las que un seguimiento minucioso, al menos de un año, demostró ausencia de lesión residual, estando todas ellas libres de enfermedad hasta su última revisión.

Los tratamientos Destructivos locales correspondieron en su inmensa mayoría a Crioterapias, salvo algunos casos recientes tratados con Láser deCO<sub>2</sub>, y fueron en buena parte CINs I y II (60,8% y 31,9%), mientras que los casos de CIN III fueron muy escasos (7.3%), puesto que en su mayoría fueron objeto de tratamiento Excisional (64.7% de los tratamientos excisionales).

En el último año del estudio, siguiendo protocolos de investigación, un pequeño porcentaje de casos (2.2%) han sido tratados con Interferón beta.

En definitiva, se tendió a tratar mediante técnicas ablativas a las CIN I y II y mediante técnicas excisionales a las CIN III. De todas formas la mayor variabilidad en el tratamiento de la CIN II se debe en parte a los diferentes criterios de conducta con este grado intermedio a lo largo del tiempo del estudio, teniendo en cuenta con una mayor frecuencia en estos casos las condiciones individuales de las pacientes

(extensión e impresión colposcópica de la ZTA, existencia o no de lesión endocervical, deseo de la paciente de preservar su integridad cervical, fertilidad y factores de riesgo que presente).

Se consiguió hacer **Seguimiento** de un elevado número de mujeres.

El 81% de las 491 mujeres incluidas en el estudio han sido seguidas hasta los 5 años, estando libres de enfermedad hasta la última revisión 354 (89%); mientras que las 45 restantes (11,3%) presentaron alguna patología residual: 18 (4,5%) Condilomas subclínicos cervicales; 9 (2,3%) Persistencia de la CIN; 6 (1,5%) Progresión del grado de la CIN; y hubo 12 (2,7%) con Recidivas de CIN después la evidencia clínica de estar libre de la enfermedad durante más de 1 año. De los 6 casos en los que hubo una Progresión de la CIN (3 CIN I y 3 CIN II, tratadas mediante técnicas destructivas), el 50% presentaron la lesión más grave localizada en endocervix, razón por la que consideramos que toda mujer sometida a tratamiento destructivo local en el que se involuciona la Unión escamoso-cilíndrica, como es frecuente en las crioterapias, deba ser vigilada endocervicalmente de forma minuciosa, si es preciso con microcolpohisteroscopia o legrado endocervical, especialmente si se tiene en cuenta que 2 de nuestros casos de progresión presentaron un carcinoma microinvasor endocervical a los 2 años del tratamiento inicial.

Durante el Seguimiento a largo plazo se diagnosticaron 2 Recidivas correspondientes a una CIN II y HPV tratada con crioterapia que a los 8 años volvió a presentar lesiones similares; y a una mujer con histerectomía por CIN III y revisiones posteriores citocolposcópicas negativas, que a los 6 años presentó una microinvasión en la cicatriz vaginal. Estos hallazgos nos inducen a recomendar el seguimiento a largo plazo, al menos anualmente, de toda paciente tratada por una

CIN, como paciente de alto riesgo, incluso si ha sido histerectomizada; con la razón añadida de que un 1,1% de estas mujeres también presentaron lesiones HPV cervicales pasados los 5 años.



## **(VI). CONCLUSIONES**

1ª) En nuestra población, tras el análisis de cada variable e inclusión de aquellas significativas en una regresión multivariante para el cálculo de las ORajustadas, los Factores de Riesgo o Variables Predictoras más importantes para el desarrollo de una CIN son: la Infección por HPV como el más importante, seguido del antecedente de ETS y de la toma de Contraceptivos Orales.

2ª) Otros Factores de Riesgo que también aparecen asociados significativamente al desarrollo de la CIN son: el Inicio temprano de las relaciones sexuales, la Promiscuidad sexual y el hábito Tabáquico de más de 20 cigarrillos/día.

3ª) Los restantes Factores como la Edad en el momento del diagnóstico, el 1º Coito después de los 16 años, Fumar menos de 20 cigarrillos al día y la Anticoncepción de Barrera o mediante Coito interrumpido, aunque muestran una tendencia a su asociación con la CIN, no alcanzan, sin embargo, significación estadística en la regresión.

4ª) Encontramos en nuestra población que la infección por HPV fue la variable asociada con más intensidad a la CIN, como ya se recoge en la 1ª conclusión, incrementándose además esta asociación con el grado de la lesión.

5ª) Las CINs de Bajo y Alto grado presentan un Perfil Epidemiológico bastante similar, siendo comunes en ambas, pero con valores más ostensibles en las de Alto

---

grado, los principales factores de Riesgo (Infección por HPV, ETS previas, Contraceptivos Orales, Promiscuidad sexual y el 1º Coito a edad temprana).

Además, otros 2 Factores de Riesgo aparecen exclusivamente asociados con la CIN de alto grado, que son el hábito tabáquico de más de 20 cigarrillos/día y la Edad del 1º Coito inferior a 16 años.

6ª) Las mujeres con Revisiones previas DPC tienen mayor probabilidad de que se les diagnostique sólo una lesión de bajo grado, evitándose así su posible progresión. Por otra parte las mujeres que menos hicieron Revisiones previas fueron las que tuvieron lesiones intraepiteliales más graves.

7ª) El hallazgo previo frecuente de citologías atípicas sin confirmación colposcópica y epitelios dismaduros en mujeres que posteriormente desarrollaron una CIN, enfatiza la conveniencia de un seguimiento y vigilancia protocolizados en estos casos.

8ª) La metódica diagnóstica “Triage” de Citología-Colposcopia-Biopsia permitió el diagnóstico de la CIN en el 97,9%; mientras que la práctica del Legrado Endocervical sistemático en toda mujer con una lesión exocervical permitió diagnosticar un 34,9% de lesiones intraepiteliales en el canal, alcanzando la combinación de ambos métodos una fiabilidad diagnóstica del 98,4%.

9ª) En cuanto al Tratamiento de la CIN los Protocolos seguidos variaron por el dilatado tiempo del estudio, aunque

a) Se tendió, en general, a adoptar actitudes Expectantes o conservadoras poco agresivas en la CIN I, y a tratamientos Excisionales (cono/Ht) en la CIN III, salvo casos aislados de lesiones muy limitadas.

b) Las CIN II fueron tratadas de forma variable en base a criterios diferentes de conducta a lo largo del tiempo del estudio, teniendo en cuenta las condiciones individuales de la paciente.

10<sup>a</sup>) Creemos indicado el Seguimiento al menos semestral durante los 2 primeros años y después anual de toda paciente tratada por CIN, como paciente de alto riesgo, incluso si ha sido histerectomizada, y en especial después de tratamientos destructivos locales con involución de la unión escamoso-cilíndrica.

11<sup>a</sup>) El hallazgo en nuestro material de 2 Recidivas a largo plazo (superior a los 5 años) y una de ellas con microinvasión en la cicatriz vaginal, justifica la conveniencia de una vigilancia exhaustiva y prolongada en toda mujer tratada por CIN, con independencia del tipo de tratamiento.

---

## (VII). TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1  
**GRADOS DE LA CIN**

CIN	Nº	%
I	299	60,9 %
II	111	22,6 %
III Displasia grave (55) Cáncer in situ (26)	81	16,5 %
Nº total de CIN =	491	

TABLA 2

**GRADOS DE LA CIN Y PAPILOMAVIRUS (HPV)**

CIN sin HPV= 304 (61,9%)  
 CIN + HPV = 187 (38,1%)

CIN - HPV		Nº	% CIN+HPV
<b>I</b>	(299) I I + HPV	203 <b>96</b>	32,1%
<b>II</b>	(111) II II + HPV	59 <b>52</b>	46,8%
<b>III</b>	(81) Displasia Grave Cáncer in situ III + HPV	28 14 <b>39</b>	48,1%
	Total CIN	491	38,1% (187)

**TABLA 3**  
**INCIDENCIA ANUAL DE LA CIN**  
**(1975 - 1993)**

<b>Años</b>	<b>DPC: nº de Consultas</b>	<b>nº de CIN</b>	<b>Incidencia (%)</b>
1975	166	5	3.01 %
1976	446	15	3.36 %
1977	595	24	4.03%
1978	1.508	23	1.52%
1979	3.015	18	0.59%
1980	3.957	15	0.38%
1981	5.316	31	0.58%
1982	6.262	24	0.38%
1983	5.851	28	0.49%
1984	6.308	24	0.38%
1985	6.611	33	0.51%
1986	5.145	18	0.35%
1987	4.584	10	0.22%
1988	5.504	30	0.54%
1989	1.010	5	0.50%
1990	6.607	35	0.52%
1991	7.625	48	0.62%
1992	7.179	58	0.81%
1993	7.356	47	0.64%
<b>Total</b>	<b>85.045</b>	<b>491</b>	<b>0.58 %</b>

**Incidencia anual media (1979 - 1993) = 0,50**

(Nº total de mujeres = 39.870)

TABLA 4  
EMBARAZO AL DIAGNÓSTICO DE LA CIN

<b>Embarazadas</b> n= 6 (1,2%)	<b>CIN I</b>	<b>CIN II</b>	<b>CIN III</b>
Emb. 1° Trimestre	1		
“ 2° Trimestre	1	2	1
“ 3° Trimestre			1
<b>Puerperas</b> n=32 (6,5%)	29		3

TABLA 5  
EDAD MEDIA EN LA CIN Y CONTROL

	<b>Edad Media</b>	<b>D. S.</b>	<b>ESM</b>	<b>Varz</b>	<b>Med na</b>	<b>Mín</b>	<b>Má x</b>	<b>Mo da</b>
<b>CIN</b>	<b>34,29</b>	8,906	0,413	79,3	33	16	76	32
<b>CONTROL</b>	<b>37,36</b>	10,986	0,496	120,6	35	17	78	32
<b>CIN I</b>	33,79	9,088	0,496	85,5	33	16	67	32
<b>CIN II</b>	33,99	7,434	0,475	55,1	33	21	58	33
<b>CIN III</b>	36,63	9,810	0,486	96,2	35	18	76	28

**CIN / Control: p<0,001**  
CIN I-II / III- p<0,05

TABLA 6

EDAD DE LA 1ª GESTACION  
EN LA CIN Y CONTROL

Con Gestac.	Edad Media	D.S.	ESM	Varz	med na	mi n	max	m od a
<b>CIN</b> N=436 (89,9%)	<b>23,26</b>	3,977	0,188	15,81	23	15	39	23
<b>Control</b> N=438 (90,3%)	<b>24,15</b>	3,806	0,189	14,48	24	16	40	23
<b>CIN I</b> 270	23,36	3,779	0,176	14,28	23	15	39	24
<b>CIN II</b> 94	23,59	4,332	0,185	18,76	23	15	38	23
<b>CIN III</b> 72	22,50	4,173	0,168	17,41	23	15	35	23

CIN / Control:  $p < 0,05$   
CIN III / I-II:  $p < 0,05$

TABLA 7

Nº DE GESTACIONES PREVIAS AL DIAGNÓSTICO EN LA CIN Y CONTROL

Con Gestac.	Nº Gest	D.S.	ESM	Varz	me d na	mi n	ma x	m od a
<b>CIN</b> N=436 (89,9%)	<b>2,78</b>	1,60	0,225	2,560	2	1	7	2
<b>Control</b> N=438 (90,3%)	<b>2,98</b>	1,61	0,248	2,594	3	1	8	2
<b>CIN I</b> 270	2,58	1,45	0,215	2,107	2	1	7	2
<b>CIN II</b> 94	2,89	1,57	0,235	2,483	2	1	7	2
<b>CIN III</b> 72	<b>3,35</b>	1,97	0,282	3,889	3	1	7	2

<b>CIN / Control: NS</b> CIN I y II / Control: NS CIN III / Control: $p < 0,05$
---------------------------------------------------------------------------------------

TABLA 8

ESTADO CIVIL: NO CASADAS vs. CASADAS

EN LA CIN Y CONTROL

	CIN	Control	I	II	III
<b>No Casadas: 91</b> (solt.+sep./div.)	<b>63</b> (13,1%)	<b>28</b> (6%)	<b>28</b> (9,7%)	<b>20</b> (18%)	<b>15</b> (18,6%)
Casadas: 867	419 (86,9%)	448 (94%)	262 (90,3%)	91 (81,9%)	66 (81,4%)

Total..... 482476

<b>CIN / Control: OR= 2,41</b> (1,48-3,93) <b>p&lt; 0,001</b>	I / Control: NS II / III: NS I y Control/ II-III : OR=3,57 (2,04-6,26) p< 0,05
------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

TABLA 9

CLASE SOCIAL / NIVEL SOCIOECONOMICO

EN LA CIN Y CONTROL

	Paupérrima 16 (1,6%)	Baja: 474 (48,3%)	Media- baja: 325 (33,1%)	Media- alta: 103 (10,5%)	Alta: 63 (6,4%)
<b>CIN N=491</b>	12 (2,4%)	222 (45,2%)	167 (34%)	54 (11%)	36 (7,4%)
<b>CONTROL N=490</b>	4 (0,9%)	252 (51,3%)	158 (32,3%)	49 (10%)	27 (5,5%)
<b>CIN I</b>	8 (2,7%)	127 (42,5%)	112 (37,5%)	28 (9,3%)	24 (8%)
<b>CIN II</b>	3 (2,7%)	49 (44,1%)	39 (35,1%)	15 (13,5%)	5 (4,6%)
<b>CIN III</b>	1 (1,2%)	46 (56,8%)	16 (19,8%)	11 (13,6%)	7 (8,6%)

**CIN / Control**  
p= 0,104 (NS)

TABLA 10-a

EDAD DEL 1º COITO (POR INTERVALOS)  
EN LA CIN Y CONTROL

	<b>&lt;= 16 años</b>	<b>17 a 20 años</b>	<b>&gt; 20 años</b>
<b>CIN</b> <b>N=483</b>	25 (5,2%)	201 (41,7%)	257 (53,1%)
<b>CONTROL</b> <b>N=484</b>	2 (0,4%)	146 ( 30,2%)	336 (69,4%)

Significación	<b>OR=13,96</b> (3,01-80,88) p<0,001	<b>OR=1,65</b> (1,25- 2,17) p<0,001	<b>OR=0,50</b> (0,38-1,36) p<0,001
---------------	--------------------------------------------	-------------------------------------------	------------------------------------------

TABLA 10-b  
EDAD MEDIA DEL 1º COITO EN LA CIN Y CONTROL

	<b>Edad Media</b>	<b>D.S.</b>	<b>ESM</b>	<b>Varz</b>	<b>me d na</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>m o d a</b>
<b>CIN</b> <b>N=491</b>	<b>21,03</b>	3,703	0,172	13,715	21	8	39	22
<b>Control</b> <b>N=489</b>	<b>22,58</b>	4,443	0,236	19,746	22	13	62	21
<b>CIN I</b>	21,22	3,593	0,183	12,907	21	13	39	20
<b>CIN II</b>	21,18	3,997	0,180	15,793	21	12	37	18
<b>CIN III</b>	20,11	3,595	0,178	12,925	20	8	29	21

**CIN / Control: p< 0,001**  
**CIN I / CIN II-III : NS**

TABLA 11

ACTIVIDAD SEXUAL: PROMISCUIDAD vs. PAREJA FIJA

	<b>CIN (N=474)</b>	<b>Control (N=459)</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Promiscuidad</b>	<b>122</b> (25,7%)	36 ( 7,8%)	57 (20%)	35 (32%)	30 (40%)
Pareja fija	352 (74,3%)	423 (92,2%)	234 (80%)	73 (68%)	45 (60%)

**CIN / Control: OR= 4,07**  
(2,70<OR<6,20) **p< 0,001**

CIN I; II; III / Control:**p<0,01**  
OR=2,86; 5,63; 7,83  
(1,5-4); (3,2-9,8):(4,2-14.2)

TABLA 12

E.T.S. PREVIAS EN LA CIN Y CONTROL

	<b>CIN</b>	<b>Control</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>E.T.S. previas</b> 120	104 (21,4%)	16 ( 3,3%)	45 (15,1%)	26 (23,4%)	33 (43,4%)
Sin E.T.S. previas 851	381 (78,6%)	470 (96,7%)	253 (84,9%)	85 (76,6%)	43 (56,6%)
total: 971	485	486	298	111	76

**OR= 8,02 p< 0,001**  
(4,54 <OR<14,36)

**OR(I)=5,2**  
P<0,001  
(2,8-9,9)

**OR(II)=8,9**  
P<0,001  
(4,4-18,4)

**OR(III)=22,5**  
p<0,001  
(10,9-46,8)

TABLA 13

## ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL PREVIAS

	CIN (n=485)	Control (n=486)	I 298	II 111	III 76
Sin ETS previas 851	381 (78,6%)	470 (96,7%)	253 (84,9%)	85 (76,8%)	43 (56,6%)
<b>Con ETS previas 120</b>	<b>104 (21,4%)</b>	16 (3,3%)	45 (15,1%)	26 (23,4%)	33 (43,4%)
Herpes genital: 2	2 (1,9%)	0		1	1
Gonococia: 4	3(2,9%)	1(6%)	1		2
Lues: 8	8(7,7%)		3	3	2
Tricomonirosis: 60					
Condilomas: 63	49 (47,1%)	11 (69%)	20	11	18
Otras: 3	57 (54,9%)	6 (38%)	23	13	21
	3 (2,9%)		1		2
total ETS: 140	122	18	48	28	46

TABLA 14

INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS  
EN LA CIN Y CONTROL

	<b>CIN (N=485)</b>	<b>Control (N=486)</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Papilomavirus</b> 201	<b>187</b> (38,6%)	14 (2,9%)	96 (32,4%)	52 (47,7%)	39 (48,7%)
No Papilomav. 770	298 (61,4%)	472 (97,1%)	200 (67,6%)	57 (52,3%)	41 (51,3%)
total..= 971	485	486	296	109	80

**OR=20,96 p<0,001**  
(11,65<OR<38,39)

<b>OR(I)= 16,2</b> P<0,001 (8,7-30,4)	<b>OR(II)= 30,7</b> P<0,001 (15,4-62,3)	<b>OR(III)= 32,1</b> P<0,001 (15,3-67,9)
---------------------------------------------	-----------------------------------------------	------------------------------------------------

TABLA 15 USO DE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS EN LA CIN Y CONTROL (vs. Ningún método)

Total	CIN (N=395)	Control (N=389)	I 238	II 89	III 68	
Ningún Método 45	9 (2,3%)	36 (10,3%)	6 (2,5%)	1 (1,1%)	2 (2,9%)	
total Métodos	386 (97,7%)	353 (90,7%)	232 (97,5%)	88 (98,9%)	66 (97,1%)	<b>OR: 4,35</b> p<0,001 (1,99-9,90)
Barrera: 52	23 (5,9%)	29 (8,2%)	14 (5,9%)	8 (9%)	1 (1,5%)	OR:0,71 (NS)
Coito interr.: 197	80 (20,8%)	117 (33,1%)	58 (24,4%)	16 (18%)	6 (8,8%)	<b>OR: 0,59</b> (p<0,01) (0,35-0,88)
A. Orales: 387	227 (58,8%)	160 (45,3%)	128 (53,8%)	52 (58,4%)	47 (69,2%)	<b>OR: 1,40</b> (p< 0.001) (1,08-2,10)
DIU: 91	50 (12,9%)	41 (11,6%)	28 (11,8%)	12 (13,5%)	10 (14,7%)	OR:1,23 (NS)
Esterilización : 12	6 (1,6%)	6 (1,8%)	4 (1,6%)	0	2 (2,9%)	OR:0,98 (NS)

TABLA 16  
ANTICONCEPTIVOS ORALES vs. OTROS MÉTODOS

	CIN	Control	I	II	III
<b>A. Orales</b> 387	227 (58,8%)	160 (45,3%)	128 (55,2%)	52 (59%)	47 (71,2%)
Otros Métodos 352	159 (41,2%)	193 (54,7%)	104 (44,8%)	36 (41%)	19 (28,8%)
Total: 739	386	353	232	88	66

**CIN / Control: OR=1,72**  
(1,27-2,33)  $p<0,001$

I; II; III: /Control  $p<0,01$   
OR I= 1,48; (1,05-2,11)  
OR II= 1,74; (1,06-2,88)  
OR III= 2,98 (1,6-5,5)

TABLA 17  
COITO INTERRUMPIDO vs. OTROS MÉTODOS

	CIN	Control	I	II	III
<b>Coito Int.</b> 197	80 (20,7%)	117 (33,1%)	58 (25%)	16 (18,1%)	6 (9,1%)
Otros métodos: 542	306 (79,3%)	236 (66,9%)	174 (75%)	72 (81,9%)	60 (90,9%)
Total: 739	386	353	232	88	66

**CIN / Control: OR=0,53**  
(0,37-0,74)  $p<0,05$

I; II; III / Control:  
OR=0,67 (0,46-0,99)  $p<0,05$   
OR=0,45; (0,24-0,84) NS  
OR=0,20 (0,08-0,50) NS

TABLA 18-a FUMADORAS vs. NO FUMADORAS

N= 918	CIN (N=455)	Control (N=463)
<b>FUMADORAS:</b> 327 (35,6%)	<b>217 (47,7%)</b>	110 (23,7%)
Fumadoras < 5 cigarrillos	68 (31,3%)	51 (46,4%)
Fumadoras 5-20 “	94 (43,3%)	44 (40%)
Fumadoras > 20 “	55 (25,4%)	15 (13,6%)
No Fumadoras: 591 (64,4%)	238 (52,3%)	353 (76,3%)

**OR= 2,93** (2,19-3,92)  
p< 0,001

TABLA 18-b FUMADORAS vs. NO FUMADORAS  
SEGÚN EL GRADO DE CIN

N= 455	CIN I (n=278)	CIN II (n=100)	CIN III (n=77)	
Fumadoras < 5 cig.	43 (36,1%)	15 (28,3%)	10 (22,2%)	68 (31,3%)
Fumadoras 5-20 “	46 (38,7%)	24 (45,3%)	24 (53,3%)	94 (43,3%)
Fumadoras > 20 “	30 (25,2%)	14 (26,4%)	11 (24,5%)	55 (25,4%)
<b>Total Fumadoras</b> 217	119 (42,8%)	53 (53%)	45 (58,4%)	
No Fumadoras :238	159 (57,2%)	47 (47%)	32 (41,6%)	

**OR (I)= 2,40**  
(1,72-3,35)  
p<0,001

**OR (II)=3,62**  
(2,26-5,80) p<0,001

**OR(III)=4,51**  
(2,66-7,68) p<0,001

TABLA 19-a GRANDES FUMADORAS (>20cig.)  
vs. FUMADORAS EN LA CIN Y CONTROL

	CIN	Control
<b>Grandes Fumadoras</b> (>20 cig.)	<b>55</b> (25,3%)	15 (13,6%)
<b>Fumadoras</b> (≤ 20 cig.)	162 (74,7%)	95 (86,4%)
Total.....327	217	110

**OR = 2,15 p< 0,01**  
(1,11-4,22)

TABLA 19-b  
GRANDES FUMADORAS (> 20 cig.) vs.FUMADORAS SEGÚN EL  
GRADO DE CIN Y EL CONTROL

	CIN I	CIN II-III
<b>Grandes Fumadoras</b> ( > 20 cig.) = 55	23 (19,%)	32 (32,6%)
<b>Fumadoras</b> (≤ 20 cig.)= 162	96 (80,7%)	66 (67,4%)
total.....= 217	119	98

OR(I)=NS	<b>OR(II-III)= 2,27</b> (0,93-5,56) p< 0,05	OR(I/II-III)=0,49 (0,25-0,96) p<0,05
----------	---------------------------------------------------	--------------------------------------------

TABLA 20

REVISIONES PREVIAS AL DIAGNÓSTICO  
EN LA CIN Y CONTROL

	CIN (N=491)	Control (N=491)	I	II	III
<b>Con Revisiones Previas</b> 443	252 (51,3%)	191 (38,9%)	172 (57,5%)	51 (45,9%)	29 (35,8%)
<b>Sin Revisiones</b> 539	239 (48,7%)	300 (61,1%)	127 (42,5%)	60 (54,1%)	52 (64,2%)
<b>total= 982</b>	491	491	299	111	81
<b>OR = 1,66 p&lt; 0,01</b> (1,28<OR<2,15)					
<b>OR(I)=1,9</b> p<0,01 (1,29-2,78)		<b>OR(II)=0,76</b> NS		<b>OR(III)=0,53</b> p<0,01 (0,32-0,88)	

TABLA 21

Nº DE REVISIONES PREVIAS

	nº de Rev.	DS	ESM	Varz	Me d na	Ma x	Mi n	M o d a
<b>CIN</b> N= 252	<b>2,78</b>	1,871	0,223	3,35	2	8	1	1
<b>CONTROL</b> N =191	<b>2,56</b>	1,833	0,215	3,49	2	9	1	1

CIN / CONTROL  
p >0,05 (NS)

TABLA 22

PATOLOGIA PREVIA A LA CIN

	CIN (N=252)	Control (N=191)
<b>Con Patología Previa...= 142</b>	129 (51,2%)	13* ( 6,8%)
Sin Pat. Previa.. =301	123 (48,8%)	178 (93,2%)
Total= 443	252	191

\*: 7 Ascus y 6 Distrofias (con citologías benignas)

**OR = 14,36**  
(3,29<OR<31,2)  
p<0,001

**TABLA 23 MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA  
MULTIVARIANTE (Variables significativas)**

<b>CIN</b>	Esperados 0	1	
Observados 0	199 (V-)	38 (F+)	83,97 % Especificidad 237
1	88 (F-)	162 (V+)	64,80 % Sensibilidad 250
			74,13% Promedio de buena clasificación

<b>CIN I Bajo grado</b>	Esperados 0	1	
Observados 0	222 (V-)	15 (F+)	93,67 % Especificidad 237
1	77 (F-)	78 (V+)	50,32 % Sensibilidad 165
			76,533% Promedio de buena clasificación

<b>CIN II-III Alto grado</b>	Esperados 0	1	
Observados 0	223 (V-)	14 (F+)	94,09 % Especificidad 237
1	28 (F-)	67 (V+)	70,53 % Sensibilidad 95
			87,35% Promedio de buena clasificación

TABLA 24

**FACTORES DE RIESGO PARA LA CIN**  
(GRUPO TOTAL DE CIN)

(Modelo de Regresión Logística Multivariante)					(IC=95%)
Odds Ratio (RR)	Estimación	S.E.	p	O.R.	Intervalos de confianza
Edad	-0,0036	0,0147	0,808 NS	1,004	0,961-1,025
<b>Edad 1ª sex</b>	0,051	0,034	0,028	<b>1,05</b>	1,009-1,075
<= 16 años	0,342	0,613	0,048	<b>1,41</b>	1,02- 2,335
>16 años	0,042	0,411	0,918	1,04	0,423-4,684
<b>Activ. Sexual Promiscua</b>	-0,353	0,418	0,039	<b>1,4</b>	1,02- 2,16
<b>Revisiones Previas DPC</b>	0,552	0,231	0,017	<b>1,7</b>	1,10- 2,73
Fumadora	0,398	0,267	0,137 NS	1,5	0,881- 2,51
<b>Fumadora de &gt; 20 cig</b>	0,855	0,471	0,048	<b>2,3</b>	1,09- 5,91
<b>P.F. Contra-cep. Orales</b>	1,575	0,671	0,003	<b>3,1</b>	2,38- 12,33
P. F. de barrera	0,307	0,398	0,110 NS	1,2	0,73- 58,41
P.F. Coitus Interruptus	0,657	0,556	0,087 NS	1,8	0,86- 84,20
<b>ETS previas</b>	1,410	0,343	0,000	<b>4,1</b>	2,09- 8,03
<b>Infección por HPV</b>	3,189	0,519	0,000	<b>24,2</b>	8,76- 67,11

TABLA 25 FACTORES DE RIESGO PARA LA CIN I (Bajo grado)

Modelo de Regresión Logística Multivariante					(IC=95%)
Odds ratio (RR)	Estimación	S.E.	p	O.R.	Intervalos de confianza
Edad	-0,014	0,016	0,389 NS	1,014	0,955- 1,018
<b>Edad 1ª sex</b>	-0,034	0,035	0,033	<b>1,034</b>	1,009-1,324
<= 16 años	0,398	0,685	0,566	1,5	0,387-5,672
> 16 años	-0,054	0,464	0,907	0,95	0,382-2,351
<b>Activ. Sexual Promiscua</b>	-0,401	0,489	0,041	<b>1,5</b>	1,02-1,75
<b>Revisiones Previas DPC</b>	0,766	0,258	0,003	<b>2,1</b>	1,29- 3,74
Fumadora	0,361	0,294	0,219 NS	1,4	0,81- 2,55
Fumadora de > 20 cig	0,694	0,531	0,191 NS	2,0	0,70- 5,67
<b>P.F. Contra-cep. Orales</b>	0,951	0,472	0,015	<b>2,5</b>	1,56- 17,46
P. F. de barrera	0,318	0,201	0,121 NS	1,1	0,873- 72,27
P.F.Coitus Interruptus	0,418	0,301	0,232 NS	1,2	0,790- 73,21
<b>ETS previas</b>	0,869	0,394	0,027	<b>2,4</b>	1,004- 5,16
<b>Infección por HPV</b>	3,102	0,524	0,000	<b>22,2</b>	7,96- 62,16

TABLA 26 FACTORES DE RIESGO  
PARA LA CIN II-III (Alto grado)

Modelo de Regresión Logística Multivariante					(IC=95%)
Odds Ratio (RR)	Estimación	S.E.	p	O.R.	Intervalos de confianza
Edad	0,013	0,024	0,590 NS	1,013	0,632- 1,624
<b>Edad 1ª sex</b>	-0,098	0,516	0,021	<b>1,08</b>	1,027-1,413
<b>&lt;=16 años</b>	0,496	0,801	0,043	<b>1,6</b>	1,014-7,902
<b>&gt;16 años</b>	0,075	0,611	0,901	1,08	0,325-3,575
<b>Activ. Sexual Promiscua</b>	-0,098	0,516	0,025	<b>1,1</b>	1,009- 2,49
Revisiones Previas DPC	0,303	0,378	0,424	1,3	1,06- 2,84
Fumadora de <20 cig	0,529	0,407	0,194 NS	1,7	0,589- 3,77
<b>Fumadora de &gt;20 cig</b>	1,170	0,664	0,038	<b>3,2</b>	1,14- 11,83
<b>P.F. Contracep. Orales</b>	2,006	0,851	0,006	<b>3,4</b>	3,19- 45,2
P. F. de barrera	0,325	0,529	0,141 NS	1,4	0,74- 55,5
P.F.Coitus Interruptus	1,266	0,567	0,083 NS	2,2	0,64- 76,4
<b>ETS previas</b>	2,164	0,430	0,000	<b>8,7</b>	3,74- 20,22
<b>Infección por HPV</b>	3,714	0,674	0,000	<b>42,6</b>	10,53-159,8

**TABLA 27 FACTORES DE RIESGO PARA CIN(CIN, Bajo y Alto grados)**

(Modelos de Regresión logística con ajuste simultáneo para múltiples variables) (IC=95%)

<b>ODDS RATIO (RR)</b>	<b>CIN (total) OR</b>	<b>CIN I Bajo grd OR</b>	<b>CIN II-III Altogrd OR</b>	<b>Significación</b>
Edad	1,004	1,014	1,013	NS
<b>Edad 1ª sex</b>	<b>1,05</b>	<b>1,03</b>	<b>1,08</b>	<b>p&lt; 0,05</b> (CINt+ II-III)
<=16 años	1,4	1,5	1,6	NS
>16 años	1,04	0,95	1,08	
<b>Activ. Sexual Promiscua</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>1,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Revisiones Previas DPC</b>	<b>1,7</b>	<b>2,1</b>	1,3 (NS)	<b>(CINt+ I)</b> <b>p&lt;0,05</b>
Fumadora	1,5	1,4	1,7	NS
<b>Fumadora de &gt; 20 cig</b>	<b>2,3</b>	2,0 (NS)	<b>3,2</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>P.F. Contra-cep. Orales</b>	<b>3,1</b>	<b>2,5</b>	<b>3,4</b>	<b>p&lt;0,05</b>
P. F. de barrera	1,2	1,1	1,4	NS
P.F. CoitusInterrup	1,8	1,2	2,2	NS
<b>ETS previas</b>	<b>4,1</b>	<b>2,4</b>	<b>8,7</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Infección por HPV</b>	<b>24,2</b>	<b>22,2</b>	<b>42,6</b>	<b>p&lt;0,001</b>

TABLA 28

**FACTORES DE RIESGO PARA CIN**

(CIN; CIN Bajo y CIN Alto grados)

(Modelos de Regresión logística con ajuste simultáneo para múltiples variables) (IC=95%)

<b>ODDS RATIO (RR)</b>	<b>CIN (total) OR</b>	<b>CIN I Bajo grd OR</b>	<b>CIN II-III Alto grd OR</b>	<b>Significación</b>
<b>Edad 1ª sex ≤16 años</b>	<b>1,05 1,4</b>	<b>1,03 1,5 (NS)</b>	<b>1,08 1,6</b>	<b>p&lt; 0,05 (CINt+ II-III)</b>
<b>Activ. Sexual Promiscua</b>	<b>1,4</b>	<b>1,5</b>	<b>1,1</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Revisiones Previas DPC</b>	<b>1,7</b>	<b>2,1</b>	<b>1,3 (NS)</b>	<b>(CINt+ I) p&lt;0,05</b>
<b>Fumadora de &gt; 20 cig</b>	<b>2,3</b>	<b>2,0 (NS)</b>	<b>3,2</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>P.F. Contra-cep. Orales</b>	<b>3,1</b>	<b>2,5</b>	<b>3,4</b>	<b>p&lt;0,05</b>
<b>ETS previas</b>	<b>4,1</b>	<b>2,4</b>	<b>8,7</b>	<b>p&lt;0,001</b>
<b>Infección por HPV</b>	<b>24,2</b>	<b>22,2</b>	<b>42,6</b>	<b>p&lt;0,001</b>

TABLA 29  
 PATOLOGÍA CERVICAL PREVIA AL DIAGNÓSTICO DE LA CIN e  
 INTERVALO  
 (en meses)

Con Revisiones Previas= 252	Con Patología (N=129)	Interva lo meses	Hallazgo posterior		
			CIN I	CIN II	CIN III
	(51,2%)		n=99	n=17	n=13
<b>Colposcopia (-) y Citología: ASCUS /CIN</b>	<b>44 (34,1%)</b>	25,5			
			<b>ASCUS... CIN.....</b>	30 5	1 2
Colposcopia ZTA y Biopsia: Distrofia.....	76 (58,9%)	17,6	58	12	6
Colposcopia ZTA y Biopsia: Condiloma	9 (7,0%)	34,2	6	2	1

TABLA 30

DIAGNOSTICO CITOLOGICO EN LA CIN

	<b>Total CIN</b> (N=491)	<b>CIN I</b> (n=299)	<b>CIN II</b> (n=111)	<b>CIN III</b> (n=81)
<b>Citología:</b>				
Neg-Benigna	154 (31,4%)	132 (44,3%)	20 (18%)	2 (2,6%)
<b>ASCUS</b>	88 (17,9%)	65 (21,5%)	15 (13,6%)	8 (9,8%)
<b>Patología Atípica</b>	<b>244</b>	<b>102</b>	<b>74</b>	<b>68</b>
<b>(143) (29,1%) SIL Bajo grado HPV</b>				
<b>CIN I</b>	32 (6,5%) 111 (22,6%)	16 (5,4%) 78 (26%)	11 (9,9%) 28(25,2%)	5 (6,2%) 5 (6,2%)
<b>(101) (20,6%) SIL Alto grado CIN II CIN III</b>	55 (11,2%) 46 (9,4%)	5 (1,8%) 3 (1%)	29(26,1%) 6 (5,4%)	21 (25,9%) 37 (45,6%)
Patología Maligna.....	5 (1%)		2 (1,8%)	3 (3,7%)

TABLA 31

## COLPOSCOPIA EN LA CIN

Total CIN (N= 491)			CIN I n=299	CIN II n=111	CIN III n=81
Sin ZTA	2*				
Con ZTA	489	ZTA I : 229 (46,8%)	188 33 8 (82,1%(14,4%) (3,5%)		
Grado de la ZTA**		ZTA II: 222 (45,4%)	106 71 45 (47,7%(32%) (20,3%)		
		ZTA III: 38 ( 7,8%)	4 6 28 (10,5%(15,8%) (73,7%)		

(\* Las 2 sin ZTA corresponden: - Cin II endoc. y epitelio original involucionado)  
- Cin I y HPV” “”

(\*\* Como ZTA I se incluyen 5 Pólipos con Epidermización atípica gradol )

TABLA 32

## INVOLUCION DE LA ZTA

	Total CIN (N=489)	CIN I (298)	CIN II (110)	CIN III (81)
Eutópica	363 (74%)	240 (80,3%)	81 (73%)	42 (51,8%)
<b>Involución</b>	<b>126</b> (26%)	<b>58</b> (19,7%)	<b>29</b> (27%)	<b>39</b> (48,2%)
.(Total Involucionadas=126) Inv.- Suficiente: 58 (46,%)		30 (51,8%)	16 (55,2%)	12 (30,8%)
	Inv.-Insuficiente:68 (54%)	28 (48,2%)	13 (44,8%)	27 (69,2%)

TABLA 33

---

APORTACIÓN AL DIAGNOSTICO FINAL DE LA CIN DE  
LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE MUESTREO HISTOLÓGICO

Técnica Diagnóstica	Nº de Técnicas 847	Diagnóstico Final de la CIN
<b>Biopsia</b>	481	461 (93,9%)
<b>Lgrado Endoc.</b>	269	22 ( 4,5%)
<b>Conización</b>	28	2 ( 0,4%)
<b>Histerectomía</b>	69	6 ( 1,2%)

Total CIN.. 491

TABLA 34-  
TÉCNICAS DIAGNOSTICAS DE LA CIN

Diagnóstico según la Técnica		<b>BIOPSIA</b> (n=481)	<b>LEGRADO ENDOCER- VICAL</b> (n=269)	<b>CONO</b> (n=28)	<b>HISTEREC- TOMIA</b> (n=69)
	(CIN)	I II III	I II III	I II III	I II III
Insuficiente		- - 1	6 8 3		- - (1)?
Negativo o Benigno		2 - 1	82 31 24		6 3 2
Distrofia		3 - 1	9 1 3		2 2 4
Condiloma		1 1 -	2 4 2	- 2 1	- - 1
<b>tot. NO CIN</b> <b>(Falsos Neg)</b>		<b>10</b> <b>( 2,1%)</b>	<b>175</b> <b>(65,1%)</b>	<b>3</b> <b>(10,7%)</b>	<b>21</b> <b>(30,4%)</b>
<b>CIN I</b>		<b>289 1 -</b>	<b>31 11 3</b>	<b>1 2 1</b>	<b>3 1 1</b>
<b>CIN II</b>		<b>- 107 9</b>	<b>- 16 11</b>	<b>- 5 2</b>	<b>- 4 3</b>
<b>CIN III</b>		<b>- - 65</b>	<b>- - 22</b>	<b>- - 14</b>	<b>- - 36</b>
<b>total</b> <b>CIN ...</b>		<b>471</b> <b>(97,9%)</b>	<b>94</b> <b>(34,9%)</b>	<b>25</b> <b>(89,3%)</b>	<b>48</b> <b>(69,6%)</b>
total Técnicas.....		481	269	28	69

TABLA 34-b

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS Y SU CORRELACIÓN CON EL  
DIAGNÓSTICO FINAL DE LA CIN

Técnicas	Nº (847)	No CIN (Falsos Negativos) (209)	CIN (638)
<b>Biopsia</b>	481	10 (2,1)	471 (97,9%)
<b>LE</b>	269	175 (65,1)	94 (34,9%)
<b>Conización</b>	28	3 (10,7%)	25 (89,3%)
<b>Histerectomía</b>	69	21 (30,4%)	48 (69,6%)

TABLA 35

CORRELACIÓN DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS  
CON EL RESULTADO FINAL

<b>BIOPSIA / LEGRADO ENDOCERVICAL vs. CONIZACIÓN / HISTERECTOMÍA</b>			
Correlación		Discordancia 1 Grado 2 Grados	
Mayor	(12) (12,5%)	9	3
Igual	(52) (54,2%)		
No hay CIN en la pieza (24) (25%)			
<b>MENOR</b>	<b>( 8 ) (8,3%)</b>	<b>6</b>	<b>2</b>

Total:..... 96 \*

\* En una mujer se hizo cono + histerectomía

TABLA 36

TRATAMIENTO DE LA CIN

Tratamiento	total CIN (N=491)	CIN I (n=299)	CIN II (n=111)	CIN III (n=81)
VIGILANCIA.....	<b>212</b> <b>(43,1%)</b>	178 (84%)	32 (15,1%)	2* (0,9%)
<b>DESTRUCTIVO LOCAL.....</b>	<b>166</b> <b>(33,9%)</b>	<b>101</b> <b>(60,8%)</b>	<b>53</b> <b>(31,9%)</b>	<b>12</b> <b>(7,3%)</b>
Crioterapia Laser		97 4	53 -	10 2
<b>EXCISIONAL</b>	<b>102</b> <b>(20,8%)</b>	<b>16</b> <b>(15,7%)</b>	<b>20</b> <b>(19,6%)</b>	<b>66</b> <b>(64,7%)</b>
Polipsectomía		5	-	-
Conización		-	10	18
Histerectomía total		11	10	48
<b>OTROS</b>	<b>11</b> <b>( 2,2%)</b>			
Interferón beta		4	6	1
Total	491	299	111	81

\* (2 con biopsia+ LE sólo, en lesiones muy pequeñas y localizadas)

TABLA 37

SEGUIMIENTO DE LA CIN A CORTO PLAZO  
( hasta los 5 años )

	<b>total N= 399 (81%)</b>	<b>CIN I 241 (80,6%)</b>	<b>CIN II 95 (85,6%)</b>	<b>CIN III 63 (77%)</b>
Revisiones negativas o con Patología benigna	354 (88,7%)	217 (90%)	78 (82,1%)	59 (93,7%)
Condilomas	18 ( 4,5%)	8	7	3
Total Negativas, sin evidencia de CIN	372 (93,2%)	225 (93,3%)	85 (89,5%)	62 (98,5%)
<b>Persistencia CIN</b>	<b>9 ( 2,3%)</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>-</b>
<b>Recidiva CIN</b>	<b>12 ( 2,7%)</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>1***</b>
<b>Progresión CIN</b>	<b>6 ( 1,5%)</b>	<b>3*</b>	<b>3**</b>	
<b>Total con CIN</b>	<b>27 ( 6,8%)</b>	<b>16 ( 6,6%)</b>	<b>10 ( 10,5%)</b>	<b>1 ( 1,5%)</b>

\* A los 4 años Ht con CIN II; seguim. Negativo

CIN+HPV; y a los 2 años CIN III endocerv.y cono (microinv.+HPV);

Ht.: Distrofia; seguim. Negativo

CIN+HPV y a los 2 años cono (CIN II); seguim. negativo

\*\* No vuelve y a los 2 años cono e Ht por microinv. endocerv.; seguim. desconocido

CIN+HPV; no vuelve y a los 3 años cono por CIN III endocerv.

Seguim. negativo

CIN+HPV, y a los 2 años cono por CIS multifocal

\*\*\* CIN endocerv, Cono; y a los 2 años Ht. por CIS; seguimiento negativo

TABLA 38

SEGUIMIENTO DE LA CIN A LARGO PLAZO  
(Después de los 5 años)

	<b>total CIN N= 368 (75%)</b>	<b>CIN I 214 (72%)</b>	<b>CIN II 91 (82%)</b>	<b>CIN III 63 (77%)</b>
Revisiones negativas o con Patología benigna	362 (98,4%)	213 (99,5%)	88 (96,7%)	61 (96,8%)
Condilomas	4 (1,1%)	1 (0,5%)	2 (2,2%)	1 (1,6%)
Total Negativas, sin evidencia de CIN	<b>366</b> (99,5%)	214	90 (98,9%)	62 (98,4%)
<b>Recidiva CIN</b>	<b>2</b> ( 0,5%)		<b>1*</b> (1,1%)	<b>1**</b> (1,6%)

\* CIN II+cond, y a los 8 años Recidiva con CT e interf. ; seguim. negativo

\*\* : Ht. por CIN III y a los 6 años microinv. en la cicatriz vaginal., trat con RT.; seguim. negativo

TABLA 39

## MANEJO DE LOS FRACASOS DEL TRATAMIENTO INICIAL

Tratamientos: 37	total CIN N=30	CIN I (n=17)	CIN II (n=11)	CIN III (n=2)
<b>VIGILANCIA.....</b>	2 (5,5%)	2*		
<b>DESTRUCTIVO LOCAL.....</b>	<b>18</b> (48,6%)			
Electrocoagulación		1		
Crioterapia		12	4	
Laser			1	
<b>EXCISIONAL</b>	11 (29,7%)			
Conización		3	3	
Histerectomía total		3	1	1**
<b>Combinaciones</b>				
Interferón beta	5 (13,5%)	2	3	
Radioterapia	1(2,7%)			1***
Total Tratamientos:37		23	12	2

\* lesiones pequeñas y localizadas

\*\* Conización por CIN endocervical y a los 2 años Ht por CIS; después seguimiento negativo

\*\*\* Ht. por CIN III y a los 6 años Progresión a microinv. en la cicatriz vaginal., trat con RT.; seguim. negativo

TABLA 40-a

GESTACIONES POSTERIORES A LA CIN  
e INTERVALO

Con Gestaciones = <b>69</b>		Nº
<b>Intervalo 1ª Gestación (años)</b>	1 año	15
	2 “	20
	3 “	14
	4 “	12
	5 o más “	8
	2,68 años	
Intervalo Medio =		
Más Gestaciones posteriores 2 Gest: 4 3 “ : 3		

TABLA 40-b

EVOLUCION 1ª GESTACION POSTERIOR A LA CIN

	nº
Aborto espontáneo	15
Aborto provocado	1
Parto preterminal (1 cerclaje*)	3
Parto a término (1 cerclaje **)	50
total...	69

\* CIN I tratado sólo con Biopsia

\*\* CIN II tratado con Biopsia, Legrado endoc. y Criocoagulación

---

**(VIII). BIBLIOGRAFÍA**

---

- 1.MULLER J.: On the nature and structural characteristics of cancer and those morbid growths which may be confounded with it. 1840, London:Sherwood,Gilbert and Piper.
- 2.VIRCHOW R: Die Krankhaften geschwulsten, 1883, 3rd edn. (Berlin: Hirschwald)
- 3.WILLIAMS,Sir J.: Cancer of the uterus. Harveian Lectures for 1886. (London: H.K. Lewis)
- 4.CULLEN T.S.: Cancer of the uterus. New York: Appleton and Co. 1900.
- 5.SCHILLER W. : Early diagnosis of carcinoma of the cervix. Surg. Gynecol. Obstet., 1933, 56,210-22
- 6.MEYER R.: Die pathologische Anatomie der Gebarmutter. In Henke, F. And Lubarsch, O. (Ed.) 1930., Handbuch der spez. Pathol. Anatomie und Histologie, vol.7/1,pp.1-538.Berlin: Springer.
- 7.SCHOTTLANDER J. and KERMAUNER F.: Zur Kenntis des uterus Karzinoms: Monographische. Studie uber Morphologie Entwicklung, Waschstum nebst beitragen zur klinik der Erkrankung. 1912, Berlin: S. Karger.
- 8.BRODERS A.C.: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. J. Am. Med. Assoc., 1932, 99, 1670-4.
- 9.PAPANICOLAOU G. and TRAUT H.E.: Diagnosis of uterine cancer by Vaginal Smears. The Commonwealth Found. New York; 1943
- 10.HINSELMANN H.: Einfuhrung in die kolposkopie. P.Hartune. Hamburg,Germany.1933.
- 11.GALVIN G.A.;JONES H.W. and TELINDE R.:Significance of basal -cells hyperactivity in cervical biopses. Am.J. Obstet. Gynecol.. 70:8o8,1935.
- 12.MCKAYDG.; TAKEUCHY A.: The are of the cervix involved by carcinoma in situ and anaplasia (atypical hyperplasia). Obstet and Gynecol.,1960, 15, 134.
- 13.CARSON RP. y GALL EA.: Preinvasive carcinoma and precancerous metaplasia of the cervix; a serial block survey. Amer. J. Path., 1954, 30. 15.
- 14.HOWARD L.; ERIKSON CC. y STODDARD LD.: A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intraepithelial carcinoma; observations on 400 uteri removed for non-cervical disease. Cancer, 1951, 4, 1210.
- 15.LAPID LS. y GOLDBERGER MA.: Exfoliative dyscariotic cells associated with atypical cervical lesions. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1951, 61, 1324
- 16.BAJARDI F.: Histomorphology of reserve cells hyperplasia, basal cell hyperplasia and dysplasia, Acta cytol., 1961, 5, 271
- 17.SCHILLER W.: Jodpinselung und abschabung des portioepithels. Zbl. Gynak. 1929, 54-1059

- 18.KOSS L.G.: Dysplasia:A real concept or a misnomer. *Obstet. Gynecol.* 51:374,1978.
- 19.REAGAN J.W.; SIEDEMANN I.L. and SARACUSA Y.: Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix cancer. *Cancer* 6:224,1953.
- 20.WIED G.L.:(Editorial) An international agreement on histological terminology for lesions of the uterine cervix. *Acta Cyto.* 6:235,1962.
- 21.RICHART R.M.: Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 19:1635,1966
- 22.RICHART RM.: Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol. Annu.* 1973; 8:301-328
- 23.GIACOMINI G.;SINI U.:CIN or no CIN. *Acta Cytol.*27:543,1983 (Letter to the Editors)
- 24.WALTON R.J.:Report of a Task Force Reconvened by the Health Service Directorate (Health Services and Promotion, Government of Canada):Cervical Cancer Screening Programs,1982. Ottawa.,Canada, Minister of National Health and Welfare, 1982
- 25.RICHART R.M.: Comments to Giacomini S.,SINI U.; CIN or not CIN(letter to the Editors). *Acta Cytol.* 27:546, 1983.
- 26.RICHART R.M.;CRUM C.P.;TOWNSEND D.E.:Work-up of the patient with an abnormal papanicolau smear. *Ginecol.Oncol.*12:S265,1981
- 27.ISMAIL S.M.; COLCLOUGH A.B.;DINNEN J.S.;EAKINS D.;EVANS D.M.;GRADWELL E.;O'SULLIVAN J.P.SUMMERELL J.M.NEWCOMBE R.:Reporting cervical intraepithelial neoplasia (CIN); intra and interpathologist variation and factors associated with disagreement. *Histopathology* 16:37,1990.
- 28.FOX H.;BUCKLEY C.H.:Current problems in the pathology of intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Histopathology* 17:1, 1990
- 29.RICHART RM.: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 75-131, 1990.
- 30.LANGLEY FA.; CROMPTON AC.: Epithelial abnormalities of the cervix uteri. En *Rentchmick,R(dir):Recent results in cancer reseach.* Springer, Berlin, 1973.
- 31.PAAVONEN J.; KOUSTKY LA.; KIVIAT, N: Cervical neoplasia and other STD-related genital and anal neoplasias. In Holmes KK. Mardh PA., Sparling PF et al (eds.): *Sexuality Transmitted Diseases*, ed 2 New York, McGraw-Hill, 1990, p 561.
- 32.CHRISTOPHERSON WM.;PARKER JE.:Carcinoma in situ. En Gray LA.(dir):*Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri.* Charles C.Thomas, Springfield,1964.
- 33.DUNN JE.,MARTIN PL.:Morphogenesis of cervical cancer. Findings from San Diego county

cytology registre. Cancer,1967

34.LELE SB.,PIVER MS.:Cervical dysplasia and cervical in situ carcinoma(cervical). Intrepithelial neoplasia. En Piver MS. (dir):Manual gynecologic oncology and gynecology,pag 56. Little Brown,Boston, 1989.

35.American Cancer Society: Cancer Facts and Figures, Atlanta, American Cancer Society, 1995 p 6.

36.American College of Obstetricians and Ginecologists: Routine cancer screening. ACOG Committee opinion: Committee on ginecologic practice. Int. J. Gynaecol. Obstet. 43:344,1993

37.FELDMAN MJ.;KENT DR.;PENNINGTON RL.:Intaepithelial neoplasia of the uterine cervix in the teenager. 41:1405 Cancer, 1978

38.GONZALEZ-MERLO y cols.:Oncología ginecologica. Salvat, 1991, Barcelona

39.CHIVA L; PAVESI L.; SAINZ-PARDO F.; LORITE L.; MAZARIEGOS P.; LOPEZ N.: Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. Cervix 1995, 13.29

40.COMINO R.: Epidemiología de la CIN. Boletín informativo-bibliografico de la Sección de Prevención del cancer genital femenino (SEGO), vol 4 nº 1, 1996

41.SANJOSE S.; PALACIO V.; TAFUR L. et al: Prostitution, HIV and cervical neoplasia: a survey in Spain and Colombia. Cancer Epidemiol. Biomark Prev.; 1993, 2:535-5

42.SALVADOR Y.; FENOLLOSA B.; ALEMANY P.; DIAZ A.; MARTORELL M.; LLOMBART A: Factores epidemiológicos de la CIN. Estudio en 23,473 mujeres de la provincia de Valencia; Clin. Investig. Gin. Obst.,1993, 20.204-8

43.RICHARD M. BRIGGS: DYSPLASIA AND EARLY NEOPLASIA OF THE UTERINE CERVIX. A REVIEW. Obstetrical and Ginecology Survey, Vol34,nº1; 1979

44.PLENT A.A.;FRIEDMAN E.A.: Lymphatic system of the female genitalia. Saunders, Philadelphia, 1971

45.TRATADO Y ATLAS DE PATOLOGIA CARVICAL. Colposcopia y Microcolpohisteroscopia. S.DEXEUS; L.LOPEZ MARIN; R. LABASTIDA;M.CARARACH. Salvat, Barcelona.1989

46.PAPANICOLAU G.N.:A general survey of the vaginal smear its use in reseach and diagnosis. Amer.J.Obstet. Gynecol.,51-316,1946

47.RYDBERG E.:Observations on the crystallisation of the cervical mucus. Acta Obstet.Gynecol.Scand,28:172, 1948.

48.WOLLNER A.:A preliminary study of the cyclic histologic changes of the human cervical mucosa in the intermenstrual period. Amer.J.Obstet. Gynecol.,32-365, 1936

- 
- 49.SJOVALL A.: Untersuchungen über die Schleimhaut der cervix uteri. Acta Obstet. Gynec. Scand.,18,suppl. 4,1938
- 50.DUPERROY C.M.: Morphological study of the endocervical mucosa in relation to menstrual cycle and leucorrhea. Gynaecologia,131-73, 1951
- 51.NOGALES F. y BOTELLA J.:Actas Reunión S.E.E.E., 3-5 1955
- 52.HARTMAN CC.:Cyclic changes in the endocervix of the monkey and the origen of cervical mucus. Ann.N.Y.Acad.Sci.97-564,1962
- 53.FLUHMANN C.F.:The squamo-columnar transitional zone of the cervix uteri. Obstet. and Gynec., 14-133,1959
- 54.FLUHMANN F.: The cervix uterin and its diseases. Saunders, London-Philadephia, 1961
- 55.COPPLESON M.;REID B.:Preclinical carcinoma of the cervix. Pergamon,Oxford, 1967
- 56.SINGER A.;JORDAN J.A.:The anatomy of the cervix. In:"The Cervix". Jordan J.A.,Singer A. (Eds).Saunders,London,1976,Cap2
- 57.PIXLEY E.:Morphology of the fetal and prepubertal cervicovaginal epithelium. In:"The Cervix". Jordan J.A. and Singer A.(Eds). Saunders, London,1976 cap7
- 58.BARCELLOS J.M.y NAHOUM J.C.: Cuello uterino. Notas de nomenclatura. Concepto de cuello normal y de tercera mucosa. Acta Ginec,16-315, 1965
- 59.CARMICHEL R. y JEAFFRESON B.L.:Squamous metaplasia of the columnar epithelium in the human cervix. J.Path. Bact., 52-173,1941
- 60.VON HAAM E.; y OLD J.W.:Reserve cell hyperplasia, squamous metaplasia and epidermidization. En L.A. Gray: Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri. Thomas, Springfield,1964
- 61.EICHHOLZ P.: Experimentelle Untersuchungen über die epithelmetaplasie. Inaug. Dissertation Königsberg, 1902
- 62.MEYER R.: Der erosion und Pseudoerosion der Erwachsenen. Arch. Gynäk.,91-658, 1910
- 63.SCHMIDT HR.: Die regeneration der Zervixschleimhaut, insbesondere des Zervixepithels. Z. Geburtsh. "Gynäk.,90-40,1926
- 64.FLUHMANN CF.: Comparative studies of squamous metaplasia of the cervix uteri and endometrium. Amer.J.Obstet.Gynecol.68-1447, 1954
- 65.SONG J.:The humanuterus. Morphogenesis and embryological basis for cancer. Thomas, Springfield, 1964
- 66.REID B.L.;SINGER A. y COPPLESON M.: The process of cervical regeneration after

- electrocauterization. II.Histochemical, autorradiographic and PH study. Austr.N.Z.J.Obstet.Gynec.,7-125, 1967
- 67.FINK CG.; THOMAS GH.;ALLEN JM.;JORDAN JA.: Metaplasia in endocervical tissue maintained in organ culture. An experimental model. J.Obstet.Gynaec.,Brit.Cwlth.,80-169, 1973.
- 68.FLUHMANN C.F.:The squamo-columnar transitional zone of the cervix uteri. Obstet. and Gynec. 14-133, 1959
- 69.MEYER R.:Der Erosion und Pseudoerosion der Erwachsenen.Arch.Gynäk.,91-658,1910
- 70.GONZALEZ MERLO J.;AUSIN J.;LEJARCEGUI J.A.;MARQUEZ M.:Regeneration of the ectocervical epithelium after its destruction by electrocauterizacion. Acta cytol.,17-366,1973
- 71.COPPLESON M.y REID B.: Preclinical carcinoma of the cervix uteri. Its origin, nature and management.Pergamon, Oxford,1967
- 72.LAGUENS R.;LAGRUTTA J.;QUIJANO F.:Fine structure of reserve cell hyperplasia and incomplete squamous metaplasia of the uterine cervix. IntJ.Gynec.Obstet.,9-41,1971
- 73.LANGLEY F.A.;CROMPTON A.C.:Epithelial abnormalities of the cervix uteri. Springer, Berlin,1973
- 74.FERENCZY A.: Cervical intraepithelial neoplasia. En Blaustein A (dir), Pathology of the female genital tract. Springer-Verlag 1977, pp143-165
- 75.BURGHARDT E.: Natural history of CIN. En Grundmann E. (Ed). Cancer compaign. Cancer of the uterine cervix. Gustav Fisher Verlag. 1985, 8:91-96
- 76.FIDLER HK.;BOYES DA.;NICHOLS TM.;WORTH AJ.:Cervical cytology in the control of cancer of the cervix. Mod.Med. Can.,25-9, 1970
- 77.RICHART RM.;BARRON BA.:A follow-up study of patients with cervical dysplasia. Am.J. Obstet. Gynecol., 105-386,1969
- 78.KASHGARIAN M.;DUNN JE.:The duration of intraepithelial and preclinical squamous cell carcinoma of the uterine cervix. J. Epidemiol, 92-211, 1970
- 79.RICHART RM.;BARRON BA.:Screening strategies for cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia. Cancer, 47-1176, 1981
- 80.SEDLIS A.; COHEN A. y SALL S.: The fate of cervical dysplasia. Am. J. Obstet. Gynecol., 1970, 107, 1065
- 81.VILLASANTA U.: Long term follow-up of cervical dysplasia. Proc. VI World Congr. Gynecol. Obst., New York, 1970
- 82.PATTEN SF.: Dysplasia of the uterine cervix. En Lewis, Wents y Jaffe: New concepts in Ginecology Oncology. p33. Davis, Philadelphia, 1966

83. CAMPION MJ.; MCCANCE DJ.; CUZICK J.; SINGER A.: Progressive potencial of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986, ii: 237-240
84. FOX CH.: Biologic behaviour of dysplasia and carcinoma in situ. *Amer. J. Obstet. Gycecol.*, 1967, 99,960
85. NASIELL K., NASIELL M.; VACLAVINKOVA V.: Behavior of moderate cervical dysplasia during long term follow-up. *Obstet. Gynecolo.*, 1983, 61:609
86. NASIELL K.; ROGER V.; NASIELL M.: Behavior of mild cervical dysplasia during log term follow-up. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 1986, 67:665-669
87. ÖSTÖR AG.: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int.J.Gynecol.Pathol.* 12-186, 1993
88. KOSS LG., STEWART FW.; FOOTE FW.; JORDAN MJ.; BADER GM.; DAY E.: Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix. 1963, *Cancer* 16: 1160
89. BURGHART E.: Natural history of CIN. En Grundmann, E. (dir): *Cancer campaign. Cancer of the uterine cervix.* cap8, pag91. Gustav Fischer, Stuttgart, 1985
90. REAGAN JW. y PATTEN SF.: Dysplasia. A basic reaction to injury in the uterine cervix. *Ann N.Y. Acad. Sci.*, 1962, 97-662
91. BECKER TM., WHEELER CM., McGough NS., et al : Contraceptive and reproductive risk factors for cervical dysplasia in Southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *Int.J. Epidemiol.* 23:913, 1994.
92. MALIPHANT R.G.: Incidence of cancer of uterine cervix. *Br.Med.J.*, 1-978, 1949
93. BRINTON LA., REEVES WC.; BRENES MM. et al: Parity as a risk factor for cervical cancer; *Am. J. Epidemiol.*, 1989, 130:486-96
94. MIRANDA P.; GRANDE J.; GOMEZ C.; GRANDE J.: Estudio de los factores epidemiológicos de la CIN III en nuestro medio. *Rev. Esp. Oncol.*, 1985, 32:657-70
95. MARTIN CE.: Marital and coital factors in cervical cancer. *Am.J.Publ.Health*, 57-803, 1967
96. CROSS HE.; KENNEL EE.; LILIENFELD AM.: Cancer of the cervix in an Amish population. *Cancer (Filadelfia)*, 21-102, 1968
97. ROTKIN ID. Y KING RW.: Environmental variables related to cervical cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 83-720, 1962
98. BERG J.W.; LAMPE M.P.: High risk factors in gynaecologic cancer. *Cancer*, 48-429, 1981

- 
99. WATERHOUSE J.; MUIR C.; CORREA P.; POWELL J.: Cancer incidence in five continents. vol III. International Agency for research on cancer, 1976
100. KENNAWAY EL.: The racial and social incidence of cancer of the uterus. Br.J.Cancer, 2-177, 1948
101. DORN HF. y CUTLER SJ.: Morbidity from cancer in United States. Public Health Monograph, 56 South Printing Office, Washington, 1959
102. BERAL V.: Cancer of the cervix; a sexually transmitted infection ?. Lancet 1:1037, 1974
103. HARRIS R.W.; BRINTON R.H.; COWDELL R.; SKEGG D.; SMITH P.; DOLL R.; VERSEY MP.: Characteristic with dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. Br.J.Cancer 42-359, 1980
104. SINGER A.: High risk groups for cervical cancer development. En Grundmann E. (dir): Cancer campaign. Cancer of the uterine cervix, cap 8 pag.48; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1985
105. WYNDER EL.; CORNFIELD J.; SCHROFF PD. y DORAIS-WAMI KK.: Study of environmental factors in carcinoma of the cervix. Am.J.Obstet. Gynecol., 68-1061, 1954
106. KARLSTEDT C. y MALMÄS C.: Sexual factors in female sexual cancer. Third World Congress of Gynecology and Obstetric, Viena, 1961
107. MARTIN CE.: Marital and coital factors in cervical cancer. Am.J.Public Health, 57-803, 1967
108. LAU HU.: Epidemiologische Untersuchungsverfahren beim kolum karzinom. Z.Aerztl. Fortbild. (Jena) 62-782, 1968
109. SMITH DD. y JENKINS RS.: Cervical cancer in housing project: report of a cluster of cases. Am.J. Obstet. Gynecol., 104-603, 1969
110. BARRON BA.; RICHART RM.: An epidemiologic study of neoplastic disease based on a self selected sample of 7000 women in Barbados West Indies. Cancer 27-978, 1971
111. ROTKIN I.: A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer. Cancer Res., 33-1353, 1973
112. KHOLER U.; WUTTKE P.: Results of a case control study of the current effect of various factors on risk of cervix cancer. 1, Factors in reproduction, sex behavior and infectious genital diseases. Zentralbl Gynakol. 116(6). p318-24, 1994.
113. BARRASO R.: HPV-related genital lesions in men. IARC, Sci. Publi. 119:85, 1992
114. PARAZZINI F.; SIDERI M.; RESTELLI S.; SCHETTINO F.; CHATENOU D.; CROSIGNANI PG.: Determinants of high-grade dysplasia among women with mild dyskaryosis on cervical smear. Obstet.Gynecol, Nov.86-5 p 754-7, 1995.

115. HERRERO R.; BRINTON LA.; REEWES WC. et al: Sexual behaviour, venereal disease, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population, *Cancer*, 1990, 65:380-6
116. WINKELSTEIN W.: Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am. J. Epidemiol.*, 106-257, 1977
117. TREVATHAN E.; LAYDE P.; WESBTER L.: Cigarette smoking and dysplasia and carcinoma in situ of the uterine cervix. *JAMA* 250-499, 1983
118. CLARKE EA.: Cervical dysplasia. Association with sexual behaviour, smoking and oral contraceptive. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 151-612, 1985
119. SOOD AK.: Consumo de tabaco y cancer de cervix: metaanálisis y análisis crítico de estudios recientes. *Am. J. Prev. Med.* 7-208, 1991.
120. WIGLE DT.; MAO Y. y GRACE M.: Smoking and cancer of the uterine cervix. *Am. J. Epidemiol.*, 111-125, 1980
121. BUCKLEY J.; HARRIS R.; DOLL R.: Case control study of the husband of women with dysplasia and carcinoma of the cervix uterine. *Lancet* 2-1010, 1981
122. SLATTERLY ML.; ROBINSON LM.; SCHUMAN KL.: Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1989, 261/11: 1593-1598
123. GRAM IT; AUSTIN H; STALSBERG H: Cigarette smoking and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia, grade III, and cancer of the cervix uteri. *Am. J. Epidemiol.* Feb-15, 1992, 135 (4) p341-6.
124. CUZICK J.; SINGER A.; DESTAVOLA BL.; CHOMET J.: Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women. *Eur J. Cancer*, 1990, 26/6, 684-690
125. SYRJANEN KJ.: Human papillomavirus in genital carcinogenesis. *Sex. Trasm. Dis.*, 1994, 21-2 suppl.: 586-589
126. HELLBERG D., NILSSON S., HALEY N., et al: Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: Nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158:910, 1988.
127. SIMONS AM., VAN HERCKENRODE CM., RODRIGUEZ JA. et al: Demonstration of smoking-related DNA damage in cervical epithelium and correlation with human papillomavirus type 16, using exfoliated cervicals cells. *Br. J. Cancer* 71:246, 1995.
128. BARTON SE.; MADDUX PH.; JENKINS D.; EDWARDS R.; CUZICK J.; SINGER A.: Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change?. *Lancet* 2-652, 1988
129. MOSNY DS.; HERLOLZ J.; DEGEN W.; BENDER HG.: Immunohistochemical investigation of steroids receptors in normal and neoplastic squamous epithelium of the uterine cervix., *Gynecol. Oncol.* 1989, 35:373-377

130. NONOGAKI H.; FUJII S.; KOSISHI I.; NANBU Y.; OZAKI S.; ISHIKAWA Y.; MORI T.: Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer*, 1990, 66:2620-2627
131. HILDESHEIM A.; REEVES WC.; BRINTON LA.; LAVERY C.; BRENES M.; DE LA GUARDIA ME.; GODOY J.; RAWLS W.: Association of oral contraceptive use and human papilloma viruses in invasive cervical cancers. *Int.J. Cancer* 45:860, 1990
132. BRINTON LA., REEVES WC.; BRENES MM. et al: Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer , *Int. Epidemiol.* 19:4 1990
133. PARAZZINI F.; LA VECCHIA C.; NEGRI E.; FEDELE L.; FRANCESCHI S.; GALLOTTA L.: Risk factors for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancer*, 69-9, 1992
134. BERAL V.; HANNAFORD P.; CLIFFORD K.: Uso de contraceptivos orales y neoplasias malignas del aparato genital. Resultados de the Royal College of General Practitioners oral contraceptio study. *Lancet*, (ed. esp.). 14-234, 1989
135. PERITZ E.; RAMCHARAN S.; FRANK J.; BROWN WL.; HUANG S. y RAY R.: Incidence of cervical cancer and duration of oral contraceptive use. *Am.J.Epidemiol.*, 106-462, 1977
136. VESSEY MP.; LAWLESS M.; MCPHERSON K. y YEATES D.: Neoplasia of cervix uteri and contraception: a possible effect of the pill. *Lancet* 2-930, 1983
137. WHO: Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br.Med.J.*, 290-961, 1985
138. BRINTON LA.; HUGGINGS GR.; LEHMAN HF. Y cols.: Long-term use of oral contraceptives and risk of invasives cervical cancer. *Int.J.Cancer*, 38-339, 1986
139. DELGADO RODRIGUEZ M.; SILLERO ARENAS M.; MARTIN MORENO JM.; GALVEZ VARGAS R.: Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* , 1992, 71:368-376
140. LIGGINS GC y MACMAHON B.: Risk of cervical dysplasia in users of oral contraceptives, intrauterine devices or depot- medroxyprogesterona acetate. *Contraception*, 1994, 50:431-41
141. HODGES JR. y MILLWARD-SADLER GH.: Heterozygous MZ alfa1 antitrypsin deficiency in adults with chronics active hepatitis and cryptogenic cirrhosis. *N.Engl.J.Med.*, 304-557, 1981
142. MASOBUCHI K; NEMOTO H.: Epidemiologic studies on uterus cancer. *Cancer* 20-268, 1972.
143. SINGER A.: What causes cervical cancer in preclinical neoplasia of the cervix. En Jordan, J.; Sharpe f. y Singer A. (dirs.): *Proceedings of the 9th Study Group, Royal College of Obstetricians and Gynaecologist*, Londres, 1982

- 
- 144.SINGER A.;REID BL.;COPPLESON M.:A hypothesis, the role of the high risk male in the etiology of cervix cancer. American Journal obstet.Gynecol., 126-110, 1976
- 145.SMITH PG.;KINLIN LJ.;WHITE GC.:Mortality of wives of men dying with cancer of the cervix. Br.J.Cancer, 3-422, 1980
- 146.KESSLER II: Cervical cancer epidemiology in historical perspective. J.Reprod.Med. 12-173, 1974.
- 147.ZUNZUNEGUI MV.; KING MC.; CORIA CF.: Male influencia on cervical cancer risk. Am.J.Epidemiol. 123-302, 1986.
- 148.REID BL.:Carcinogenesis. En Coppleson M.(dir):Gynaecologic oncology, pag36;Churchill Livingstone, Londres, 1981
- 149.KHOLER U.; WUTTKE P.: Results of a case-control study of the current effect of various factors on risk of cervix cancer. 1,Factors in reproduction, sex behavior and infectious genital diseases. Zentralbl Gynakol,116(6), 1994
- 150.ZHANG ZF., BEGG CB.,: Is trichomonas vaginalis a cause of cervical neoplasia? Results from a combined analysis of 24 studies. Int. J. Epidemiol. 23:683, 1994.
- 151.JHA PK., BERAL V., PETO J. Et al: Antibodies to human papillomavirus and other genital infectius agents and invasive cervical cancer risk. Lancet 341:1116, 1993.
- 152.KOUSTKY LA., HOLMES KK., CRITCHLOW CW. et al : A cohort study of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N. Engl. J. Med. 327:1272, 1992.
- 153.EASMON CSF.: The bacterial of the female genital tract. J. Obstet. Gynecol., 1992, 12 (suppl), 1.52-54
- 154.EVAN-JONES JC.; PITKIN J. AND HILL AC.: A possible association of ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in cervical intra-epithelial neoplasia. J.Obstet. Gynecol. 8-3, 285, 1988.
- 155.GARDNER JW.; SCUMAN KL.; SLATTERY ML. et al: Is vaginal douching related to cervical carcinoma?, Am. J. Epidemiol. 1991; 133: 368-75
- 156.KHOLER U.; WUTTKE P.: Results of a case-control study of the current effect of various factors on risk of cervix cancer. 1,Factors in reproduction, sex behavior and infectious genital diseases. Zentralbl Gynakol,116(6), 1994
- 157.ANTONI MH.;GOODKIN K.: Host moderator variables in the promotion of cervical neoplasia- Personality facets. J.Psychosom. Res. 32-3 (327), 1988.
- 158.RICHART RM.; NUOVO GJ.: Human papillomavirus DNA in situ hibridation may be used for the quality control of genital tract biopsies. Obstet. Gynecol. 75:223, 1990

- 159.MELNICK J; LEWIS R.; WINBERLY I. Et al.: Association of cytomegalovirus (CMV) infection with cervical cancer : isolation of CMV from cell cultures derived from cervical biopsy. *Invervirology*,1978, 10:115-119.
- 160.Ho GYF; BURK RD.; FLEMING I. et al.: Risk for human papillomavirus infection in women with human inmunodeficiency virus-induced inmunosupression. *Int Cancer*, 1994, 56:788-92
- 161.ZUR HAUSEN H.: Human genital cancer: Synergim between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events ?. *Lancet* 2:1370, 1982.
- 162.VONKA V; KANDA J.: Prospective study on the relationship between cervical neoplasia and herpes simplex type 2 virus. *Int. J. Cancer*, 1984, 33:49-66
- 163.DI LUCA D., ROTOLA A.; PILOTTI S.: Simultaneous presenceof herpes simplex and human papilloma virus sequences in human genital tumors. *Int. J. Cancer* 1987, 40:763-768
- 164.RICHART RM., WRIGHT TC.: Human papillomavirus. *Curr Opin. Obstet. Gynecol.* 4:662, 1992.
- 165.MCCANCE DJ.;CAMPION MJ.;BARAM A.;SINGER A.:Risk of transmission of human papillomavirus by vaginal specula. *Lancet* 2:816, 1986
- 166.ORIEL JD.:Epidemiolgy of human papilloma viruses. In: "Herpes and pailloma viruses". G. DE PALO,F.RILKE, H.ZUR HAUSEN (eds). Serono Symposia Publication from Raven Press, New York, vol31, pag55, 1986
- 167.SINGER A.; WILTERS P.; JENKINS D.; SLAVIN G.; COWDELL H.; TO A.; HUSAIN O.: Comparison of prevalence of human papillomavirus antigen in in biopsies from women with cervical intraepithelial neoplasia. *J. Clin. Pathol.* 1985, 38.855
- 168.REID R.;CAMPION NJ.:the biology and significance of human papillomavirus infections in the genital tract. *Yale J.Biol. Med.*, 61-307, 1988
- 169.SCHIFFMAN MH.: Recentprogress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia.(commentary) *J. Natl. Cancer Inst.*, 83-394, 1992.
- 170.GISSMANN L.; SCHWARZ E.: Persistence and expression of human papillomavirus DNA in genital cancer. In: "Papillomaviruses". D. Evered. C. Clark (eds). Chichester, John Wiley, p160, 1986
- 171.RICHART RM.; WRIGHT TC.: Human papillomavirus. *Curr.Opin., Obstet. Gynecol.* 4:662, 1992
- 172.SCHNEIDER A.; KOUSTKY LA.: Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. *IARC Sci. Publ.*, 1992, 119:25
- 173.DISAIA P.; CREASMAN W.: Enfermedad preinvasora del cuello uterino. Ed. Mosby Doyma. Madrid, 1994: 1-36

- 174.DE PALO G.; VECCHIONE A.: Neoplasia intraepitelial del cuello uterino. Ed. Panamericana. 1992, 235-275
- 175.ZUR HAUSEN H.: Human genital cancer: Synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events?, *Lancet*, 2:1370, 1982
- 176.HALPERT R.;FRUCHTER R.G.;SEDLIS A.;BUTT K.;BOYECE JG.;SILLMAN FH.: Humanpapillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet. Gynecol.* 68-251, 1986
- 177.PHILIPS AN., DAVEY SMITH G.: Cigarette smoking as potential cause of cervical cancer: Has confounding been controlled?. *Int. J. Epidemiol.* 23:42, 1994.
- 178.SCHIFFMAN MH.; BAUER HM.; HOOVER RN. et al: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 85:958, 1993
- 179.MORRISON EAB., HO GYF., VERMUND SH. et al : Human papillomavirus infection and other risks factors for cervical neoplasia: A case-control study. *Int. J. Cancer* 46:6, 1991.
- 180.BRINTON LA.; SCHAIRER C.; HAENSZEL W.;STPLEY P.;LEHMAN HF.;LEVINE R.;SAVITZ DA.:Cigarette smoking and invasive cervical cancer. *JAMA*, 255-3265, 1986
- 181.SCHNEIDER A.;HOTZ M.;GISSMANN L.:Increased prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women.*Int.J. Cancer*, 40:198, 1987
- 182.HILDESHEIN A., BRINTON LA.;MALLIN K. et al.: Barrier and spermicidal contraceptive methods and the risk of invasive cervical cancer. *Epidemiology*, 1:266, 1990
- 183.BROCK KE.; BERRY G.; MOCK PA.; McLENNAN R.; TRUSWELL AS.; BRINTON LA.: Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1988, 80:580-5
- 184.SLATTERY ML.; ABBOTT TM.; OVERALL JC. et al: Dietary vitamins A,C, and E, and selenium as risk factors for cervical cancer. *Epidemiology*, 1990, 1:8-15
- 185.Van EENWICK; DAVIS FG.; BOWEN PE.: Dietary and serum carotenoids and cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Cancer*, 48:34-8, 1991
- 186.MEYSKENS FL; SURWIT E.; MOON TE. et al: Enhancement of regression of cervical intraepithelial neoplasia II (moderate dysplasia) with topically applied all-trans-retinoic acid: a randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute* 86(7): 539-543, 1994
- 187.BUCKLEY DI; Mc PHERSON RS.; NORTH CQ.; BECKER TM: Dietary micronutrients and cervical dysplasia en Southwestern American Indian women; *Nutr. And Cancer*, 1992, 9:179-85
- 188.AMBURGEY CF.; Van EENWYCK J.; DAVIS FG.; BOWEN PE.; PERSKY V.; GOLDBERG J.: Undernutrition as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia: a case-control analysis;

Nutr. Cancer, 1993, 20:51-60

189. Van EENWYCK J., DAVIS FG.; COLMAN N.: Folate vitamin C and cervical intraepithelial neoplasia; Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 1992, 1:119-24

190. BUTTERWORTH, CE; HACHT KD.; SENG JAW SOONG.; COLE P.; TAMURA T.; SAUBERLICH HE. et al: Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: a clinical intervention trial. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992, 166, 803-809

191. BOTELLA J.: Contraceptivos, carencia de folatos y displasia cervical uterina; Acta gin. 1987; 44:343-8

192. WHITEHEAD N.; REYNER F.; LINDENBAUM J.: Megaloblastic changes in the cervical epithelium: Association with oral contraceptive therapy and reversal by folic acid; JAMA, 1973, 226: 1421-24

193. COMAN DF.: Decreased mutual adhesiveness; a property of cells from squamous cell carcinoma. Cancer Res., 4:625, 1944

194. DELEPINE Sh.: En D.B. Hart y AHF. Barbour: Manuel de Gynecologie. Delahaye et Lecrosnier, Paris 1886.

195. BABES A.: Diagnostic du cancer du col uterin par les frotis. La Presse medicale, 1928, 36, 451

196. PAPANICOLAOU GN.: New cancer diagnosis. In Proceedings of the 3rd Race Betterment Conference, Battle Creek: Race Betterment Fdn., 528, 1928,

197. WIED GL.: Editorial. Quality assurance measures in cytopathology. Acta Cytol., 32:287, 1988.

198. PATTEN SF.: Diagnostic cytology of the uterine cervix. Karger, Basel/ New York, 1969

199. DE BRUX J. y DUPRÉ-FROMENT J.: Le carcinome intraepithelial du col uterin doit-il etre demembré ? Etude histologique et cytologique. Gynec. Obstet., 59, 457, 1960

200. GRAHAM RM.: Cytologic diagnosis of cancer. Saunders, Philadelphia, 1963

201. RAUSCHER H.: Vergleichende untersuchungen über das verhalten des vaginal abstriches, der zervixfunktion und der basaltemperatur in zweiphasischen zyklen. Geburtsh Frauenheilk., 14:327, 1954

202. AYRE JE.: Vaginal and cervical cytology in uterine cancer diagnosis. Am.J.Obstet. Gynecol., 51:743, 1946.

203. SMOLKA H.; SOOST H.: An outline and atlas of gynaecological cytodiagnosis. 2ªed. Arnold, London, 1965

204. SHINGLETON HM.; GORE H.; AUSTIN JM.: Outpatient evaluation of patients with atypical papanicolau smears: contribution of endocervical curetage. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 126:122, 1976
205. WIED GL.; BAHR GF.: vaginal, cervical and endocervical cytologic smears on a single side. *Obstet.and Gynecol.*14:362, 1959
206. PAPANICOLAOU GN.: Some improved methods for staining vaginal smears. *J.Lab. cli. med.*, 26:1200, 1941.
207. HINSELMANN H.: Verbesserung der Inspektions-möglich-keit von Vulva, Vagina und Portio. *Münch.Med. Wschr.*, 77:1733, 1925
208. HINSELMANN H.: Einführung in die Kolposkopie. Hartung, Hamburg, 1933
209. STAFIL A.: New nomenclature for colposcopy. Report of the Committee on Terminology. *Obstet. Gynecol.* 48 Suppl.: 123, 1976
210. COPPLESON M.; PIXLEY E.; REID B.: Colposcopy. 3<sup>a</sup> Ed., Charles C. Thomas, Springfield, 1978.
211. BRODERS AC.: Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *J.A.M.A.*,99:1670, 1932
212. FRISCH LE.; MILNER FH.; FERRIS DG.: Naked-eye inspection of the cervix after acetic acid application may improve the predictive value of negative cytologic screening. *J. Fam. Pract.*,39-457, 1994.
213. WERTLAKE PT.; GOODSTONE G.; GORNBEIN J.: Effectiveness of the Pap smear combined with speculoscopy, as compared to the Pap alone: a community based clinical trial of 7.000 women. Abstracts del 8<sup>o</sup> World Congress of cervical Pathology and Colposcopy. Chicago. Mayo, 1993.
214. PUIGMORE G.; LONKY N.; RUTKOWSKI.: Exocervical cytologic sampling with a new brush device guided by visualization of acetowhite lesions identified with chemiluminiscence and magnification (speculoscopy). Abstracts del 8<sup>o</sup> Congress of cervical Pathology and Colposcopy. Chicago, Mayo 1993.
215. WIED GL.: Stereophotocolpography: a metod for centralized screening for cervical carcinoma. *Am.J.Obstet.Gynecol.*,71-1301, 1956.
216. STAFIL A.: Cervicography: a new method for cervical cancer detection. *Am.J. Obstet.Gynecol.*,139-815,1981.
217. GRUBB GS.: Human papillomavirus and cervical neoplasia: epidemiological considerations. *Int.J. Epidemiol.* 15:1, 1986
218. SCHNEIDER,V.: Diagnóstico microscópico de infección por papilomavirus humano. *Clinicas Obstet y Ginecol.*, Ed.Interamericana, Mexico, 1989.

- 219.DRAKE M.; MEDLEY G.; MITCHELL H.:Cytologic detection of human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*,14-431, 1987.
- 220.KOSS LG. y DURFEE GR.: Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix; cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 63, 1245, 1956
- 221.REID R.; STANHOPE RC.;HERSCHMAN BR.;CRUM CP.;AGRONOW SJ.: Genital warts and cervical cancer.IV. A colposcopic index for differntiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J. Obstet.Gynecol.*, 149:815, 1984.
- 222.BARRASSO R.; COUPEZ F.;IONESCO M.; DE BRUX J.: Human papillomaviruses and cervical intraepithelial neoplasia: the role of colposcopy. *Gynecol. Oncol.*, 27:197, 1987.
- 223.WILSON JMG.;JUNGNER G.: Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Cuadernos de Salud Pública. N° 34.Ginebra.Organización Mundial de la Salud,1969.
- 224.WALTON RJ.; BLANCHET M.; BOYES DE y cols.: Cervical cancer screening programs: Epidemiology and natural history of carcinoma of the cervix (Department of Natinal Health and Welfare Task Force Report). *Can. Med. Assoc.J.* 1976, 114:1003
- 225.CAMPION MJ. y REID R.: Detección inicial del cancer ginecológico. *Clin. Gin. Obst. Temas actuales*, 1990, 4:655-687
- 226.GREEMBERG MD.; CAMPION MJ. y RUTLEDGE LH.: La cervicografía como adyuvante del muestreo citológico. *Clin. Obst. Gin. Obst. Temas actuales*.1993, 1:13-28
- 227.PUIG TINTORÉ LM.: Neoplasia cervical intraepitelial en España. Estudio cooperativo nacional. Abstracts de la XVIII Reunión de Ginecólogos Españoles. Sección de Prevención del Cáncer de la SEGO, Granada, Abril 1985. 18-20
- 228.WALTON RJ.:Report of a task Force Reconvened by the Health Service Directorate (Health Services and Promotion Branch, Government of Canada):Cervical Cancer Screening Programs, 1982.Otawa,Canada,Minister of National Health and Welfare,1982
- 229.CHARLES EH;SAVAGE EW: Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet. Gynecol.Surv.* 35:539, 1980.
- 230.DISAIA PJ.;CREASMAN WT. editors: *Clinical Gynecologic Oncology*. Mosby, St.Louis, 1984
- 231.SCHIFFMAN M; BRINTON A.: The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer supplement*, 1995, Nov.15, vol.76 nº10.
- 232.DAYNE.; BROWN CC.: Multistage models and primary prevention of cancer. *J. Nat. Cancer Inst.* 1980; 64:977-989
- 233.ESPIN MD.; RODRIGUEZ A.; HERNANDEZ F. y cols.: Epidemiología de la población femenina joven menor de 20 años que acude a una consulta de Prevención del Cancer Genital

Femenino. Abstracts de la III Reunión de la Sociedad Andaluza de Ginecología y Obstetricia (SAGO). Almería, Junio ,1990: 1-2

234.DOMINGO SALVANI A.; MARCOS ALONSO J.: Propuesta de un indicador de la "clase social" basado en la ocupación. Gaceta Sanitaria, 1989, 3: 320-326.

235.International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA; 1993, 269:286. (Versión española).

236.ROTHMAN K.:Modern Epidemiology, Boston; Little Brown and Company; 77-97 1986

237.TORRES LM., CABRERA T.; CONCHA A.; OLIVA MR.; RUIZ CABELLO F.; GARRIDO F.: HLA-Class I expression and HPV secuencias in premalignan and malignan lesions of the cervix. Tissue Antigens. 1993, 41:65-71

238.HADDAD NG, HUSSEIN I Y, LIVINGSTONE JRB, SMART GE: Colposcopy in teenagers. Br. Med. J. 297:29 1988

239.ZANNINETTI P.; FRANCESCHI S.; BACCOLO M.; BONAZZI B.; GUTTARDI G.; SERRAINO D.: Characteristics of women under 20 with cervical intraepithelial neoplasia. Int. J. Epidemiol, 1986, 15:477.

240.MILLER A.B.; BARCLAY T.H. Y CHOI M.G.: A study of cancer parity and age at first pregnancy. J.Chron. Dis., 33-595, 1980

241.HERRERO R., BRINTON LA., REEVES RC.et al: Risk factors for invasive carcinoma of the uterine cervix in Latin America. Bull Pan. Am. Health Organ., 24:263, 1990

242.KJAER SK., DAHL C., ENGHOLM G., et al: Case-Control study of risks factors for cervical neoplasia en Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. Cancer Causes Control, 3:339, 1992.

243.MUÑOZ N.; BOSCH FX.; de SANJOSE S.et al: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. Cancer Epidemiol. Biomarkers 1993, Prev., 2:423.

244.ELUF-NETO J., BOOTH M., MUÑOZ N. Et al : Human papilomavirus and invasive cervical cancer. Br J. Cancer 69:114, 1994.

245.BRINTON LA.; REEVES WC.; BRENES MM. et al: Parity as a risk factor for cervical cancer. Am. J. Epidemiology, 1989, 130:486-96.

246.PATER A.,BAYATPOUR M.; PATER MM.: Oncogenic transformation by oncogenic papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterona or progestins from oral contraceptives. Am.J.Obstet. Gynecol.,162:1099-103.1990'

247.SINGER A.:What cause cervical cancer in preclinical neoplasia of the cervix. En Jordan J.;SHARPE F.y SINGER A.(dirs): Proceedings of the 9th study group, Royal College of Obstetri-

---

cians and Gynaecologist, Londres, 1982

248.SKREGG D.C.;CORWIN P.A.;PAUL C.;DOLL R.:Importance of the male factor in cancer of the cervix. *Lancet* 2-581,1982

249.DISAIA P.; CREASMAN W.:*Clinical Gynecologic Oncology*. Mosby, 1994

250.MUÑOZ N., BOSCH FX.:Epidemiology of cervical cancer. *IARC Sci. Publ.*, 1989, 94:9

251.BRINTON LA.: Epidemiology of cervical cancer, overview. *IARC Sci. Publ.*, 1992, 119:3

252.SCHIFFMAN MH.; BAUER. HM; HOOVER RN et al.: Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection cause most cervical intraepithelial neoplasia, *J. Natl. Cancer Inst.*, 1993, 85-958.

253.KJAER SK.; ENGHOLM G.e. al: Case-control seudy of risk factors for cervical neoplasia in Denmark. II. Role of sexual activity, reproductive factors, and venereal infections. *Cancer Causes Control*, 1992 3:339.

254.ZANNINETTI P.; FRANCESCHI S.; BACCOLO M.et al: Characteristics of women under 20 with cervical intraepithelial neoplasia. *Int. J. Epidemiol.* 1986, 15-477.

255.JONES CJ.; BRINTON LA.; HAMMAN RF.et al: Risk factors for in situ cervical cancer: Results from a case-control study. *Cancer Res*, 1990, 50:3657

256.BOSCH FX.; MUÑOZ N.; de SANJOSE S. et al: Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J. Cancer.*,1992, 52:750,

257.SCHMAUZ R.; OKONG P.; de VILLIERS EM. et al: Multiple infections in cases of cervical cancer from a high-incidence area in tropical Africa. *Int. J. Cancer*,1989, 43:805-9.

258.KHARSANY AB.;HOUSEN AA.; MOODLEY J.; BAGARATEE J.; GOUWS E.: Tha association between sexually transmitted pathogens and cervical intraepithelial neoplasia in a developing community. *Genitourin Med. Oct.* , 1993, 69(5),p 357-60.

259.deSANJOSE S.; MUÑOZ N.; BOSCH FX. et al: Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int. J. Cancer*, 1994, 56:358-63.

260.PARAZZINI F.; NEGRI E.; La VECCHIA C. et al: Barrier methods of contraception and the risk of cervical neoplasia. *Contraception* 1989, 40:519.

261.BECKER T.; WHEELER C.; McGOUGH N.; STIDLEY C.;PARMENTER C.; DORIN M.; JORDAN S.:Contraceptive and Reproductive Risks for cervical dysplasia in southwestern hispanic and non-hispanic white women. *Int. J. Epidemiology*, 1994, vol.23 n°5, p913-22.

262.CUZICK J.;SINGER A.; De STAVOLA BL.; CHOMET J.: Case.control study of risk factors for cervicalintraepithelial neoplasia in young women. *Eur. J. Cancer*, 1990, 26(6), p684-90.

263. BECKER T.; WHEELER C.; MCGOUGH N. et al: Cigarette smoking and other risk factors for cervical dysplasia in Southwestern Hispanic and non-Hispanic women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 1994, 3:113, .
264. BRISSON J.; MORIN C.; FORTIER M.; ROY M.; BOUCHARD C.; LECLERC J.; CHRISTEN A. et al: Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: Differences between Low and High-grade lesions. *Am. J. Of Epidemiology*, 1994, vol.140, nº8 p700-10.
265. BOSCH F.; MUÑOZ N.: Human papillomavirus and cervical neoplasia: A critical review of the epidemiological evidence. *IARC Sci. Publ.*, 1989, 94:135.
266. OLSEN AO.; GJOEN K.; SAUER T. et al: Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: A population-based case-control study. *Int. J. Cancer*, 1995, 61:312.
267. HILL AB.: Environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 58:295-300, 1965
268. BURGER MP.; HOLLEMA H.; PIETERS WJ.; SCHRODER FP.; QUINT WG.: Epidemiological evidence of cervical intraepithelial neoplasia without the presence of human papillomavirus. *Br. J. Cancer.* mar., 1996, 73(6), p831-6.
269. LORICZ AT.; REID R.; JENSON AB. et al: Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risks associations of 15 common anogenital types. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 79-238.
270. SCHIFFMAN MH.: Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J. Nat. Cancer Ins.*, 1992, 84:394,
271. VOODMAN C.: Epidemiology of HPV and cervical cancer. En STERN PL.; STANLEY MA.: *Human papillomavirus and cervical cancer. Biology and immunology*; Edit. Oxford University press, Oxford, 1994, p72-87.
272. REID R.; CAMPION MJ.; Screening for gynecologic cancer. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 17:695-727, 1990
273. CHRISTOPHERSON WM. y PARKER JE.: Carcinoma in situ. En GRAY LA. *Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri.* Charles C. Tomas. Springfield. 1964, p.309.
274. KOSS G.: Carcinoma in situ. En GRAY LA. *Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri.* Charles C. Tomas. Springfield. 1964, p.190
275. RICHART RM.: Evaluation of the true false negative rate in cytology. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1964: 89, 723-726
276. STAFL A.; FRIEDRICH EG jr. y MATTINGLY RF.: Diagnóstico de neoplasia cervical. Reducción del riesgo de error. *Cli. Obstet. Gin.* 1973, 16:238-260.
277. WIED G.; BARTELS Ph.; BIBBO M. y Cols.: Frequency and reliability of diagnostic cytology

of the female genital tract. *Acta Cytol.* 1981; 25:543-549.

278. CAMPION MJ. y REID R.: Detección inicial del cancer ginecológico. *Clin. Gin. Obst. Temas actuales.* 1990, 4. 655-687

279. COPPLESON: *Gynecologic oncology*, 1992

280. GILES, JA.; HUDSON E.; CROW J.; WILLIAMS D.; WALKER P.: Colposcopic assesment of the accuracy of cervical cytology screening. *Br. Med. J.*; 1988, 296:1099.

281. GREENBERG MD; CAMPION MJ y RUTLEDGE LH.: La cervicografía como adyuvante del muestreo citológico. *Clin. Gin. Obst. Temas actuales.* 1993, 1:13-28

282. SCHNEIDER A; STERZIK K.; BUCK G.; de VILLIERS EM.: Colposcopy is superior to cytology for detection of early genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol.*, 1988, 71:236.

283. COPPLESON M.; PIXLEY EC.: Colposcopy of cervix. In Coppleson M, Monagan JM, Morrow CP, et al (eds): *Gynecologic Oncology*, ed 2, Edindurgh, UK, Churchill Livingstone, 1992, p297

284. SUAREZ AM.; BARTUAL E.; HERNANDEZ F.; TORRES LM. y ARAICO F.: Validez diagnóstica de las imágenes atípicas en las clasificaciones colposcópicas. Comunicación a la XVI Reunión Nacional de la Sección de Prevención del Cancer genital femenino. Lérida Noviembre de 1997.

285. BURGHARDT E.: *Colposcopy. Cervical Pathology.* G.Thiem Verlag. Stuttgart-New York. 1984.

286. Van NAGELL JR.; HANSON MB.; DONALDSON ES.; GALLION HH.: Treatment of cervicar intreepithelial neoplasia III by hysterectomy without intervening conization in patients with adequate colposcopy., *Cancer*, 1985, 56:2737.