



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. oct. -dic. 2011; 15(4):295-319

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras: revisión bibliográfica

Cervical-uterine cancer and precursor lesions: a literature review

José Guillermo Sanabria Negrín¹, Zoila C. Fernández Montequín², Inalvis de la Caridad Cruz Hernández³, Leonardo Oriolo Pérez⁴, Margarita Llanuch Lara⁵

¹Especialista de Segundo Grado en Histología. Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: joseg_50@princesa.pri.sld.cu

²Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Máster de la Salud. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: cocuyo@princesa.pri.sld.cu

³Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: inalvis@fcm.pri.sld.cu

⁴Especialista de Segundo Grado en Ginecología y Obstetricia. Especialista de Segundo Grado en Embriología. Profesora Consultante. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: oriolo@fcm.pri.sld.cu

⁵Especialista de Segundo Grado de Histología. Profesora Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: margarita@fcm.pri.sld.cu

RESUMEN

Con el objetivo de actualizar el estado del arte sobre el cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras se realizó una revisión bibliográfica de los artículos publicados en los últimos 5 años, y de otros originales teniendo en cuenta su nivel de evidencia médica I - II. Se utilizaron los buscadores de la biblioteca Cochrane, Dynamed, Evidence-Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, PubMed Central y artículos de la Agencia Internacional del Cáncer de Francia. Se revisaron los siguientes aspectos: Definiciones, epidemiología, etiología, factores de riesgo, citología, colposcopia, histopatología, clasificaciones, estadios clínicos, tratamientos, prevención, promoción de salud y problemas sociales. El cáncer cervicouterino es una enfermedad prevenible y curable, multifactorial, transmitida sexualmente por el Virus del Papiloma Humano, con alta incidencia y prevalencia, y a pesar de los programas de pesquisaje continúa siendo un problema de salud. Se necesita de monitoreo permanente del programa de detección precoz en todos los ámbitos y alternativas de pesquisaje, adecuadas localmente a las necesidades, y de fuertes prevención y tratamiento para poder disminuir la carga social y económica que de este problema se derivan.

DeCS: NEOPLASIAS, LESIONES PRECANCEROSAS/prevención & control, PROMOCIÓN DE LA SALUD.

ABSTRACT

Aimed at knowing the state of the art of cervical -uterine cancer and precursor lesions a literature review was carried out supported on the articles published in the last five years and from other original sources considering the levels I -II of medical evidences. Health information sources from Cochrane, Dynamed, Evidence -Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology, Medscape, PubMed, Central PubMed and French International Cancer Agency were used to revise the following aspects: definitions, epidemiology, etiology, risk factors, cytology, colposcopy, histopathology, classifications, clinical stages, treatments, prevention, health promotion and social problems. Cervical-uterine is a preventable, curable and multifactorial disease that is sexually transmitted by Human Papilloma Virus, presenting a high incidence and prevalence. Despite continuing screening programs, it is a health problem. Permanent monitoring programs to the early detection of this entity from all scopes must be carried out, along with screening alternatives that should be adjusted to the local needs, as well as the design of prevention and treatment programs to reduce social and economic burden resulting from this health problem.

DeCS: NEOPLASMS, PRECANCEROUS CONDITIONS/prevention & control, HEALTH PROMOTION.

INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino (CCU) es la neoplasia maligna que surge generalmente en la zona de unión escamo-columnar del epitelio cervical y mundialmente tiene un impacto negativo en la población femenina; el que es más marcado en la de los países en vías de desarrollo.¹

A pesar de la existencia de programas de pesquisaje, las mujeres sufren y mueren por cáncer cervicouterino. Mundialmente, es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer después del cáncer de mama.¹

¿Dónde se encuentran los problemas que no han permitido reducir al mínimo o eliminar toda la carga social que representa el cáncer del cuello uterino para cualquier país y en especial para los países pobres? Desde que en 1941 Papanicolaou y Traut dieron a conocer la técnica de toma de la muestra y de coloración para los frotis de la citología exfoliativa de la vagina y el cuello uterino, y convertirse la prueba en un examen de tamizaje poblacional mucho se ha avanzado sobre el conocimiento del cáncer cervical.²

Se realiza una actualización del estado del arte sobre el cáncer del cuello uterino y de las lesiones precursoras y se tratan los siguientes aspectos: historia natural de la enfermedad, epidemiología, etiología y factores de riesgo, programa de pesquisaje, detección de virus del papiloma humano, colposcopia, biopsias, carga social y económica, perspectivas futuras para el cáncer cervicouterino y las lesiones precursoras.

Se realizó un trabajo de búsqueda bibliográfica con los principales motores de búsqueda específica en ciencias de la medicina basada en evidencias, que incluyó fundamentalmente: la Biblioteca Cochrane, Dynamed, Evidence -Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, artículos de la Agencia Internacional del Cáncer de Francia y otros relacionados con el tema, con nivel I-II de evidencia.

Se utilizaron las palabras clave tales como: definición, epidemiología, etiología, factores de riesgo, citología, colposcopia, histopatología, clasificaciones, estadios clínicos, tratamientos, prevención, promoción de salud y problemas sociales. Se trató de utilizar lo publicado en los últimos 5 años (2006 -2010) y algunos trabajos del 2011. Además, se completó con algunos trabajos originales independientemente de la fecha de publicación, que tuvieran relevancia para la discusión del aspecto a tratar. Se discuten todos los ítems, con referencia al mundo, a Cuba y a Pinar del Río, tratando de contextualizar el problema.

DESARROLLO

El cáncer del cuello uterino (CCU) es una enfermedad multifactorial, que se desarrolla generalmente en la zona de transformación de la unión escamo-columnar del cuello uterino, a partir de lesiones precursoras después que ha ocurrido una infección por el virus del papiloma humano, en presencia de otros cofactores: genéticos, ambientales, o no que se discutirán posteriormente.

Se han descrito diversos tipos de CCU: entre los que predominan el escamoso, en sus diferentes variantes histológicas (90 -95 %), y el adenocarcinoma cervical (< 5 %). Otros cánceres cervicales menos frecuentes son los sarcomas, y recientemente se ha descrito un melanoma maligno primario de cuello uterino.³

La incidencia del carcinoma de células escamosas ha disminuido por la introducción de los programas de pesquiasaje con el frotis cervical mediante la técnica de Papanicolaou en países con programas eficaces y bien estructurados. Este tipo de tumor maligno es mucho más frecuente que el de células pequeñas o que el adenocarcinoma cervical, en todo el mundo.^{1, 4} La incidencia anual por 100 000 mujeres en EEUU reportada en el 2008, era de 6.6 para el escamoso, 1,2 para el adenocarcinoma y 0.06 para el carcinoma de células pequeñas.⁴ La prevalencia mundial, con pequeñas variaciones se mantiene en el rango que se obser va en la figura 1.

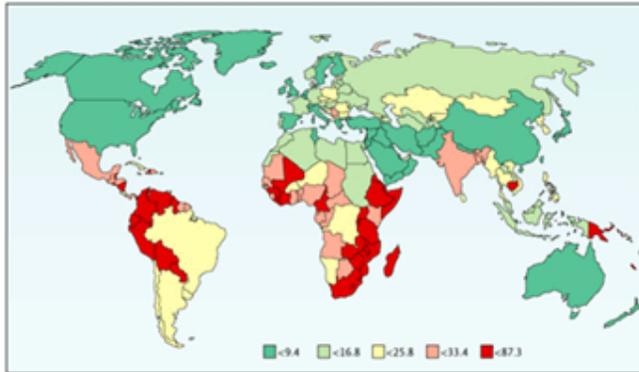


Figura 1. Tomado de Ferlay J, Gray F, Pisani P, Parkin DM. Eds. Globocan 2002.¹

Como puede verse, varios países del África subsahariana y la costa oeste de Suramérica, Nicaragua y Haití los de mayor prevalencia de cáncer del cuello uterino. Las menores prevalencias se detectan en Noruega, Finlandia, Gran Bretaña, Italia, España y Grecia, los países de la Península Arábiga, China, Australia, Canadá y Estados Unidos de Norteamérica. Cuba se encuentra en segundo rango en orden descendente de prevalencia del cáncer cervicouterino y se encuentra en el rango de < 16,8 por 100 000 mujeres.¹ La mortalidad por el cáncer cervicouterino (CCU) es muy alta en muchos países del mundo, y se dice que esta enfermedad mata más mujeres que los problemas ligados al embarazo el parto y el puerperio.

En Cuba, a pesar de la existencia de un programa de pesquiasaje masivo desde finales de los años 60 del siglo pasado, los resultados no han sido halagüeños homogéneamente, y existen diferencias provinciales.⁶ (figura 2)

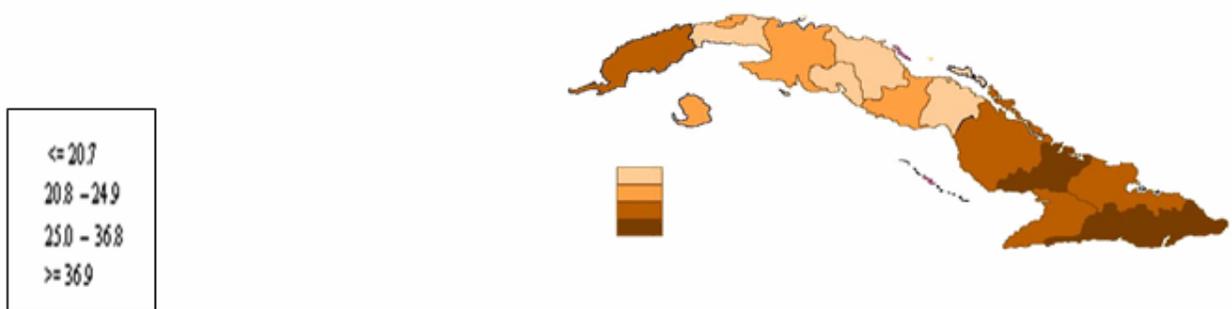


Figura 2. Incidencia del cáncer invasor del cuello uterino. Cuba 2000-2004. La intensidad del color e a la incidencia en el período.⁶

Pinar del Río es una de las provincias que está en segundo rango en incidencia de este tumor maligno. En la propia provincia de Pinar del Río, son los municipios del oeste, los de mayor incidencia.⁷

Según los datos publicados por la Dirección Nacional de Estadísticas de Cuba y el Registro Nacional de Cáncer, la incidencia y la mortalidad en Cuba por cáncer cervicouterino desde 1980 hasta el 2006 se muestran en la figura 3.

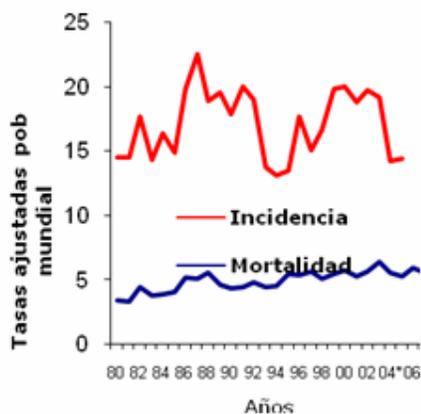


Figura 3. Incidencia y mortalidad por CCU en Cuba, 1980- 2004/2006. Se dan las tasas ajustadas a Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas del MINSAP. Registro Nacional de Cáncer.⁷

La tasa cruda de incidencia reportada en el año 2003 fue de 24.9 por 100000 mujeres, y la estandarizada según la población mundial fue de 18.0 para todo el país.⁸

En Pinar del Río, entre el 1988-2004 el carcinoma in situ ha ido in crescendo con un incremento anual de 1.5 x 100000 mujeres; el escamoso invasor ha disminuido, la razón de incremento anual es de 0.84 x 100000 mujeres, y el adenocarcinoma se mantiene estable (1.6 x 100000 mujeres).⁷

La edad de presentación del CCU, mundialmente, se sitúa entre los 45 -55 para el 95 % de las mujeres, con variaciones entre los países, y dentro de un mismo país.

En Pinar del Río, la edad de presentación del carcinoma in situ del cuello uterino, del carcinoma escamoso invasor, y del adenocarcinoma ha sufrido pequeñas variaciones. El carcinoma in situ se presenta a los 37.7 ± 0.6 años, el escamoso invasor en 45.4 ± 0.9 años y el adenocarcinoma a los $53,1 \pm 3.3$ años.⁷

La mortalidad por cáncer cervicouterino en Cuba en el año 2006 se muestra en la fig. 4. Como se observa el programa de detección no se comporta homogéneamente en todo el país, pero todo parece indicar que en Pinar del Río se pesquisa y detectan bastantes casos, y la atención brindada a estas mujeres, su tratamiento y seguimiento es mejor que en otras.

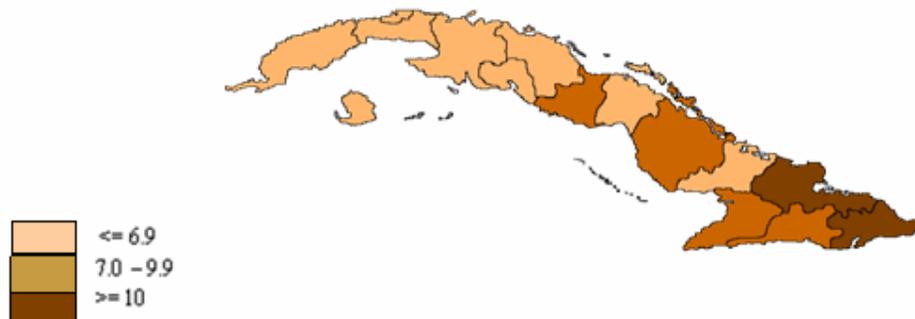


Figura 4. Tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino. Cuba. 2006.

Hay que señalar también que esta enfermedad y su mortalidad producen una alta tasa de años de vida potencialmente perdidos (AVP). En países desarrollados es de 0.3 millones de AVP en mujeres de 25-65 años, mientras en países en vías de desarrollo es de 2.4 millones de AVP y que es el cáncer que más AVP produce en Asia central y del sur, Latinoamérica, el Caribe y África Sub-sahariana.⁸

Las causas de la mortalidad por el cáncer del cuello uterino pueden ser variadas e inexcusables, al menos en Cuba, ya que el Programa de Pesquisaje, el tratamiento y el seguimiento para todas las mujeres son gratuitos en todos los componentes del mismo. Sin embargo, se ha detectado:

- No todas las mujeres en riesgo acuden al pesquisaje. En EEUU la mitad de los nuevos casos de cáncer cervicouterino nunca ha tenido una prueba citológica.⁹ Esto también es aplicable a nuestro país.
- No todas las mujeres a quienes se les detecta citología anormal acuden a la consulta de referencia de patología de cuello, o clínica de displasias como se llama en otros países.
- No todas las que acuden una vez, continúan su seguimiento y no son sometidas a biopsias, por lo que se detecta el cáncer invasor del cuello al momento de su muerte y son reportadas sólo por certificado de defunción.⁶
- No todas las mujeres cuyo resultado histopatológico es de cáncer invasor en estadio clínico IB o superior concurren a la consulta de oncoginecología. Otras abandonan el tratamiento, por las reacciones adversas que producen, o por problemas socio-económicos que le impiden continuar. En otros países, algunas ni siquiera concurren por primera vez, dados los altos costos del tratamiento con quimioterapia y radiaciones.⁸

- Se han detectado casos fuera de programa, sobre todo adenocarcinomas cervicales en mujeres mayores de 64 años, como ocurre en otros países en los que ¼ de las mujeres con cáncer son mayores de esta edad.⁹

Etiología y factores de riesgo

El cáncer cérvico uterino va usualmente precedido por las lesiones precursoras, inclusive 10 años antes de presentarse el mismo.¹⁰ Se ha demostrado en un estudio de cohorte retrospectivo en 7564 mujeres que fueron seguidas por neoplasia intraepitelial cervical (NIC) durante 2-29 años, que 0.3 % desarrollaron cáncer invasor, una incidencia 3 veces más alta que lo que ocurre en la población general, sin haber tenido neoplasia intraepitelial cervical previa.¹⁰

Por otra parte, se ha demostrado que casi todos los casos de cáncer cervical y de neoplasia intraepitelial cervical severa (NIC 3) son positivos al ADN viral del VPH, y que esa asociación incrementaba el riesgo de cáncer cervical, según un estudio de caso-control con 118 mujeres con cáncer invasor diagnosticado en promedio 5.6 años después del pesquijaje y en 118 controles con 2 citologías normales en el mismo período de tiempo. Ningún control tenía el ADN viral, pero todas las mujeres con cáncer sí lo presentaban.¹¹ Estudios posteriores con mayor nivel de evidencia respaldaron estos resultados.¹²

La infección por VPH se adquiere sexualmente por más del 50 % de todos los adultos sexualmente activos al menos una vez en su vida. En las mujeres norteamericanas se ha estimado una prevalencia de 26.8 % (23.3 - 30.9 %) ¹³. De Cuba no se tienen datos de la infección por el VPH y se utilizan los estimados mundiales de que en la población general alrededor del 10 % de las mujeres han tenido infección por el VPH en un momento dado, y que el 70.3 % de los cánceres invasores del cuello uterino se atribuyen a los tipos VPH 16/18.¹²

Por otra parte, se ha comprobado que la infección aumenta en aquellas que tienen más parejas sexuales. Todo parece indicar entonces que el cáncer del cuello uterino es la consecuencia oncológica más común de la infección por el VPH, lo que puede conllevar a un cáncer invasor y eventualmente a producir la muerte de estas mujeres.¹³

El tipo viral parece estar relacionado con uno u otro tipo de cáncer cervical. Mientras el HPV-16 está relacionado y es más prevalente en el tipo escamoso, el HPV-18 parece relacionarse más con el adenocarcinoma cervical, según un estudio de casos-contrroles²⁰, pero al parecer el HPV-18 tiene mayor poder oncogénico.¹⁴

Es importante destacar que el VPH 16 puede sobrevivir en superficies secas inanimadas por más de 7 días ¹⁵ y que ello podría constituir un bajo porcentaje de transmisión no sexual del mismo.

Entre los posibles factores de riesgo se han mencionado:

- La relación sexual: las mujeres inactivas sexualmente raramente desarrollan cáncer cervical, mientras la actividad sexual en edades tempranas, con múltiples parejas sexuales es un fuerte factor de riesgo.¹⁶

- La pareja sexual masculina sin circuncidar¹⁶ con mayores posibilidades de infectarse con el VPH y transmitirlo a las mujeres, ya que la mayoría de los compañeros sexuales de mujeres con NIC tenían infección por VPH.¹⁸

- El uso a largo plazo de anticonceptivos hormonales, comparado con las mujeres que nunca los han usado, se observa mayor riesgo de CCU. Por otra parte, en aquellas que los han usado por menos de 5 años no hay incremento del riesgo^{21, 22}; hecho aún no debidamente comprobado.
- Paridad: este un factor largamente estudiado pero no estrechamente relacionado con el cáncer cervical.¹⁹
- La exposición in útero al dietilestilbestrol ha mostrado incremento del riesgo del adenocarcinoma endocervical.²¹
- La infección con VIH. Se ha comprobado que las mujeres seropositivas al VIH, tienen altas tasas de tipos de VPH oncogénicos²² y el que el cáncer invasor se presentaba en el 2.5 % de las mujeres entre 20 -49 años con SIDA en 15 países europeos.²³
- El tabaquismo por su poder inmunosupresor, y porque su asociación con la infección con el VPH se ha comprobado que aumenta el riesgo de padecer de cáncer cervical.²⁴
- Otros factores pueden actuar en la incidencia del cáncer cervical: el nivel de ingresos, las medidas de salud pública, el acceso y uso de los servicios de salud, el estado educacional, la percepción del riesgo a enfermar, la edad y la herencia han sido considerados por varios autores como de riesgo.

Historia natural de la carcinogénesis cervical

La historia natural de la enfermedad revela la presencia de un fenómeno dinámico de progresión, persistencia y regresión de lesiones intraepiteliales en las cuales el virus papiloma humano juega un papel preponderante.²⁵ (figura 5).

Después de producida la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en muchos casos se produce la regresión hacia la normalidad, es decir, la cura de la infección. En otros, cuando ya el genoma viral está integrado al de las células del epitelio escamoso cervical, entonces puede ocurrir la progresión hacia las lesiones intraepiteliales cervicales, y en los casos más severos a la invasión.^{26, 27} (figura 5)

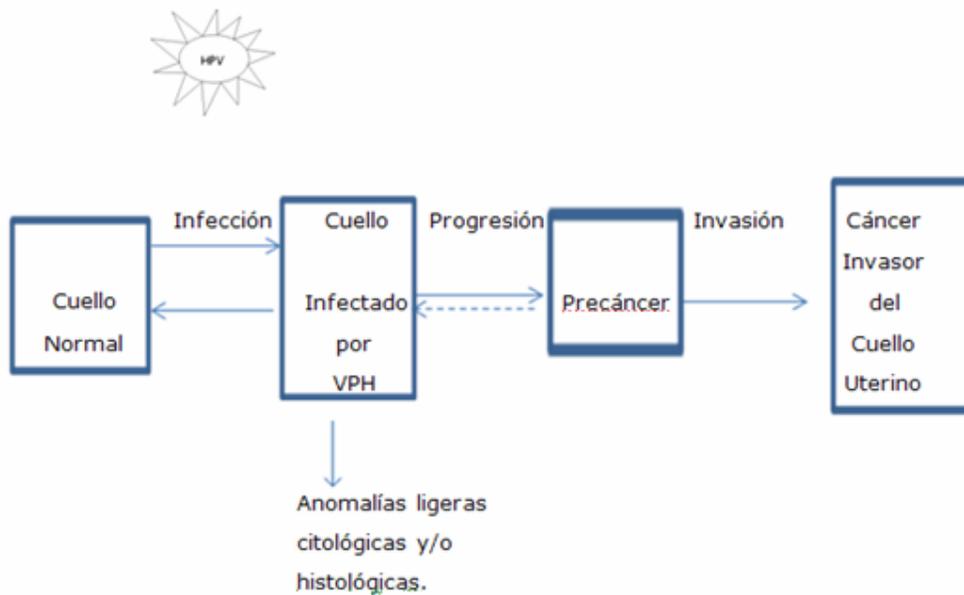


Figura 5. La infección del cuello uterino normal por cepas oncogénicas del VPH es el gatillo que desencadena los eventos para el desarrollo del cáncer c ervicouterino. La mayoría de las infecciones producidas por el VPH pueden curar, y aún algunas lesiones de bajo grado de malignidad pueden regresar a la normalidad, pero las lesiones de alto grado tienen un riesgo alto de transformarse en cáncer invasor escamoso del cuello uterino. (notas del autor). Tomado de Schiffman M, Kjaer SK. ²⁵

Las lesiones intraepiteliales antiguamente llamadas displasias, tienen un espectro de cambios dinámicos. Las mismas tienen una alta incidencia y una alta prevalencia, y mientras más efectivos son los programas de pesquisaje, el número de las mismas deberá aumentar.

Inclusive en las mujeres muy jóvenes se observan lesiones intraepiteliales cervicales y esto puede deberse a los cambios en los estilos de vida, en tanto que las relaciones sexuales comienzan en edades más tempranas y es común el cambio de pareja.²⁶

Se han realizado varias clasificaciones de los resultados citológicos, desde la inicial de Papanicolaou² que se concebía en grados de severidad: desde el grado I, que correspondía a la citología normal, hasta el grado V, pasando por la de Richart ²⁷ que aún se utiliza en Cuba, hasta llegar a la clasificación de las lesiones detectadas por la citología según la nomenclatura de Bethesda ²⁸ (cuadro 1)

Sistema de Papanicolaou	Sistema de Richart	Sistema Bethesda
Negativa (I)	Negativa	Negativa
II	Atipia escamosa reactiva o imposible de clasificar	ASCUS- ASCH
	Infección por VPH	Lesiones intraepiteliales de bajo grado de malignidad
III	Neoplasia intraepitelial cervical Grado I (NIC I)	
III	Neoplasia intraepitelial cervical Grado II (NIC II)	Lesiones intraepiteliales de alto grado de malignidad
III	Neoplasia intraepitelial cervical Grado III (NIC III)	
IV	Carcinoma in situ	
V	Cáncer escamoso invasor del cuello uterino	

Cuadro 1. Cuadro comparativo de la nomenclatura del diagnóstico citológico según el sistema de Papanicolaou, Richart, y el Sistema de Bethesda. Nota que en el Consenso de Bethesda las lesiones de alto grado de malignidad incluyen a NIC II, NIC III y al carcinoma in situ.

La conversión desde un NIC I a un cáncer invasor es poco probable, pero la de un NIC III incrementa su riesgo relativo, lo que implica la presencia de lesiones previas en el cuello del útero antes de llegar al cáncer invasor por un lado, y por el otro que mientras más severas son las lesiones más probabilidad de tener un cáncer invasor del cuello uterino, si se dejan sin tratar. Las neoplasias intraepiteliales cervicales son más comunes en las jóvenes, mientras el cáncer invasor ocurre en edades más altas.²⁹

La persistencia de la infección viral está relacionada con la presencia de lesiones intraepiteliales y la progresión hacia la malignización³⁰ y se ha comprobado que la carga viral incrementa el riesgo del carcinoma in situ.³⁰ La infección con VPH se asocia con riesgo aumentado de displasias de alto grado, especialmente dentro del año de la infección según un estudio prospectivo de 3 años de duración en 1 075 mujeres que eran citológicamente normales y VPH negativas al momento del comienzo del estudio. Cuarenta y cuatro por ciento de las mismas desarrolló la infección, y más comúnmente con el tipo 16, pero el 26 % tenía múltiples tipos de VPH. 28 mujeres progresaron a NIC de alto grado³⁰, y si la infección es persistente, específicamente con los tipos 16 y 18 hay riesgo aumentado de lesiones intraepiteliales escamosas.

A finales de los años 60, y posteriormente en el 2001, en la reunión de Bethesda se brindaron nuevas consideraciones para la clasificación de la citología orgánica del cuello uterino, y así surge el concepto de alteraciones escamosas de significación dudosa (ASCUS)²⁸ y luego también el de alteraciones de células glandulares de significación dudosa (AGUS).²⁹

Diagnóstico: citología, colposcopia e histopatología

El diagnóstico citológico se basa en la técnica de Papanicolaou y Traut (1941)² que tiene en cuenta las propiedades de las células de epitelio del cuello uterino, y las características nucleares y citoplasmáticas. Permite diagnosticar las lesiones inespecíficas, específicas infecciosas por Trichomonas, Chlamydias, Herpes Virus, VPH y otras, así como las restaurativas, y las neoplasias intraepiteliales cervicales en sus diferentes grados, descritos previamente. (cuadro 1)

En Cuba se utiliza la clasificación de la OMS, basada en la de Richart²⁷ aunque ya se comienza a utilizar la de Bethesda²⁸ aunque no en todos sus detalles. Al menos en Pinar del Río no se diagnostican ni las células escamosas atípicas de significación no determinada (ASCUS) ni las células glandulares de significación no determinada (AGUS) con esas categorías y con tales nombres. Saldrían diagnosticadas como NIC I.

El programa de pesquisaje en Cuba descansa exclusivamente en esta prueba. La misma ha tenido aciertos y desaciertos, como corresponde a todo programa masivo de pesquisaje. Es bueno recordar que no es una prueba diagnóstica de certeza, y tiene por tanto falsos negativos y falsos positivos. La sensibilidad de esta prueba es de 60 %, con variabilidad entre 29 -80 % en diferentes laboratorios del mundo y para diferentes edades.³¹

El propósito y logro de esta prueba es pesquisar todas las lesiones intraepiteliales antes de que progresen a enfermedad invasora. Sin embargo, las mujeres esperan que tenga 100 % de sensibilidad, pero tiene limitaciones, y esto no es aún bien conocido por la población en su conjunto, incluida la población médica. Es cierto que ha permitido reducir la incidencia del cáncer invasor, pero no se espera que detecte todas las lesiones precursoras y no es apropiada para detectar neoplasias invasoras.³²

Un ejemplo del diagnóstico citológico se observa en la figura 6 A y B.

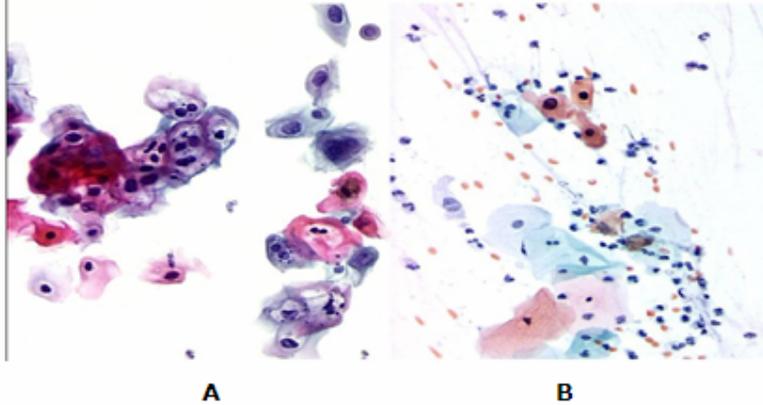


Figura 6 A. Frotis con infección por VPH y displasia moderada.

B. Frotis con displasia moderada sin signos de infección por el VPH. (Atlas de Citología de la IARC.)³¹

Se han diseñado varios aditamentos para obtener mejores resultados con la prueba citológica: diferentes espátulas, citología en base líquida, se cambian las frecuencias de pesquisaje.³² En fin, se han diseñado diversas estrategias para aumentar el rendimiento de esta prueba, sin lograrse un efecto total globalizador y se ha señalado que el pesquisaje en mujeres de 20 -24 años tiene poco o ningún impacto en las tasas de incidencia de cáncer invasor del cuello uterino, aunque se ven casos en mujeres jóvenes^{33, 34} En Cuba, se continúa utilizando la espátula de Ayre, o un aplicador sin montar para la colecta del espécimen.

Los programas de pesquisaje basados en la prueba citológica definen la cobertura³⁵ la edad de comienzo, la frecuencia de la toma de muestras, y la edad en que se debe concluir el mismo, lo que tiene muchas variantes en diferentes partes del mundo. Existen barreras y limitaciones, y sus perspectivas futuras deben analizarse a la luz de los conocimientos actuales del diagnóstico de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino y de la utilización del pesquisaje viral.³⁶

El pesquisaje con citología se realiza a toda mujer que haya realizado relaciones sexuales penetrantes.⁵ La cobertura es un aspecto relevante. Se conoce que la mayoría de las mujeres que padecen de cáncer invasor del cuello uterino, nunca se han pesquisado, o el mismo se hace no sistemáticamente.³⁶

Entre las razones para que no se logre impacto por el programa se señalan, además, los errores de muestreo que incrementan la proporción de falsos negativos, la presencia de frotis no adecuados totalmente por la presencia de leucocitos, sangre, presencia de patógenos vaginales, el lugar de la toma de la muestra, las relaciones sexuales practicadas la noche anterior a la toma de la muestra, el uso de duchas vaginales, el uso de tabletas vaginales, que pueden entorpecer el diagnóstico o esconder células afectadas no bien visibles al microscopio óptico.⁵

Los resultados han sido variables y se ha comprobado que en las mujeres vírgenes, o las que no tienen por largos períodos abstinencia sexual, como las monjas, la probabilidad de padecer el cáncer cervicouterino es mínima.^{38, 39}

La edad de comienzo es variable según el programa en cuestión, para algunos es a partir de la primera relación sexual penetrante, o a partir de los 21 años como plantean las guías norteamericanas.⁴⁰ Sin embargo, se ha demostrado que el comienzo del pesquiasaje por debajo de los 25 años, produce carga en el sistema de diagnóstico, en los recursos, y da poco resultados, en tanto que el cáncer cervical a estas edades es sumamente raro, aunque se detectan numerosas lesiones de bajo grado de malignidad, que como se sabe pueden regresar espontáneamente.⁴⁰ En las mujeres jóvenes se ha visto un incremento del adenocarcinoma cervical.³⁹ No hay que olvidar que desde la infección por el VPH hasta la aparición del cáncer cervical pueden pasar hasta 10-15-20 años.⁴¹ Es necesario tener en cuenta los factores de riesgo para incrementar el pesquiasaje en las mujeres con alto riesgo de padecer de infección por VPH o de tener un cáncer cervical.³²

En Cuba, actualmente, la edad de comienzo del cribado es de 25 años, con intervalos trienales, hasta los 64 años⁵ siempre y cuando las mismas hayan cumplido sistemáticamente su periodicidad de tamizaje, con resultados negativos. En el mundo no existen evidencias para un punto de corte de cuando terminar el pesquiasaje masivo, en tanto que ellas poseen poca carga viral y el significado de la citología a estas edades no es nada sensible.⁴⁵ Por tanto, no se pesquisarán aquellas mujeres que no han tenido relaciones sexuales, o que hayan sido histerectomizadas por causas benignas.⁵

Intervalos

Mediante modelaje computarizado se ha detectado que la mejor estrategia es el pesquiasaje cada 6 meses con dos pruebas, en tamizaje anual.⁴⁰ Sin embargo, la escuela Americana de Obstetras y Ginecólogos plantea el pesquiasaje anual, comenzando 3 años después de la iniciación de la actividad sexual o a los 21 años. Cada 2-3 años después de 3 pruebas consecutivas negativas en mujeres mayores de 30 años sin historia de NIC II o III, inmunosupresión, infección por VIH o exposición in útero de dietilestilbestrol. Para las mujeres mayores de 30 años la prueba anual es una opción. Si la combinación de la prueba con la detección del ADN de VPH da negativa, entonces el reexamen se debe hacer nunca antes de los tres años.⁴⁰

En Cuba, se utiliza actualmente, el intervalo de 3 años después de prueba citológica negativa o normal, aunque hubo períodos en los que el intervalo era de cada 2 años y la edad de comienzo en aquel período era de 20 años.⁵ Los intervalos pueden variar entre los grupos de edades, pero todo ello podría traer consecuencias psicológicas⁴¹ entre las mujeres que son más pesquisadas con mayores o con menores intervalos. Lo más importante es realizar el pesquiasaje, aunque el intervalo varíe. Basado en un estudio de 286 mujeres con cáncer cervicouterino de 18 años con cánceres estudió la historia citológica previa y se encontró que la mayoría tuvo citología negativa 6 años antes del diagnóstico, y 73 mujeres nunca fueron pesquisadas.⁴¹

Es decir, la sensibilidad y la especificidad de la prueba son variables y dependerá de varios factores, entre los que se encuentran la preparación de la mujer para la realización de la misma, la calidad de la toma de la muestra citológica, el lugar de la toma (que debe incluir siempre material de la zona de transformación escamo - columnar), el extendido, la fijación y la tinción, así como del entrenamiento de los citotecnólogos. Por todo lo anterior se hace necesaria una auditoría permanente del programa de pesquiasaje en todos sus componentes.

Diagnóstico por colposcopia

Desde los comienzos ha habido progresos en el diagnóstico colposcópico. La utilización del ácido acético al 5 % y visión bajo colposcopio (microscopio estereoscópico) y el índice de Reid⁴³ permiten detectar lesiones que se han categorizado en negativas y positivas y no satisfactorias. Sirve también este procedimiento para corroborar de una inspección visual con ácido acético al 5 % (IVA)⁴⁴. Es útil también cuando existen resultados citológicos no útiles repetidos, y para realizar biopsias dirigidas.⁴⁵

Un ejemplo de imágenes colposcópicas se muestra en las figura 7 A y B.



Figura 7 A y B. A; Antes del uso del ácido acético.

B; Con ácido acético al 4 %. Observe la lesión aceto-blanca.⁴⁵

Entre los resultados anormales o positivos se citan la lesión aceto blanca (fig. 7b) que puede variar en intensidad y tiempo de tinción en dependencia de la cantidad de proteínas (generalmente anómalas) acumuladas en el epitelio, el punteado, el mosaico y la presencia de vasos atípicos, entre otras⁴⁵. Al momento de realizar la colposcopia es importante tener en cuenta la edad y si hay presencia o no de embarazo⁴⁵. Como la colposcopia tiene resultados variables en sensibilidad y especificidad, y por supuesto, este es un hecho a afrontar, la auditoría de las colposcopias es también obligatoria para lograr mejor rendimiento del programa de pesquiasaje de lesiones cervicales.

En cuanto al resultado histopatológico, puede revisarse la clasificación de la IARC (2007)⁴⁶. El resultado de la biopsia no solamente permite un diagnóstico preciso, sino que también permite evaluar los resultados de la citología y la colposcopia.

Lesiones precursoras. Neoplasias intraepiteliales cervicales

Las neoplasias intraepiteliales cervicales son las lesiones consideradas como la antesala del cáncer cervicouterino.⁴⁷ El pronóstico de las neoplasias intraepiteliales cervicales es variable. Pueden regresar, persistir o progresar a estadios más severos. Así el carcinoma in situ puede persistir durante 3 -10 años para luego hacerse invasor, pero en estudio de seguimiento en jóvenes se encontró que después de 36 meses, 62 % de las lesiones había regresado, mientras 31 % tenían displasia progresiva. En la cohorte de jóvenes con lesiones de alto grado se encontró regresión en 21.8 %, y a los 36 meses se encontró progresión a lesiones NIC 3 en el 31 % de las adolescentes.⁴⁸

Después del tratamiento mediante escisión quirúrgica, la presencia de márgenes afectados no aumenta la tasa de error del procedimiento quirúrgico empleado, pero cuando la lesión es consistente con infección por VPH la tasa de fallo es del 8 %.⁴⁸

En las mujeres mayores de 50 años, la persistencia o la recurrencia de las lesiones es mayor 3 veces, y en dependencia de las lesiones observadas, se realiza legrado endocervical o ponches de los cuatro cuadrantes del cuello uterino, lo que puede producir variaciones en el diagnóstico.⁴⁹

El tratamiento de las NIC se basa en la escisión de la lesión, mediante observación y seguimiento adecuado, especialmente para las lesiones de bajo grado. Si la lesión es de alto grado, entonces se usa la escisión o la ablación, o si hay preocupación de que la paciente se pierda del seguimiento.

La escisión se puede realizar por la conización, a través de cuchilla fría, asa diatérmica o aguja, o láser. Ninguna de las técnicas se ha encontrado que es superior a la otra, pero hay que tener algunas consideraciones relativas al procedimiento en la radiocirugía, como es el control del sangrado.⁵⁰ La terapia ablativa requiere de una colposcopia satisfactoria, legrado endocervical negativo y ninguna sospecha de cáncer. Se realiza con láser, electrocauterio o crioterapia.

Se han empleado algunos medicamentos pero ninguno ha tenido evidencia consistente que sugiera efecto sobre la promoción de la regresión de las NIC. Entre ellos, destacan el interferón beta intramuscular, o intrale sional, o en ambos, pero tiene muchos efectos adversos. Algunos han tenido algún efecto, pero la evidencia no es suficiente. Así se tiene a los retinoides que en 5 ensayos no parecen tener efecto alguno, betacarotenos orales durante 2 años o la vitamina C, no tienen efecto en mujeres con atipia menor o NIC 1, el ácido fólico, la difluorometilornitina por 28 días, la terapia fotodinámica con ácido 5 aminolevulínico entre otros.³² Hay que resaltar que muchas veces existe infección múltiple por el virus del pa piloma humano y por tanto los tratamientos son incompletos.⁵¹

Después de establecido el diagnóstico de la biopsia y que el resultado fue de cáncer, entonces, corresponde realizar los estudios para determinar el estadio clínico y utilizar la clasificación TNM de la IARC, para lo cual se necesita de varios estudios complementarios. Entre los que se incluyen los de imágenes.⁵²

La biopsia puede decir exactamente el grado de invasión y el estadio clínico permitirá establecer el pronóstico de estas pacientes. La sobrevida dependerá, entre otros factores, del grado y el volumen del tumor, su variedad histológica y diferenciación, la edad de las pacientes y el tratamiento utilizado. Otro problema es la determinación del estadio clínico que tiene solamente una exactitud de un 30 %.⁵³

El tratamiento dependerá del estadio

Mientras un carcinoma in situ puede resolver con tratamiento quirúrgico, el cáncer en estadio IA debe llevar una histerectomía total abdominal, y se ha propuesto además radiación intracavitaria, con un 100 % del control del tumor. En el subgrupo IA1, con invasión de menos de 3 mm, sin toma linfática ni vascular, se recomienda la histerectomía total vaginal, pero si el pronóstico es peor, entonces histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. En los estadios IB, IIA, IVA, se ha investigado la cirugía radical vs. la radioterapia. El tratamiento específico para cada estadio clínico no será objeto de este trabajo, ya que hay múltiples publicaciones que lo evalúan, y en todo caso se siguen las guías clínicas de cada país.

Más recientemente se está empleando el tratamiento con vacunas anti ADN viral, con resultados promisorios.^{54, 55} Cuba está produciendo y ensayando una vacuna de este tipo.⁵⁶ En todo lo anterior hay que considerar el estado inmune de las pacientes y la base genética de las mismas, que se analizará en otra publicación.

Prevención de las neoplasias intraepiteliales cervical y del cáncer del cuello uterino

La prevención primaria del cáncer cervical estaría dada por la evitación de la infección con el VPH, mediante las vacunas profilácticas⁵⁴, el uso de barreras para evitar que el virus infecte el cuello uterino: el condón, por ejemplo.⁵⁵

- Las vacunas:

- A corto plazo. Obtener un impacto apreciable en la disminución de resultados citológicos anómalos y de neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado.

- A mediano plazo: Es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterinos, de alto grado. También podrían prevenir las neoplasias de vulva y vagina, sobre todo, la tetravalente.

- A largo plazo: Prevención del cáncer invasor del cuello uterino.

La prevención secundaria estaría dada por el pesquisaje mediante citología como se ha planteado anteriormente, o mediante el uso de la detección del tipo y de la persistencia viral. Se han diseñado varias pruebas que difieren en su sensibilidad, especificidad, valores predictores, y complejidad técnica. Entre ellas: inmunoperoxidasa, la hibridización in situ con fluoresceína (FISH), el southern blot, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la prueba de captura híbrida que no solamente mida la carga viral sino que detecta y diferencia entre virus oncogénicos y no oncogénicos.^{57, 58}

La inspección visual en la Atención Primaria de Salud (APS) con ácido acético al 3 -5 % y solución yodo-yodurada de Lugol permite detectar lesiones ocultas al ojo desnudo^{58, 59}, con buenos resultados en los países pobres y en vías de desarrollo, aunque también se ha probado en los países desarrollados, y que incrementan el rendimiento del pesquisaje, al detectar las lesiones en las mujeres con citología negativa, y que deben ser luego comprobadas mediante colposcopia. Ya en Pinar del Río se ha probado esta técnica con excelentes resultados.⁶⁰

La combinación de la prueba de detección de ADN viral y la inspección visual puede ser más costo-efectiva que el pesquisaje basado solo en la citología, según se ha demostrado en mujeres surafricanas.⁵⁹

Carga social y económica del cáncer del cuello uterino

Como se ha visto el cáncer cervical es un importante problema de salud, sobre todo en los países en desarrollo, donde en muchas mujeres se presentan en estadios avanzados de la enfermedad con bajas tasas de curación. Además de la citología, la prueba de inspección visual con ácido acético y en última instancia, la detección del ADN viral como una técnica de pesquisaje son las pruebas más deseables. Sin embargo, las mujeres son reticentes a asistir a las consultas de referencia, ya por falta de conocimiento, o porque no es una prioridad para ellas. Es necesario conocer más sobre la percepción de las comunidades, y sobre la comprensión sobre el cáncer cervical.⁶¹

Dada la magnitud del problema, en Europa, por ejemplo el Consejo Europeo recomienda programas de pesquisaje organizados a todos los estados miembros, ya que continúan apareciendo mujeres con cánceres invasores del cuello uterino y

siguen muriendo miles de mujeres, sobre todo más en los países del este de Europa.⁶²

El tratamiento del cáncer cervical en los países en desarrollo es altamente dependiente de los recursos y la experiencia disponibles, y son muy caros ambos, lo que produce una carga adicional, no solamente a las mujeres si no a los estados que tratan de solucionar el problema con programas sociales de atención. La prevención siempre será más barata que el tratamiento de un solo caso de cáncer. Es importante señalar que además de la carga económica y social que presuponen los costos de los programas y de los tratamientos, existe también una carga psicológica que no debe obviarse.

Comunicarle a una mujer que el resultado de su prueba citológica es normal, no la excluye de tener alguna lesión cervical, dada la presencia de falsos negativos. También decirle que su prueba es anormal, no la exime de que al examen colposcópico y la biopsia definitiva, no tenga nada más que una lesión inflamatoria, por lo tanto, en ambos casos se transmite inicialmente, en algunos casos falsa seguridad de normalidad, y en otros la ansiedad de tener algún "problema" que repercute en la psiquis de la mujer, en dependencia de su grado educacional, y de la percepción del riesgo que tenga.⁶³

Decirle a una mujer que es portadora del virus del papiloma humano y que puede desarrollar un cáncer, produce también una carga de ansiedad y stress, así como problemas familiares, en tanto, los medios masivos han desvirtuado la exactitud de la información, y todo ello puede repercutir en la familia.⁶⁴

Por todo lo expuesto, aunque todos los aspectos de la problemática del cáncer cervicouterino y de las lesiones precursoras no han sido cubiertos en esta revisión, se puede decir que continúan siendo un problema mundial de salud y Cuba no escapa a esta situación. Los programas de pesquisaje, aunque las vacunas estén desarrolladas e implementadas, seguirán siendo importantes para medir la eficacia de las mismas. Es necesario mejorarlos con pruebas alternativas, y hacer comprender a la población la necesidad del pesquisaje y el cumplimiento de todo el proceso de diagnóstico y tratamiento como medidas obligatorias para evitar llegar a un cáncer invasor y a la muerte por esta causa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Gray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2005 [Citado 12 de Julio de 2010]; 55(2): [Aprox. 20]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.55.2.74/pdf>
2. Papanicolaou GN, Traut HF. The diagnosis value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 1997 [Citado 12 de Julio de 2010]; 121(3): [Aprox. 13p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111103>
3. Yücesoy G, Kus E, Cakiroglu Y, Mu ezzinoglu B, Yildiz K, Yuceoy I. Primary malignant melanoma of the cervix. Report of a case. Archives of Gynecology &

- Obstetrics. [Internet]. 2009 Apr [Citado 26 de febrero de 2010]; 279(4): [Aprox. 2p.]. Available from: <http://www.springerlink.com/content/x280x772g4724807/>
4. Chen J. Small Cell Cervical Cancer Usually Has Poor Prognosis. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 2008 [Citado 14 de agosto de 2010]; 111(6): [Aprox. 6p.]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/576728_print
 5. Cuba, Ministerio de Salud Pública. Programa de Detección oportuna del Cáncer Cervicouterino; 1968.
 6. Galán Y, Fernández L, Torres P, García M. Trends in Cuba's Cancer Incidence (1990 to 2003) and Mortality (1990 to 2007). *MEDICC Review, Summer.* [Internet]. 2009 [Citado 31 de julio de 2009]; 11 (3): [Aprox. 7p.]. Available from: <http://www.medicc.org/mediccreview/index.php?issue=9&id=101&a=va>
 7. Sanabria Negrín JG, Abreu Mérida M, Salgueiro V. Tendencias e incidencia actual del cáncer cervicouterino. Pinar del Rio, 1988 -2004. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet; 2005, 1-31 octubre. Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/trabajo.a.sp?id_trabajo=496
 8. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Piñeros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine.* [Internet]. 2008 Aug 19 [Cita do 26 de febrero de 2009]; 26 (Suppl11): [Aprox. 14p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18945399>
 9. Cheng WF, Huang CY, You SL, et al. Clinical Significance of Cytologic Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. *Obstet Gynecol.* [Internet]. 2009 Apr [Citado 22 de abril de 2009]; 113(4): [Aprox. 6p.]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305335>
 10. Strander B, Andersson -Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ.* [Internet]. 2007 Nov 24 [Citado 14 de mayo de 2011]; 335(7629): [Aprox. 1p.]. Available from: <http://www.bmj.com/content/335/7629/1077.full>
 11. Böhmer G, van den Brule AJ, Brummer O, Meijer CL, Petry KU. No confirmed case of human papillomavirus DNA -negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients. *Am J Obstet Gynecol.* [Internet]. 2003 Jul [Citado 26 de febrero de 2009]; 189(1): [Aprox. 2p.]. Disponible en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=15015367>
 12. WHO/ICO. Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Summary report on HPV and cervical cancer statistics in Cuba; 2007. [citado 4 de junio de 2008]. Disponible en: <http://who.int/hpvcentre>
 13. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* [Internet]. 2007 [Citado 26 de febrero de 2009]; 297(8): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/297/8/813.full>
 14. Berlin Grace VM. HPV type 18 is more oncogenic than HPV 16 in uterine cervical carcinogenesis although HPV16 is the prevalent type in Chennai, India.

- Indian Journal of Cancer. [Internet]. 2009 July_September [Citado 26 de octubre de 2009]; 46 (3): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.indianjancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2009;volume=46;issue=3;spage=203;epage=207;aulast=Berlin>
15. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis. [Internet]. 2006 Aug 16 [Citado 26 de febrero de 2009]; 6: [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/130>
16. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and Preventable Diseases: HPV vaccine questions and answers. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv/vac-faqs.htm> [citado en enero de 2007]
17. Tobian AAR, Servadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, et al. Male circumcision for the prevention of HSV-2, and HPV infections and Syphilis. N Eng J Med. [Internet]. 2009 March 26 [Citado 26 de octubre de 2009]; 360 (13): [Aprox. 10p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676895/>
18. Chin Hong PV. Cutting Human Papillomavirus infection in men. J Infect Dis. [Internet]. 2008 [Citado 20 de agosto de 2011]; 197(6): [Aprox. 2p.]. Disponible en: <http://jid.oxfordjournals.org/content/197/6/781.short>
19. Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. Lancet. [Internet]. 2007 Nov 10 [Citado 17 de agosto de 2009]; 370(9599): [Aprox. 11p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17993361>
20. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Laukkanen P, Koskela P, Paavonen J, et al. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. Br J Cancer. [Internet]. 2004 Mar 8 [Citado 23 de mayo de 2005]; 90(5): [Aprox. 4p.]. Disponible en: http://www.hu.ufsc.br/projeto_hpv/Apopulation-basedstudyontheriskofcervicalcancerand.pdf
21. Stewart J 3rd, Bevan-Wilkins K, Ye C, Kurtycz DF. Clear-cell endocervical adenocarcinoma in a 19-year-old woman. Diagn Cytopathol. [Internet]. 2006 Dec [Citado 23 de mayo de 2009]; 34(12): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17183758>
22. Safeian M, Kiddugavu M, Gravitt PE, Gange SJ, Ssekasanvu J, Murokora D, et al. Prevalence and risk factors for carcinogenic human papillomavirus infections in rural Rakai, Uganda. Sexually Transmitted Infections. [Internet]. 2008 [Citado 23 de mayo de 2009]; 4(2): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://sti.bmj.com/content/early/2008/04/02/sti.2007.027318.short>
23. Serraino D, Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S. Invasive cervical cancer as an AIDS-defining illness in Europe. AIDS. [Internet]. 2002 Mar 29 [Citado 23 de mayo de 2009]; 16(5): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11964535>
24. Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a

- longitudinal study. Eur J cancer. [Internet]. 2010 Jan [Citado 26 de marzo de 2010]; 46 (2): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2808403>
25. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr. [Internet]. 2003 [Citado 26 de marzo de 2010]; 2003(31): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://jncimonographs.oxfordjournals.org/content/2003/31/14.short>
26. Sanabria Negrín JG. Virus del Papiloma Humano. Revisión Bibliográfica. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. [Internet]. 2009 [Citado 26 de marzo de 2010]; 13(4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=en
27. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Annu. [Internet]. 1973 [Citado 26 de marzo de 2010]; 8: [Aprox. 27p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4583016>
28. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. [Internet]. 2002 [Citado 26 de marzo de 2010]; 287 (16): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/287/16/2114>
29. Kaferle JE, Malouin JM. Evaluation and Management of the AGUS Papanicolaou Smear. Am Fam Physician. [Internet]. 2001 [Citado 23 de mayo de 2009]; 63(11): [Aprox. 5p.]. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20010601/2239.html>
30. Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. Cancer Res. [Internet]. 2006 Nov 1 [Citado 30 de marzo de 2008]; 66(21): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/66/21/10630.abstract>
31. IARC. Atlas de Citología; 2009.
32. CDC. Cervical Cancer Screening. [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. [Actualizado el 29 Marzo de 2011; Citado 15 de mayo de 2011]. Disponible en: http://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/screening.htm
33. Dudding N, Renshaw AA, Ellis K. Rapid pre-screening is more sensitive in liquid-based cytology than in conventional smears. Acta Cytologica. [Internet]. 2011 [Citado 15 de mayo de 2011]; 55(1): [Aprox. 2p.]. Disponible en: <http://content.karger.com/produktedb/produkte.asp?doi=320906>
34. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. BMJ. [Internet]. 2009 [Citado 24 de Julio de 2010]; 339: [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2968.full>
35. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. PLoS Med. [Internet]. 2008 [Citado 15 de mayo de 2011]; 5(6): [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050132>

36. ACOG Committee on Gynecological Practice. ACOG committee opinion No. 431: routine pelvic examination and cervical cytology screening. *Obstet Gynecol*. [Internet]. 2009 May [Citado 15 de mayo de 2011]; 113(5): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19384150>
37. Bulk S, Visser O, Rozendaal L, Verheijen RH, Meijer CJ. Cervical cancer in the Netherlands 1989-1998: Decrease of squamous cell carcinoma in older women, increase of adenocarcinoma in younger women. *Int J Cancer*. [Internet]. 2005 [Citado 15 de mayo de 2011]; 113 (6): [Aprox. 4p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15515017>
38. Insinga RP, Dasbach EJ, Elbasha EH. Epidemiologic natural history and clinical management of Human Papillomavirus (HPV) Disease: a critical and systematic review of the literature in the development of an HPV dynamic transmission model. *BMC Infectious diseases*. [Internet]. 2009 [Citado 15 de mayo de 2011]; 9: [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/119>
39. Decaer K, Demers A, Chateau D, Musto G, Nugent Z, Lotocki R, et al. Papanicolaou test utilization and frequency of screening opportunities among women diagnosed with cervical cancer. *Open Medicine*. [Internet]. 2009 [Citado 17 de aug de 2009]; 3(3). Disponible en: <http://www.openmedicine.ca/article/view/127/256>
40. ACOG Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 356: Routine cancer screening. *Obstet Gynecol*. [Internet]. 2006 Dec [Citado 17 de aug de 2009]; 108(6): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17138803>
41. Gök M, Rozendaal L, Berkhof J, Visser O, Meijer CJLM, van Kemenade FJ. Cytology history preceding cervical cancer diagnosis: a regional analysis of 286 cases. *Brit J Cancer*. [Internet]. 2011 [Citado 15 de mayo de 2011]; 104(4): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/bjc/journal/v104/n4/full/6606067a.html>
42. Eftekhari Z, Izadi-Mood N, Yarandi F, Khodamoradi M, Rahimi-Moghaddam P. Can we substitute brush cytology for biopsy in the evaluation of cervical lesions under the guidance of colposcopy? *Int J Gynecol Cancer*. [Internet]. 2005 [Citado 17 de aug de 2009]; 15(3): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-1438.2005.15313.x/full>
43. Ferris DG, Litaker M. Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. *Am J Obstet Gynecol*. [Internet]. 2006 [Citado 17 de ago de 2009]; 194(3): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16522401>
44. Gaffikin L, McGrath JA, Arbyn M, Blumenthal PD. Visual inspection with acetic acid as a cervical cancer test: accuracy validated using latent class analysis. *BMC Med Res Methodol*. [Internet]. 2007 [Citado 17 de ago de 2009]; 7: [Aprox. 1p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17663796>
45. IARC. Screening Group. Multimedia. Presentations. 2005 June. International Agency for Research on Cancer. CD-ROM. Disponible en: <http://screening.iarc.fr>
46. IARC. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. [CD ROM]. 2007 47. Sarduy Nápoles MR. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvicouterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. [Internet]. 2008 Ago [citado

2009 Jun 04]; 34(2). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200004&lng=es

47. Sarduy Nápoles MR. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvicouterino. Rev Cubana Obstet Ginecol. [Internet]. 2008 Ago [citado 2009 Jun 04]; 34(2). Disponible

en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200004&lng=es.

48. Wright JD, Davila RM, Pinto KR, Merritt DF, Gibb RK, Rader JS, et al. Cervical dysplasia in adolescents. Obstet Gynecol. [Internet]. 2005 Jul [Citado 17 de ago de 2009]; 106(1): [Aprox. 5p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994625>

49. Lu CH, Liu FS, Kuo CJ, Chang CC, Ho ES. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. Obstet Gynecol. [Internet]. 2006 Apr [Citado 17 de ago de 2009]; 107(4): [Aprox. 5p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16582119>

50. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Ferenczy A, Kurman RJ, Sadow D, et al. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. Am J surg Pathol. [Internet]. 2007 Dec [Citado 17 de ago de 2009]; 31 (12): [Aprox. 6p.]. Disponible en:

<http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043039>

51. Mejlhede N, Bonde J, Fomsgaard A. High frequency of multi ple HPV types in cervical specimens from Danish women. Acta Pathologica, Microbiologica, Et Immunologica Scandinavica [APMIS]. [Internet]. 2009 Feb [Citado 04 de ago de 2009]; 117(2): [Aprox.4p.]. Disponible en:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0463.2008.00019.x/pdf>

52. Sironi S, Buda A, Picchio M, Perego P, Moreni R, Pellegrino A, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early -stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. Radiology. [Internet]. 2006 Jan [Citado 04 de ago de 2009]; 238(1): [Aprox. 7p.]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304090/>

53. Birch JM, Pang D, Alston RD, Rowan S, Geraci M, Moran A, et al. Survival from cancer in teenagers and young adults in England, 1979 -2003. Br J Cancer. [Internet]. 2008 Sep 2 [Citado 27 de ago de 2009]; 99(5): [Aprox. 5p.]. Disponible en:

<http://www.nature.com/bjc/journal/v99/n5/full/6604460a.html>

54. Cortés Bordoy J, García de Paredes M, Muñoz Zato E, Martínón Torres F, Torné Blade A, García Rojas A, et al. Vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano: Documento de consenso 2008. SEMERGEN. [Internet]. 2009 [Citado 17 de febrero de 2009]; 35(1): [Aprox. 8p.]. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/en/node/2070893>

55. Cabezas Cruz E. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del Papiloma Humano. Rev Cubana Obstet Ginecol. [Internet]. 2008 [Citado 20 de julio de 2009]; 34 (3). Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000300004&lng=es

56. Torrens T. Vacuna terapéutica en Cuba en fase preclínica. Noticiero. [Internet]. 2006 [Citado el 20 de julio de 2009]; 2(1). Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/cpicm-cmw/temas.php?idv=20839>
57. Wensveen CW, Kagie MJ, Veldhuizen RW, Trimboos JB, Boon ME. Combining HPV and MIB-1 tests reduces the number of colposcopies in women with equivocal cytology. Acta Obstet Gynecol Scand. [Internet]. 2006 [Citado el 20 de julio de 2009]; 85(12): [Aprox. 4p.]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17260227&
58. Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, et al. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. Bull World Health Organ. [Internet]. 2005 Mar [Citado el 20 de marzo de 2008]; 83(3): [Aprox. 8p.]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?itool=abstractplus&db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=abstractplus&list_uids=15798842
59. Sankaranarayanan R, Esmy PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. Lancet. [Internet]. 2007 Aug 4 [Citado el 17 de ago de 2009]; 370(9585): [Aprox. 8p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679017?>
60. Vólquez C, Sanabria Negrín JG, Salgueiro M. Incremento de la detección de lesiones del cuello uterino con inspección visual con ácido acético en Puerto Esperanza, Pinar del Río. 2008. [Tesis]. Tesis de Especialidad de Primer Grado en MGI. Pinar del Río; 2009.
61. Ansink AC. Cervical cancer in developing countries: how can we reduce the burden? Awareness raising, screening, treatment and palliation. Trop Doct. [Internet]. 2007 Apr [Citado el 14 de ago de 2010]; 37(2): [Aprox. 3p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=17540080>
62. Arbyn M, Raifu AO, Autier P, Ferlay J. Burden of cervical cancer in Europe: estimates for 2004. Ann Oncol. [Internet]. 2007 Mar 16 [Citado 31 de diciembre de 2009]; 18(10): [Aprox. 7p.]. Disponible en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/18/10/1708>
63. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. BJOG. [Internet]. 2004 Dec [Citado Jul 25, 2005]; 111(12): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://eprints.ucl.ac.uk/1471/>
64. Hellsten C, Lindqvist PG, Sjöström K. A longitudinal study of sexual functioning in women referred for colposcopy: a 2-year follow up. BJOG. [Internet]. 2008 [Citado 31 de diciembre de 2009]; 115(2): [Aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903228>

Recibido: 11 de julio de 2011.
Aprobado: 10 de septiembre de 2011.

Dr. José Guillermo Sanabria Negrín. Especialista Segundo Grado en Histología.
Doctor en Ciencias Biológicas. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de
Pinar del Río. Correo electrónico: joseg_50@princesa.pri.sld.cu.