

Lesiones Intraepiteliales del Cérvix

Sergio Mauricio Romero Riberos, Jairo Corzo Salamanca

INTRODUCCIÓN: Las lesiones intraepiteliales constituyen los cambios iniciales que se producen a nivel intraepitelial cervical y que pueden evolucionar a un carcinoma invasor. Definitivamente, es en esta etapa donde debe hacerse el mayor énfasis para su detección y manejo. **CONTENIDO:** En este artículo se revisan los aspectos relacionados con su impacto epidemiológico; la reciente, pero poco utilizada clasificación de Bethesda; sus características histológicas; la forma correcta de evaluarlas y, las distintas modalidades que existen para su tratamiento. **OBJETIVO:** El objetivo del mismo, no es otro, que incentivar al personal de salud en su búsqueda exhaustiva. *Salud UIS* 2000; 32(1): 19-26

PALABRAS CLAVES: Lesión Intraepitelial Cervical

Quizás, de las pocas enfermedades prevenibles que aquejan a la humanidad y cuyo impacto sobre la calidad de vida de las personas afectadas (tanto por la patología en sí, como por los distintos tipos de tratamiento) es devastador, está ejemplificada por el carcinoma (Ca) del Cérvix uterino.

Quienes de una u otra forma estamos vinculados con la atención de los problemas de salud de la mujer, vemos con tristeza que estamos diagnosticando el Ca de Cérvix en estadios muy avanzados. La razón de este hecho radica principalmente, en que no se hace una adecuada motivación de la comunidad femenina para que acuda a su médico y se practique medidas para prevención y diagnóstico precoz del Cáncer de Cérvix¹.

Tales medidas supremamente sencillas, consisten en la realización de por lo menos, una citología cervico vaginal cada año, por parte de personal idóneo; ésta nos permitirá seleccionar aquellas pacientes que requieren una evaluación

más profunda de su anatomía cervical (con métodos como la colposcopia o la cervicografía) con los cuales podremos detectar lesiones subclínicas, las cuales son muy fáciles de tratar en forma definitiva.

Por tanto, el objetivo de la presente revisión, más que analizar en forma exhaustiva los aspectos epidemiológicos, histopatológicos, clínicos y terapéuticos de las llamadas lesiones preinvasoras ó precursoras del Cáncer del cuello uterino, es la de crear una conciencia pública en el cuerpo médico acerca de la necesidad, imperiosa en estos momentos, de la detección precoz de este tipo de lesiones.

DEFINICIÓN

Las lesiones intraepiteliales del Cérvix uterino comprenden una diversidad de cambios celulares que se inician a nivel del epitelio cervical como una lesión bien diferenciada (tradicionalmente llamada Displasia leve) y que tiene el riesgo de culminar en un Carcinoma invasor.

Dichos cambios se localizan inicialmente en la unión escamo columnar y se caracterizan por: pleomorfismo nuclear (núcleos de diferente forma y tamaño), pérdida de la polaridad de las

Departamento de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Salud - Universidad industrial de Santander.

Correspondencia: Sergio Mauricio Romero Riberos, Carrera 26 No 35 - 31, Cañaveral, Buganvilia Casa 58, Bucaramanga, Colombia
Artículo recibido el 18 de marzo de 1999 y aceptado para publicación el 29 de octubre de 1999.

células (alteración de la relación núcleo / citoplasma), mitosis anormales y pérdida de la diferenciación (o maduración) celular.

En 1960² Richart propuso un sistema de clasificación para la Lesión Intraepitelial Cervical (LIC), con base al porcentaje de células indiferenciadas que hay entre la membrana basal y la superficie del epitelio así :

LIC I: Afección del 33% del grosor epitelial total, o menos; es decir, la lesión compromete hasta 1/3 del espesor del epitelio.

LIC II: Afección entre el 33% y el 66% del grosor epitelial total (compromete hasta 2/3 del espesor del epitelio)

LIC III: Afección mayor del 66 % del grosor epitelial total, es decir, hay compromiso de todo el espesor del epitelio.

En 1988 el Instituto Nacional del Cáncer en los Estados Unidos, reunido en la ciudad de Bethesda, estableció una nueva clasificación para este tipo de lesiones (inicialmente el sistema de Bethesda fue diseñado para los frotis citológicos, pero posteriormente se extrapoló a los hallazgos histopatológicos), como sigue :

LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE BAJO GRADO:

Que incluyen: LIC I.
Lesiones producidas por el virus del papiloma.

LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS DE ALTO GRADO:

Que incluye: LIC II.
LIC III.
Carcinoma in situ.

CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO:

Que incluye: células con características anormales pero sin cambios de atipia coilocítica,³ a las que recientemente se les conoce como ASCUS, y que no comprenden una entidad patológica específica.

En estos casos el Citopatólogo debe incluir una recomendación para ayudar a aclarar el significado de dichas.

Cuando las células con características anormales pero sin cambios de atipia, pertenecen al componente glandular, se les abrevia como AGUS, estas tienen la misma connotación que las anteriores, es decir, se deben calificar como si fuesen capaces de favorecer un proceso reactivo o premaligno / maligno⁴.

En otras palabras, dentro del espectro de células normales a patológicas, tanto el ASCUS como el AGUS, corresponderían a la transición de células normales en células con displasia leve.

Para su adecuado manejo clínico es importante que el patólogo informe cuál es su inclinación sobre la presencia de estos cambios, ya que pueden ser debidos a un proceso reactivo - inflamatorio, o bien, a un cambio neoplásico.

PRUEBAS DE DETECCIÓN PARA LIC

Sin lugar a dudas, este es el aspecto a destacar, siempre que se habla de lesiones premalignas de Cérvix.

El principal motivo de la alta letalidad de la neoplasia cervicouterina es el diagnóstico tardío de la misma, por falta de un adecuado programa que ofrezca la oportunidad de practicar pruebas de tamisaje.

Para el caso en cuestión, el frotis de Papanicolaou es una prueba de detección bastante bien tolerada por las pacientes, fácil de realizar, económica y con sensibilidad - especificidad razonables.

Respecto de la **Citología**, tenemos que resaltar la importancia que representa, el proceso de toma de la muestra en una forma óptima ; pues la mayoría de los autores concuerdan, al afirmar, que la elevada tasa de falsos negativos (alrededor del 15%), es debido a que no se hace un adecuado muestreo del tejido exo y endocervical (es lo que se conoce como **error de muestra**, y constituye el 60 % de los casos).

Esto constituye un llamado de atención a todas aquellas instituciones que tienen que ver con el entrenamiento de personal Médico y afín, para que se perfeccione la práctica de la toma de Citología.

Con su uso correcto, la disminución en las tasas de morbi mortalidad por cáncer de Cérvix se empiezan a observar a partir de los 2 años de haberse iniciado el tamisaje.

En general, una mujer con vida sexual, debe practicarse la evaluación Citológica como mínimo cada uno a dos años.

Las Citologías con periodicidad menor del año, se reservan sólo para aquellos casos en los que se ha documentado una lesión escamosa Intraepitelial previa.

Al respecto, el colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda lo siguiente en cuanto a la periodicidad de la toma de la citología:

Mujeres mayores de 18 años o con vida sexual activa: 1(una) al año.

Cuando se obtengan 2 frotis negativos: 1 (una) cada 2 o 3 años (sin embargo, en nuestro medio, dada la poca cobertura nacional en la toma de citologías, es preferible no espaciar su realización).

Mujeres de Alto riesgo (por múltiples compañeros sexuales, etc): 1 (una) al año.

Mujeres expuestas al DES (diethyl estil bestrol): 1 (una) cada 6 meses desde los 14 años.

Mujeres post Histerectomía: 1 (una) cada 2 a 3 años. Lógicamente teniendo en cuenta la causa de la Histerectomía es decir, que esta no haya sido por una lesión intraepitelial o carcinoma.

Mujeres luego de tratamiento para LIC: 1 (una) cada 6 meses en los primeros 2 años, luego anual.

Mujeres luego de tratamiento para Cáncer invasor: 1 (una) cada 3 meses en los primeros 2 años, luego cada 6 meses.

Hacia el futuro, con el uso de la Colposcopia y el LLETZ podremos, con toda seguridad implementar el método de diagnosticar y tratar al mismo tiempo es decir, en la primera consulta.

Lo anterior significa, que si luego de realizar la valoración clínica y colposcópica encontramos una lesión significativa, se procederá, de forma inmediata, a tomar biopsia Excisional o Cono con equipo de Radiocirugía; lo que sin lugar a dudas redundará en el beneficio del paciente.

Definitivamente, creemos sin temor de equivocarnos, que la comunidad médica en general tiene en sus manos la obligación de modificar el comportamiento de ese terrible flagelo, valiéndose de la ayuda que le brinda todo el arsenal existente hoy, para la prevención y el diagnóstico precoz del Cáncer del Cérvix uterino.

Sería ideal la realización precoz de pruebas selectivas a toda paciente que acuda a la consulta a solicitar consejería sobre planificación o por cualquier otra causa.

EPIDEMIOLOGÍA

El Cáncer de Cérvix es tan frecuente, que a nivel mundial se considera que ocupa el segundo lugar entre todas las neoplasias que afectan a la población femenina; representa además la principal causa de muerte en ellas.

El 80% de los casos de Ca de Cérvix afecta a países en vía de desarrollo, como lo es el nuestro, al parecer por sistemas de salud deficitarios, siendo la hermana república del Perú quien

ostenta el primer puesto en incidencia a nivel mundial. Sin embargo, gracias a la introducción de las pruebas de detección, principalmente con frotis de Papanicolaou, su incidencia, pero especialmente sus tasas de mortalidad tienden a disminuir.

Es bien conocido el estudio realizado en Suecia en el año de 1994, donde se comparó la tasa de mortalidad por Cáncer de Cérvix, antes y después de la introducción de la citología, donde se obtuvo una reducción mayor del 50%⁵.

Hasta la fecha prácticamente no se dispone de datos sobre la incidencia y prevalencia de las lesiones premalignas del cuello uterino. Se sabe que la mayor frecuencia de éstas se presenta en aquellas mujeres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual (13% - 26%).

Existen diferencias raciales aún no explicadas, observando mayores tasas de LIC en mujeres Afroestadounidenses y Negras en general que en las de raza Blanca, lo mismo que se observa mayor incidencia en poblaciones menores de 50 años, posiblemente porque en las mayores de esa edad ya lo que se diagnostica es el Cáncer invasor.

Sobra decir, que la tasa de supervivencia, con tratamiento adecuado, será mejor entre más tempranamente se haga el diagnóstico de la enfermedad.

Para aquellos casos en etapas tempranas, la supervivencia a 5 años es del 90%, mientras que en etapas avanzadas es de tan solo el 13%.

FACTORES DE RIESGO

Existe evidencia convincente de que el Ca de Cérvix y por ende las lesiones premalignas se comporta como una enfermedad de transmisión sexual.

Dentro de los factores de riesgo descritos tenemos:

Características de la conducta sexual. El número de compañeros sexuales. Existiendo una relación directamente proporcional entre el riesgo de Lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Infección por virus del papiloma humano (HPV). Este agente infeccioso está fuertemente implicado en la etiopatogenia de la enfermedad. La edad del primer coito. Generalmente, el inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales, con el consiguiente riesgo dado por estos. Se ha demostrado también que en la adolescencia los tejidos cervico uterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de LIC cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2.4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años. Las características del compañero sexual: alto riesgo de LIC sí:

Tiene antecedentes de Cáncer de Pene, estuvo casado con una mujer con neoplasia cervical, visita frecuentemente a prostitutas y nunca utiliza condón.

Factores de la reproducción. Paridad. Se ha establecido que mujeres con 2 o más hijos tienen un riesgo 80% mayor, respecto de las nulíparas de presentar LIC; y luego del 4to hijo dicho riesgo se triplica. A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal, aumentan la susceptibilidad a la infección por HPV. Sin embargo, al revisar la extensa literatura existente a este respecto, podemos concluir que estos estudios son, en su mayoría, bastante contradictorios. **Edad del primer parto.** Bosh demostró como la presencia de 1 ó más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia cervico uterina. **Los partos vaginales.** Aquellas mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de LIC, comparadas con las que solo tuvieron partos por cesárea. La razón para esta asociación es el traumatismo repetido del cuello en el momento del parto. Sin embargo, se encuentra suficiente controversia a este respecto.

Tabaquismo. Existiendo una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen riesgo doble de LIC con respecto de las no fumadoras. De hecho, experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con LIC. Además, es perfectamente conocido el daño molecular del DNA del tejido cervico uterino en mujeres que fuman. Y como si fuera poco, se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local.

Métodos Anticonceptivos. Anticonceptivos Orales. Aunque controvertido, se cree que su uso prolongado se asocia con mayor riesgo de LIC. Sin embargo, es mucho mayor la probabilidad de un embarazo indeseado, cuando éstos se dejan de tomar, que el riesgo de aparición potencial de la neoplasia Cervical. **Métodos de Barrera.** Tanto el condón como el diafragma y hasta los espermicidas han mostrado que disminuyen la posibilidad de Cáncer cervico uterino, al parecer, por su efecto sobre la transmisión del HPV.

Factores Dietéticos. La deficiencia de ciertos elementos, especialmente sustancias antioxidantes, se asocia con el desarrollo de lesiones premalignas; entre tales elementos tenemos la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E y el ácido Fólico que es el más fuertemente relacionado con el LIC ya que participa en la integración del genoma del HPV con el DNA de la célula huésped; incluso se ha propuesto que la concentración eritrocitaria de Acido Fólico constituye un buen predictor de riesgo de LIC.

Virus del Papiloma Humano. Es por la participación de este agente infeccioso que al LIC se le ha considerado como

una enfermedad de transmisión sexual. Sin embargo, además del HPV, varios estudios epidemiológicos bien diseñados, han involucrado a otros microorganismos como participantes en la génesis del LIC, dentro de ellos tenemos: Virus del herpes tipo II, *Trichomona vaginales*, *Chlamidia trachomatis* y el VIH. Definitivamente existe una mayor prevalencia de HPV en mujeres con lesiones premalignas del Cérvix; de hecho, se ha detectado DNA de HPV en más del 80%⁶ de las mujeres con enfermedad cervico uterina.

En especial, algunos serotipos como el 16, 18, 31 y 45 están vinculados con lesiones avanzadas como el LIC III.⁷

Incluso se ha clasificado a este virus según la probabilidad de desarrollar lesión intracervical, así: virus de Alto Riesgo, los serotipos 16, 18, 31, 45, 56; virus de riesgo intermedio, los serotipos 31, 33, 35, 51, 52, 58; y virus de riesgo bajo, los serotipos 6 y 11. En general e independientemente del serotipo, las mujeres que son positivas para HPV tienen un riesgo entre 10 a 15 veces mayor de desarrollar lesión intracervical que aquellas que son HPV negativas. Tal vez, lo que llama la atención, es que la mayoría de infecciones por HPV son producidas por serotipos no oncogénicos, que cursan con lesiones subclínicas y tienen un riesgo bajo de producir LIC de alto grado. En conclusión, pudiéramos decir que existe una sólida participación del HPV en el origen de la neoplasia cervico uterina, lógicamente, requiriéndose de otros cofactores para el desarrollo de esta .

HISTOLOGÍA

La mayoría de las lesiones intraepiteliales observadas son de tipo escamoso. Las lesiones premalignas que afectan al epitelio endocervical, que son del tipo de Adenocarcinoma⁸, también se clasifican por grados existiendo 2 tipos de esta displasia: bajo y alto grado, pero ellas generalmente se diagnostican cuando ya se ha afectado todo el grosor del epitelio. Si es pertinente mencionar, que la mayoría de las lesiones displásicas se originan en la llamada zona de transformación, es decir, donde el epitelio cilíndrico simple del endocérvix se convierte en plano estratificado o escamoso. Dicha zona de transformación se encuentra generalmente a nivel del exocérvix⁹, presentando una progresiva introducción al canal, a medida que la paciente envejece. En los últimos años, con el avance de la Inmuno histoquímica, se ha demostrado cómo estas lesiones, a diferencia del Cáncer invasor, no muestran pérdida de ninguno de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad,¹⁰⁻¹¹ al parecer generando cierta tolerancia inmunológica en este estadio evolutivo.

EVOLUCIÓN

Definitivamente, el Cáncer de Cérvix se inicia como una **lesión displásica**, evoluciona a **carcinoma in situ**,

posteriormente se convierte en uno de tipo **micro - invasor**, aquella lesión que ha roto la membrana basal, con un nivel de infiltración en el estroma menor de 5 mm, y que no invade vasos linfáticos, y termina siendo francamente **invasivo**. Los datos estadísticos relacionados con la progresión de la enfermedad son los siguientes¹²: de las pacientes con LIC (I a III), el 14 % desarrollará un carcinoma in situ; y el 1.4% carcinoma invasor; sin embargo el comportamiento, en general, del LIC I, es el siguiente: el 70% de las lesiones presentarán regresión espontánea; un 20 % persistirá como LIC I; y, el 10% restante progresará a una lesión intraepitelial de alto grado; de las mujeres que presentan LIC III, el riesgo de evolucionar a Ca invasor cuando no reciben manejo está alrededor del 15 %; en las pacientes con Ca in situ, el riesgo de desarrollar carcinoma invasor, si no se hace ninguna clase de Tratamiento, es del 36 %. Se sabe, hasta la presente, que ningún LIC progresará a carcinoma invasor en un período menor de 18 meses.

Si la paciente aparece con una neoplasia invasora antes de los 18 meses de haber diagnosticado una lesión premaligna, probablemente lo que tenía en realidad, era un carcinoma microinvasor o invasor que no se logró detectar a tiempo, carcinoma oculto o estadio clínico I-B oculto, es decir, aquella lesión que tiene menos de 5 mm de infiltración en el estroma pero invade vasos linfáticos. De hecho, la edad promedio de las pacientes con Ca in situ es 10 a 15 años inferior, a la media de las pacientes con Carcinoma invasor.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las pacientes con lesión Intraepitelial cervical son asintomáticas, o presentan síntomas muy inespecíficos, como dispareunia, sinusorragia o leucorrea fétida. Sólo es posible detectarla mediante pruebas de tamisaje, especialmente con la citología del Cérvix, esto, porque existen otros métodos de detección como la tinción con lugol, la Colposcopia , etc. Este hecho realza la importancia de la citología en la evaluación de la salud de la mujer. A este respecto, es de suma importancia tener en cuenta la terminología empleada con la paciente, de tal forma, que únicamente utilizaremos la palabra " Cáncer " cuando estemos en presencia de una lesión invasora, y no, cuando las pruebas histológicas nos demuestren una lesión premaligna dada la repercusión psicológica que esto representa .

VALORACIÓN

Una vez que se obtiene un resultado citológico anormal, la paciente es sometida a la siguiente escalera diagnóstica: primero el interrogatorio y exámen físico exhaustivo; segundo la colposcopia: incluyendo el examen de la vulva, vagina, y región perianal¹³; en general, podemos decir que los objetivos del exámen con colposcopio del Cérvix son: establecer el grado de

la lesión (bajo ó alto), determinar la extensión de la lesión y ayudar a descartar la presencia de un carcinoma invasor y dirigir la toma de la Biopsia. Con relación a este exámen idealmente debe realizarse en el período periovulatorio del ciclo menstrual, puesto que los cambios en el moco cervical y en el orificio interno del Cérvix permiten una mejor visualización de los tejidos normales y anormales. Es importante tener en cuenta que en la paciente postmenopáusica que requiera de una evaluación colposcópica, deberá primero, recibir un ciclo corto de estrógenos, aplicados por vía tópica u oral, para luego proceder a realizar dicho estudio. En general, la colposcopia debe reportarse como satisfactoria cuando es posible visualizar la zona de transformación en toda su totalidad, y podemos delimitar totalmente la lesión, o NO satisfactoria , si llegase a suceder lo contrario o si existe un proceso inflamatorio severo. Cabe anotar también, que los datos colposcópicos que más sugieren LIC, están dados por la presencia de epitelio acetoblanco y atipias vasculares¹⁴. Sin embargo, últimamente, algunos autores han propuesto la utilización de un índice colposcópico que permita hacer una evaluación más objetiva de la severidad de las lesiones encontradas. Dicho instrumento es el llamado índice de Reid, que tiene en cuenta 4 parámetros: el margen de la lesión, la intensidad del epitelio acetoblanco, la angioarquitectura (patrones de punteado, mosaico, o vasos atípicos) y la captación de Iodo¹⁵. Cuarto legrado del Endocervix. Las indicaciones para este procedimiento son colposcopia NO satisfactoria y citología con sospecha de lesión de alto grado o Carcinoma a nivel endocervical. La tendencia actual es a reemplazar el legrado endocervical por la toma de citología del endocervix con citobrush y quinto biopsias dirigidas por colposcopia.

TRATAMIENTO

Una vez conocido el resultado del estudio histopatológico, las pautas de actuación son las siguientes:

LIC I (lesión de bajo grado). Manejo conservador. Control citológico - colposcópico en 6 meses, siempre y cuando se cumpla con ciertas condiciones como colposcopia satisfactoria, concordancia citológica - coloposcópica - histológica, ausencia de componente de Adenocarcinoma (legrado endocervical negativo) y que la paciente se compromete a cumplir con los controles impuestos.

LIC II - III (lesión de alto grado). Tratamiento Ablativo y Tratamiento Excisional.

Tratamiento Ablativo incluye el uso de la **CRIOterapia** o el **LASER**. La **CRIOterapia**, utiliza un gas para congelar el cuellouterdurante tres a seis minutos; produciendo así una destrucción tisular a una profundidad de 8 mm, siempre y cuando la esfera de hielo se extienda 5 mm más allá de la lesión. Cada día se utiliza menos, y hoy se reserva sólo para aquellas

lesiones pequeñas que carecen de componente glandular y que no se introducen al canal endocervical. Las ventajas de este método son su seguridad, fácil realización, pocas complicaciones, ser ambulatoria y la alta tasa de éxitos (90%). Sin embargo, la difícil visualización de la unión escamo columnar por su introducción en el canal endocervical luego de la Crioterapia, y el riesgo potencial de que un Carcinoma invasor pase desapercibido, ha llevado a los ginecólogos a preferir otras modalidades terapéuticas. El LASER utilizado en las lesiones premalignas es el de Dióxido de Carbono. Produce una evaporación de los tejidos, destruyéndolo hasta una profundidad de 8 mm. Tiene las ventajas de poder controlarse con precisión y poder usarse bajo visión colposcópica; sin embargo, al igual que la Crioterapia tiene la desventaja de no obtener muestras para estudio histopatológico. Además requiere de un equipo muy costoso.

El Tratamiento Excisional consiste simplemente en la realización de una biopsia en cono o Conización, la cual puede llevarse a cabo con el bisturí; ésta técnica requiere de anestesia general, pero proporciona una muestra ideal de tejido. Antes de la llegada de la radio frecuencia fue un método muy utilizado. Sus principales indicaciones son colposcopia no satisfactoria con LIC endocervical de alto grado, componente adenomatoso, legrado endocervical positivo para LIC de alto grado, diagnóstico de Adenocarcinoma in situ, diagnóstico de carcinoma microinvasor en biopsia de cérvix.

El láser; técnica que cada día se usa menos y el LEEP (asa electroquirúrgica); También conocida como LLETZ (Large Loop Excision of the Transformation Zone). Quizás sea este el procedimiento más usado en la actualidad para el manejo de las lesiones precancerosas del Cervix¹⁶. Es un procedimiento que se hace en forma ambulatoria, que se hace con anestesia local y es bien tolerado por la paciente. Está indicada su aplicación sólo para las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado es decir LIC II y LIC III, y no debe utilizarse rutinariamente para las lesiones de bajo grado. La complicación que más frecuentemente se presenta con el uso del LLETZ es la hemorragia, la cual puede ser controlada con facilidad mediante el uso de ciertas soluciones hemostáticas, como el subcitrate férrico (Solución de Monsel) o la aplicación de electrocauterio. Como puede verse, dentro del enfoque terapéutico actual de este tipo de lesiones, no se ha mencionado a la **Histerectomía**; que si bien es cierto, hace algunos años era el tratamiento de elección para las pacientes con NIC, hoy se practica cada vez con menor frecuencia, fundamentalmente por las excelentes tasas de éxito que se obtienen con los procedimientos antes descritos, a un menor costo y con cifras mucho más bajas de morbilidad. Las indicaciones para ella, en mujeres con LIC, se limitan cuando el LIC coexiste con otra patología ginecológica (miomatosis, adenomiosis, etc); mujeres post - menopáusicas con Cervix atrófico, que no permite la realización de un cono y pacientes

con lesiones recidivantes de alto grado y con dificultad técnica para la realización de un segundo cono.

Desde el punto de vista experimental, se trabaja en la búsqueda de sustancias quimiopreventivas capaces de revertir los cambios característicos del LIC. Las de futuro más prometedoras son el ácido retinoico y los Beta carotenos. Al respecto, en el año 1995 se publicó un trabajo realizado en el Instituto Cancerológico de Tushima, en la ciudad de Tokio (Japón), donde trabajando con cultivos celulares derivados de tejidos con lesiones displásicas,¹⁷⁻¹⁹ dilucidaron que el mecanismo de acción del B - caroteno era retardar el crecimiento de dichas células por un bloqueo, down regulation a nivel de los receptores para el factor de crecimiento epidérmico. Más recientemente han aparecido en la literatura anglosajona, múltiples trabajos que sugieren la posibilidad de fabricar una vacuna contra el virus del Papiloma, con tasas de protección bastante elevadas en quienes se aplique; lo cual vendría a constituirse en un fuerte pilar en la lucha contra la prevención del LIC. Por desgracia, este tipo de inmunización aún no se encuentra disponible para su uso a nivel mundial. Ha sido tal el auge del LLETZ en el manejo de las lesiones premalignas del Cervix, que prácticamente todas las pacientes con LIC de alto grado son sometidas a este procedimiento; observándose, últimamente un número relativamente importante de mujeres con bordes positivos de la lesión luego de ser sometida al LLETZ.

LIC RESIDUAL (LUEGO DE LLETZ)

Quedo claro, que las lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC II, NIC III) deben tratarse mediante la extirpación del epitelio anormal; siendo el mejor procedimiento para este propósito, la técnica de excisión con asa electroquirúrgica (LLETZ). El LLETZ presenta ciertas características que le permiten sobresalir entre las demás modalidades terapéuticas del NIC, como son su facilidad para llevarse a cabo en forma ambulatoria²⁰, su fundamento principal es la remoción del epitelio anómalo y no la destrucción del mismo, permite obtener una muestra de tejido, adecuada para el estudio histopatológico²¹, especialmente en lo que concierne a los márgenes, en la mayoría de los casos permite examinar la totalidad de la zona de transformación, puede practicarse en la primera consulta de la paciente y morbilidad baja (^{20,22,23} hemorragia en menos del 2% de los casos y estenosis cervical en menos del 1%. Sin embargo, a pesar de las múltiples ventajas, el LLETZ no tiene una eficacia del 100 % en cuanto a la erradicación del LIC de hecho, su tasa de éxito está alrededor del 94 %. Desde el punto de vista de la terminología usada, es importante distinguir entre LIC residual y LIC recurrente; esto, porque cada una de ellas representa a entidades completamente diferentes, sobre todo en sus bases fisiopatológicas. El LIC

residual consiste en la presencia de la lesión intraepitelial en los bordes de resección del tejido, luego de practicar algún procedimiento para erradicarlo en este caso *LLETZ*. Por el contrario, el *LIC recurrente* hace referencia a la aparición de neoplasia intraepitelial en el Cérvix uterino, luego de tener un estudio histopatológico donde se demuestra la extirpación completa de la lesión. Algunos autores proponen que el tiempo transcurrido entre el procedimiento y la reaparición de la enfermedad debe ser de mínimo un (1) año.²² El estudio de esta entidad no está dentro de los objetivos de la presente revisión. La frecuencia con la cual se nos está presentando lesión intraepitelial residual tiene que ver con varios aspectos, como son el grado de lesión premaligna que se esté tratando, puesto que el riesgo de enfermedad residual aumentará entre más severo sea el proceso displásico; específicamente para el LIC II y LIC III, el riesgo de LIC residual llega hasta el 37% y el 45% respectivamente²³; el grado de extensión en que se elimine la lesión cuando esta es sometida al *LLETZ*, puesto que si la extirpación es incompleta el riesgo de enfermedad persistente es del 16.5%; en cambio, si se logra extirpar la totalidad del epitelio displásico, dicho riesgo tan sólo será de un 1.9%²⁴⁻²⁶; el compromiso del tejido endocervical por parte de la lesión; esto significa que el mayor riesgo de LIC residual se presentará cuando el margen positivo es el endocervical (riesgo de 47%); con el margen exocervical comprometido, el riesgo llega al 13% y el tamaño del asa electroquirúrgica utilizada en el procedimiento de *LLETZ*, pues entre más pequeña sea el asa (0.5 x 0.7 cms), mayor será la probabilidad de LIC residual; por lo tanto, es una buena recomendación practicar este procedimiento con asa grande (2.0 x 2.0)²⁷.

¿Qué hacer, cuando el patólogo reporta que el espécimen obtenido mediante técnica radioquirúrgica presenta compromiso o positividad en los bordes de resección? El Ginecólogo entonces tendrá 3 grandes alternativas a considerar continuar con el seguimiento de la paciente mediante controles citológicos y colposcópicos, lo que implica que la paciente se comprometa a cumplir rigurosamente las citas impuestas; Repetir el procedimiento inicial (*LLETZ*), o realizar una conización con bisturí frío, con la consiguiente posibilidad de que nuevamente se presenta la enfermedad residual y de comprometer el potencial de fertilidad de la mujer y practicar una histerectomía, lo cual estaría reservado, como se mencionó anteriormente para aquellas pacientes con otros trastornos ginecológicos²⁸. De las 3 opciones mencionadas antes, la más adecuada para seguir, según se observa al revisar la

literatura al respecto es la primera. Si existe evidencia de LIC residual, podrá realizarse un seguimiento juicioso de la paciente, practicando citología positiva colposcopia, con una periodicidad mínima de cada 6 meses, actuando de acuerdo a los resultados de estos exámenes. El hallazgo citológico, durante el seguimiento de estas mujeres, que más se correlaciona con persistencia de epitelio anormal, es la presencia de Discariosis moderada o severa. En estos casos, o cuando la colposcopia de control identifica alguna zona atípica, el paso a seguir es, aplicar otro procedimiento diagnóstico terapéutico, como por ejemplo la biopsia dirigida, la repetición del *LLETZ* y la histerectomía.

En conclusión, podemos deducir que, el reporte histológico de una lesión precancerosa que ha sido incompletamente extirpada, cuando se utiliza el *LLETZ* como tratamiento excisional, **no** necesariamente significa que el epitelio anormal permanezca en el Cérvix, por lo cual, **no** se requieren, en primera instancia, medidas terapéuticas más agresivas. Dentro de las razones que explican este fenómeno tenemos que es posible que se produzca distorsión de los márgenes de la muestra, especialmente cuando ocurre destrucción térmica de aquel tejido saludable que rodea a la lesión premaligna, lo cual dificulta la interpretación histológica de aquellos; si el *LLETZ* ha sido practicado por un colposcopista experto y experimentado, puede producirse la remoción precisa del epitelio acetoblanco, con extirpación mínima de tejido sano, en este caso, la positividad de los márgenes sólo indicaría el límite entre el tejido displásico y el normal y que si existe evidencia epidemiológica de la resolución espontánea del LIC residual, al parecer, debido a la intensa respuesta inflamatoria que se desencadena en el tejido cervical, luego de que este es expuesto al *LLETZ*.

Al respecto, Lapaquette²⁵ encontró una tasa de curación espontánea entre los pacientes con LIC persistente, del 58%. El Doctor Gardeil²⁹, que tal vez, es quien tiene la mayor experiencia a nivel mundial en tratamientos con radiocirugía, recomienda, que en aquellos casos en donde el colposcopista esté seguro de que la extirpación de la lesión ha sido incompleta, se proceda a coagular la base del cráter de la biopsia, con el fin de obtener un margen extra de seguridad. Es interesante anotar que en todos los estudios revisados, sólo existe el reporte de un caso de Carcinoma invasor del Cervix luego de la utilización del *LLETZ*³⁰, pues en los demás casos el LIC residual siempre es de igual o de menor grado que el LIC original.

SUMMARY

INTRAEPITHELIAL LESIONS OF THE UTERINE CERVIX. The Cervical Intraepithelial injury conform the initial pathway of the invasive cervical Cancer, and is in this step where the main emphasis must be do for its detection and treatment. In this article review the relation between the premalignant lesions and its epidemiology impact; the recent, but small used Bethesda's clasification; it's histologic characteristics; the correct form to evaluation and, the different ways for its management. The aims of this paper is not other that encourage all health worker in the exhaustive search of these injuries. *Salud UIS* 2000; 32(1): 19-26

KEY WORDS: Cervical intraepithelial injury.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsmo S, Jacobsen VK, Stalbergs H. Cervical Neoplasia in Pap Smears: Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) after Negative or no Prior Smear in a Population without a Mass Screening Programme. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 53 - 8.
2. Morris M, Tortolero - Iuna G, Malpica A, Baker V. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterinos. In: Mitchell M, Schottenfeld D, Hong WK, eds. *Clinicas de Ginecología y Obstetricia Temas actuales*. Mexico: McGraw - Hill Interamericana Editores, 1996: 315 - 375.
3. Widra EA, Dookhan D, Jordan A, McCue P. Evaluation of the Atypical Cytologic Smear. Validity of the 1991 Bethesda System. *J Reprod Med* 1994; 39: 682.
4. Disaia P, Creasman W. *Oncología Ginecológica Clínica*. 4 ta edición. Mosby España: / Doyma libros. 1995.
5. Adami H, Pontén J, Sparén P, Bergstrom R. Survival Trend after Invasive Cervical Cancer Diagnosis in Sweden before and after Cytologic Screening. *Cancer* 1994; 73: 140 - 7.
6. Pollanen R, Soini Y, Vuopala S, Lehto V. Tenascina in Human Papillomavirus Associated Lesions of the Uterine Cervix. *J Clin Pathol* 1996; 49: 521 - 523.
7. Harmsel B, Belkum A, Quint W, Pront A. P 53 and Human Papilloma Virus Type 16 in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 125 - 33.
8. Oliva E, Clement P, Young R. Tubal and Tubo - Endometrioid Metaplasia of the Uterine Cervix. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 618 - 623.
9. Autier P, Coibon M, Huet F. Transformation Zone Location and Intraepitelial Neoplasia of the Cervix Uterine. *Br J Cancer* 1996; 74: 488 - 90.
10. Hilders C, Houbiers J, Krul E, Fleuren G. The Expression of Histocompatibility - related Leukocyte Antigens in the Pathway to Cervical Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 5 - 12.
11. Inque M, Fujita M, Enomoto T, Morimoto H. Immunohistochemical Analysis of p 53 in Gynecologic Tumors. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 665 - 670.
12. Wright T, Kurman R, Ferenczy A. Precancerous Lesions of the Cervix. In : Blaunstein A, Kurman R, eds. *Pathology of the female genital tract*. Fourth edition. Springer New York:Verlag, 1994: 229-79
13. Johnson BA. The Colposcopic Examination. *Am Fam Physician* 1996; 53: 2473 - 82.
14. Megevand E, Denny L, Dehaeck K, Soeters R. Acetic Acid Visualization of the Cervix: An Alternative to Cytologic Screening. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 383 - 6.
15. Ferris Dg, Greenberg MD. Reid's Colposcopic Index. *J Fam Pract* 1994; 39: 65 - 70.
16. Ferris Dg, Hainer BL, Pfenninger JL, Zuber TJ. Electrosurgical Loop Excision of the Cervix Transformation Zone: the Experience of Family Physicians. *J Fam Pract* 1995; 41: 337 - 44.
17. Yasutoshi M, Jun F, Shidoji Y, Moriwaki H. Grown Retardation in Human Cervical Dysplasia -Derived Cell Lines by B - carotene trough Down - Regulation of Epidermal Growth Factor Receptor. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1535 - 40.
18. Takashi N, Kuniyuki O, Atsuko Y, Shinroku M. Correlation of Cervical c-erb B-2 Oncogene with cell Proliferation Parameters in Patients Treated with Radiation Therapy for Cervical Carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 513 - 519.
19. Hisaya F, Tortolero G, Mitchell M, Koulos J. Adenocarcinoma of the Cervix. *Cancer* 1997; 79: 505 - 511.
20. Wright T, Gagnon S, Richart R, Ferency A. Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia Using the Loop Electrosurgical Excision Procedure. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 173 - 8.
21. Montz F, Holschneider C H, Thompson L. Large Loop Excision of the Transformation Zone: Effect on the Pathologic Interpretation of resection Margins. *Obstet Gynecol* 1993; 8: 976 - 82.
22. Gardeil F, Barry- Walsh C, Prendiville W, Clinch J. Persistent Intraepithelial Neoplasia After Excision for Cervical Intraepitelial Neoplasia Grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419 - 22.
23. Felix Jc, Muderspach L, Duggan B, Roman L. The Significance of Positive Margins in Loop Electrosurgical Cone Biopsies. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 996 - 1000.
24. Murdoch J, Morgan F, Lopes A, Monaghan J. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 990 - 993.
25. Lapaquette T, Dinh T, Hannigan E, Doherty M. Management of Patients With Positive Margins After Cervical Conization. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 440 - 3.
26. Shafi M, Dunn J, Buxton E, Finn C. Abnormal cervical citology following large loop excision of the transformation zone: a case controlled study. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 145 - 148.
27. Buxton E, Luesley D, Wade-Evans T, Jordan J. Residual Disease After Cone Biopsy: Completeness of Excision and Follow-up Cytology As Predictive Factors. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 529 - 32.
28. Tidbury P, Singer A, Jenkins D. CIN 3: the role of lesion size in invasion. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 583 - 586.
29. Gardeil F. Persistent Intraepithelial Neoplasia After Excision for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 90 -153.
30. Shafi M, Chenoy R, Buxton E, Luesley E. Invasive cervical disease following large loop excision of the transformation zone. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: 614 - 621.