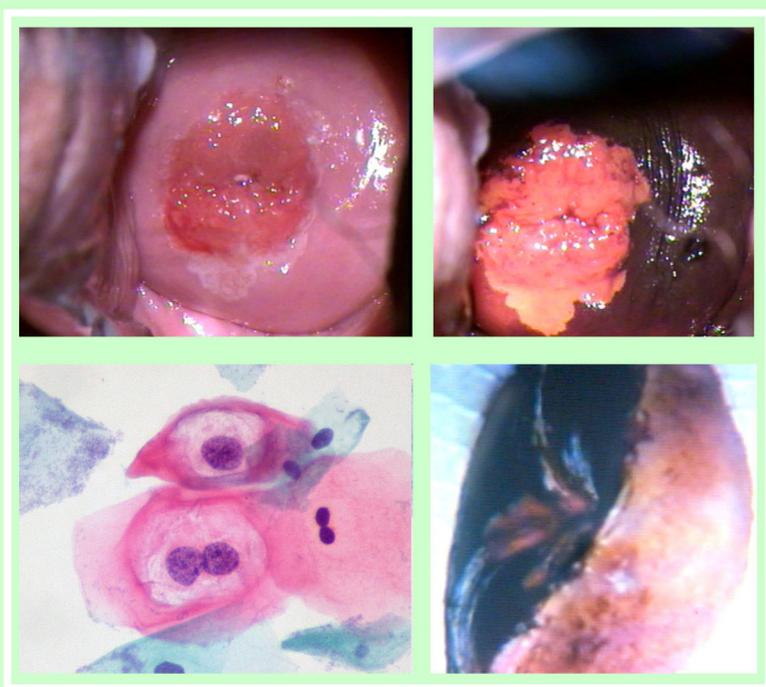


CUELLO UTERINO

Lesiones intraepiteliales

ACTUALIZACIÓN 2016



Prof. Dr. Otilio D. Rosato

recursos
fotográficos
EDITORIAL



CUELLO UTERINO
LESIONES INTRAEPITELIALES
ACTUALIZACIÓN 2016

PROF. DR. OTILIO D. ROSATO



Rosato, Otilio Daniel

Cuello uterino : lesiones intraepiteliales, actualización 2016 / Otilio Daniel Rosato. - 1a ed. - Córdoba : Recfot, 2016. 74 p. ; 21 x 15 cm.

ISBN 978-987-4056-01-6

1. Medicina Clínica. 2. Medicina Preventiva. 3. Cirugía Ginecológica. I. Título. CDD 618.14

Editorial:

recursos fotográficos

Deán Funes 52 - 3er piso - Of 320

Pasaje Central - Córdoba - Argentina - X5000AAB

(54) 351 - 4244219 - recfot@gmail.com

Argentina

Teléfono y fax: (54) 351-4244219

recfot@gmail.com - www.recfot.com.ar

Primera edición argentina

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723

Tirada 100 ejemplares

Todos los derechos reservados.

Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etc.; sin permiso previo por escrito de los autores y la editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the authors and Publisher.



Alfredo E. BENITO

Deán Funes 52 - 3er piso - Of 320

Pasaje Central - Córdoba - Argentina - X5000AAB

(54) 351 - 4244219 - recfot@gmail.com

Argentina

Teléfono y fax: (54) 351-4244219

recfot@gmail.com - www.recfot.com.ar

Diseño de tapa: Alfredo Benito

Diseño, edición: Alfredo E. Benito

PRÓLOGO

En el tracto genital inferior de la mujer se desarrolla uno de los grupos de patologías prevalentes de la ginecología, que mantiene en el mundo (Argentina incluida) altas tasas de incidencia, prevalencia y morbimortalidad, por lo que todo aporte y actualización sobre este tema debe ser bienvenido, porque mejorará la calidad de la asistencia médica tanto en el nivel de la atención primaria como en el especializado.

En este contexto, prologar la publicación de CUELLO UTERINO, Lesiones Intraepiteliales, Actualización 2016, del Prof. Dr. Otilio D. Rosato, representa para mí un honor, una responsabilidad y múltiples satisfacciones.

Conocí a Otilio en abril de 1980, cuando ingresó a la 2ª Cátedra de Ginecología; desde entonces y hasta la actualidad, hemos compartido todas nuestras mañanas en la Maternidad Nacional y la Cátedra. Estos 36 años me habilitan a testimoniar su desarrollo y crecimiento permanente y sostenido en lo profesional, académico y científico, tanto en la disciplina de la ginecología general y en particular en la oncoginecología pelviana y el tracto genital inferior.

La dedicación y el esfuerzo del Prof. Rosato se ha plasmado en la obtención del cargo de Profesor Adjunto Regular de la 2ª Cátedra de Ginecología de la Universidad Nacional de Córdoba, la presidencia de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Córdoba, de la Sociedad Argentina de Tracto Genital Inferior y Colposcopia, del XXV Congreso Argentino de la Federación Argentina de Ginecología y Obstetricia y ser referente nacional de la patología del cuello uterino. Además, este libro que prologo es la segunda publicación sobre la patología cérvicouterina que el Prof. Rosato pone a consideración de los lectores.

CUELLO UTERINO, Actualización 2016, propone como objetivo una síntesis de los trascendentes cambios producidos en las últimas décadas sobre una patología ícono de la oncología pelviana que permutó en una enfermedad de origen infeccioso viral potencialmente prevenible con una vacuna. Esto modificó paradigmas de la conducta médica de las enfermedades del cuello uterino que parecían inalterables pero, en simultáneo, reforzó la necesidad de consolidar la enseñanza a los médicos en formación de los conocimientos básicos sobre la

epidemiología de la enfermedad, la anatomía e histología normal del cuello uterino y el trípede diagnóstico clásico colpocitohistológico, temas que se desarrollan en los tres primeros capítulos del libro. Para concretar las actualizaciones en esta área, el libro destaca la nueva clasificación colposcópica de las lesiones del año 2011, del sistema Bethesda para informes citológicos y hace una detallada descripción de los test de VPH, que seguramente complementarán o reemplazarán, en un futuro, el trípede diagnóstico clásico.

En el capítulo IV, se describen las técnicas terapéuticas mínimoinvasivas de las lesiones intraepiteliales, describiendo los conceptos recomendados por los entidades científicas internacionales sobre la magnitud de las resecciones a nivel de la zona de transformación.

Una mención particular y destacada merecen los dos últimos capítulos, que se refieren a las Guías de Manejo 2015 de las lesiones intraepiteliales de la Sociedad Argentina de TGI y a la síntesis que hace el Prof. Rosato sobre la Prevención Primaria del Cáncer de Cuello Uterino con la vacunación. La lectura de este último análisis permite esclarecer al lector sobre el mayor avance sanitario producido a nivel mundial en relación al cáncer de cuello uterino, cuyo impacto sobre la disminución de la tasa de mortalidad recién será medible dentro de 20 a 30 años.

Como expresa el autor de este libro en sus Palabras, CUELLO UTERINO, Lesiones Intraepiteliales, Actualización 2016, expone una síntesis de conceptos actualmente vigentes que probablemente deban reformularse con los avances futuros del conocimiento.

Prof. Dr. Carlos Rafael López

Profesor Titular

2ª Cátedra de Ginecología

Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Córdoba

PALABRAS DEL AUTOR

Desde las primeras décadas del siglo XX asistimos a la vertiginosa evolución de los conocimientos referidos a describir en toda su magnitud el problema del “**cáncer de cuello uterino**”; posteriormente, en los '70, con la incorporación de grandes avances en la tecnología diagnóstica se pudo lograr una aproximación en la comprensión de su historia natural, presentación y diagnóstico, como así también mejoras en las medidas preventivas.

Si bien los epidemiólogos nos alertan con cifras de morbimortalidad futuras no sabemos a ciencia cierta qué ocurrirá, pero tenemos el privilegio de vivir un intento de prevención primaria y secundaria que mostrará sus resultados en las próximas décadas. *¿Estaremos asistiendo al codo de la evolución de esta patología?*

El cáncer de cuello uterino es un conocido problema de salud pública en Argentina y en el mundo, aunque tenemos evidencias de países que han logrado disminuir drásticamente la presencia de esta enfermedad que solo cuentan con casos aislados y todos sus esfuerzos están dedicados al diagnóstico, control y tratamiento de las lesiones intraepiteliales.

Debido a los **aportes** de la colposcopia, citopatología y biología molecular, se produjeron numerosas modificaciones en la nomenclatura de las lesiones intraepiteliales que se trasladaron al enfoque terapéutico; y si bien sabemos que en la génesis e incidencia del cáncer cervical intervienen *factores que no dependen de los equipos médicos*, la intención de este texto es aportar conocimientos básicos al profesional para que a las pacientes que **asistan** a su consulta se beneficien con el examen semiológico del tracto genital inferior y diagnóstico adecuados, alejando los “**falsos negativos**”.

Este texto “*Cáncer de cuello uterino: actualización 2016*” está basado en más 35 años de experiencia profesional en patología

cervical, colposcopia, tratamiento de lesiones intraepiteliales, tratamientos conservadores y radicales en cáncer invasor; en el ámbito de la 2º Cátedra de Clínica Ginecológica en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba.

Dado que la *abrumadora avalancha informativa* que nos llega, por diferentes vías como la internet, no siempre se adapta al medio donde se desarrolla el ejercicio profesional; considero que es de gran valor, para médicos noveles, presentar una **síntesis de conceptos** que en estos días tienen vigencia y que probablemente, la mayoría de éstos, serán reformulados y modificados con el tiempo.

El objetivo de esta obra, por lo tanto, es aportar **conocimientos básicos y fundamentales** pensando que entre los lectores podrían estar futuros especialistas en colposcopia y patología cervical uterina.

ÍNDICE

Portada	1
Prólogo	3
Palabras del autor	5
Índice	7
Introducción	9
Capítulo I: Epidemiología	11
Capítulo II: Embriología, anatomía y fisiología del cuello uterino..	18
Capítulo III: Metodología Diagnóstica para el Estudio del Cuello Uterino	24
Capítulo IV: Tratamiento	35
Guías de manejo 2015	44
Prevencción primaria: vacunas	53
Capacidad inmunógena y eficacia de las vacunas	58
Posición de la OMS	61
Indicaciones en Argentina	65
Lecturas recomendadas	67
Bibliografía	69

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico-uterino es una neoplasia prevenible y tratable con costos relativamente bajos y con bajo riesgo cuando se cuenta con métodos de tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento apropiados.¹

La mortalidad es un indicador de efectividad de los esfuerzos realizados en el control del cáncer, y el estudio de su evolución temporal es muy relevante para valorar el impacto de las políticas públicas en el control del cáncer cérvico-uterino.^{2,3}

Una mujer muere por CCU cada 2 minutos en el mundo, el 80% de ellas en países en vías de desarrollo; se estima que en 2050 podrían llegar a diagnosticarse más de 1 millón de casos cada año.⁴

CAPÍTULO I: EPIDEMIOLOGÍA

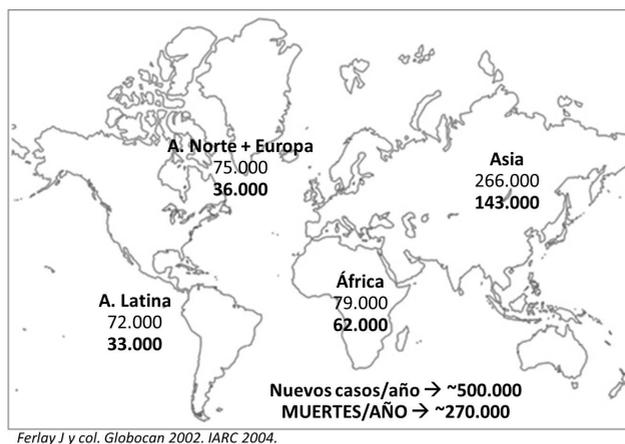


Figura 1: distribución mundial de nuevos casos y óbitos según IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004).

En pocos países de Latinoamérica y el Caribe hubo reducción significativa de la mortalidad por cáncer de cuello uterino. En este sentido según la Organización Panamericana de la Salud (período 1996–2001), las tasas de mortalidad estandarizadas por edad son altas en El Salvador, Nicaragua y Perú.⁵

En Venezuela alcanzó 14,1 por 100.000 mujeres en 2005 y fue la primera causa de muerte.⁶

Loria y cols, utilizando modelos de regresión confirmaron esta situación y concluyen que las tasas de mortalidad se mantuvieron estables entre 1990 y 2005. En Cuba, las conclusiones fueron similares y tampoco detectaron variaciones en la tendencia temporal de la mortalidad.⁷

En Chile, la incidencia en 2008 señalada por la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud fue de 1000 casos notificados como nuevos.⁸

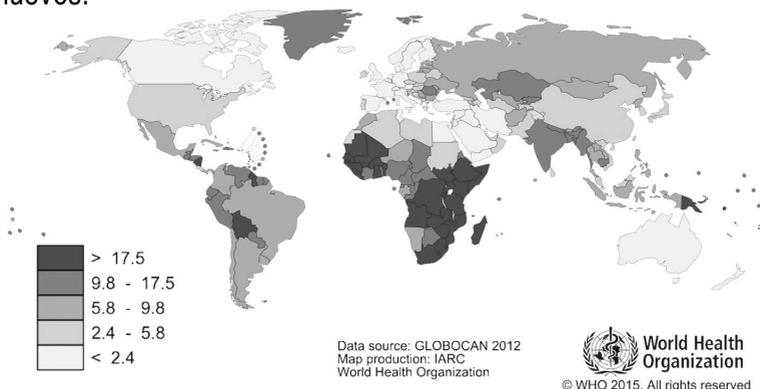


Figura 2: tasas de incidencia mundial según la OMS (2015).

En 2009, en Argentina no ha variado significativamente desde 1980 y fue de 7,5 por 100.000.⁹

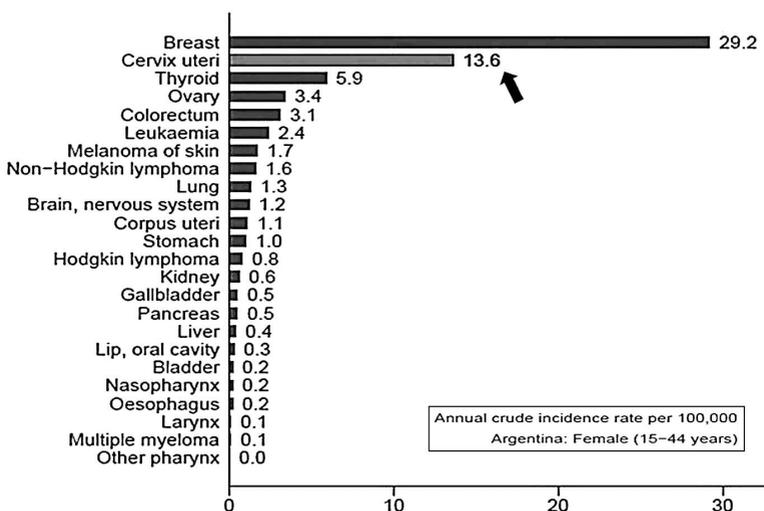


Figura 3: tasa de cáncer de cuello uterino en mujeres argentina de 15 a 44 años (Globocan 2008).

Cada año se diagnostican alrededor de 4.000 casos nuevos de cáncer de cuello de útero y mueren aproximadamente 1.800 mujeres a causa de la enfermedad. El 82% de las muertes ocurre en mujeres mayores de 40 años.

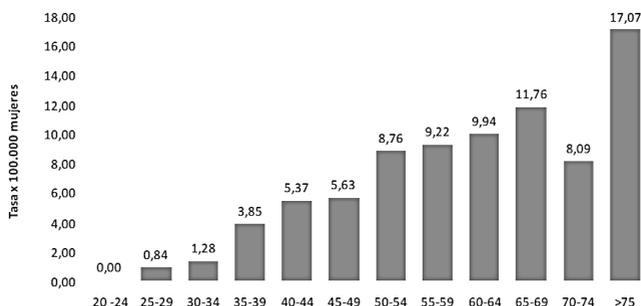


Figura 4: Argentina. Tasa de mortalidad por cáncer cervicouterino, por grupo de edad (x100.000). Fuente: Elaboración propia en base datos proporcionados por la DEIS – MSAL (2009)

La experiencia de los países desarrollados indica que es posible prevenir hasta en un 80% la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero a través de programas organizados de prevención.^{10,11,12}

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Diferentes estudios han comprobado que la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH) es causa necesaria para el desarrollo del cáncer cervicouterino.¹³ Se ha demostrado una asociación de más del 99% entre el VPH y el cáncer de cuello de útero.¹⁴

La infección por VPH es muy común en mujeres sexualmente activas, afecta entre el 50% y el 80% de las mujeres al menos una vez en su vida. A esta asociación de VPH y lesiones precursoras

y cáncer se le suman, en la mayoría de los casos, antecedentes de promiscuidad sexual y una historia positiva para enfermedades venéreas, tabaquismo, anticonceptivos hormonales, inmunodepresión, etc.¹⁵ La principal vía de infección demostrada es la transmisión sexual. Actualmente se han identificado más de 100 tipos de VPH, de los cuales 40 afectan el tracto anogenital femenino y masculino. De estos 40, alrededor de 15 son considerados de alto riesgo oncogénico; entre ellos, los más comunes son los VPH 16 y 18, responsables de aproximadamente el 73% de los casos de cáncer. Es bastante frecuente que el VPH provoque alteraciones citohistológicas de diferentes grado después de algunos meses o años de ocurrido el contagio ya que no está determinado el tiempo de incubación.¹⁶ Los VPH que infectan el tracto anogenital han sido subdivididos en tres grupos en base a su potencial oncogénico:

TIPO DE VPH SEGÚN RIESGO ONCOGÉNICO.

Grupo	Tipo de HPV
16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59	Grupo de alto riesgo
26-53-66-68-73-82	Probable grupo de alto riesgo
6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-81	Grupo de bajo riesgo

Tomado de: Muñoz, et al. 2006

Los VPH de bajo riesgo son los responsables de las lesiones benignas (condilomas y neoplasias intraepiteliales de bajo grado), con mínimo riesgo de progresión maligna considerada entre el 10% y el 12%. Los VPH de alto riesgo se pueden encontrar en

lesiones benignas y de bajo grado, pero originan las lesiones premalignas o de alto grado. La infección por VPH, aún con tipos de alto riesgo, es muy frecuente en la población joven sexualmente activa.

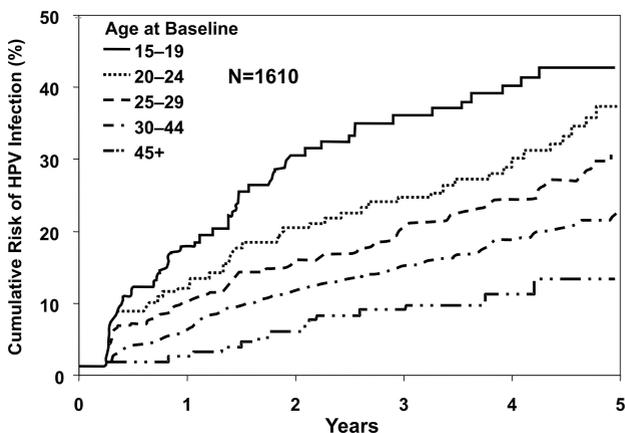


Figura 5: riesgo acumulado de infección por VPH según grupo etario. Tomado de: Muñoz N, Méndez F, Posso H, et al. *J Infect Dis.* 2004; 190:2077–2087.

En ellas se estima hasta un 50% de positividad para ADN de VPH. En la mayoría de los casos se trata de infecciones transitorias, autolimitadas y sin consecuencias oncopatogénicas con alta tasa de regresión espontánea.

Esto sucede cuando los mecanismos de defensa del organismo erradican el virus. Se estima que aproximadamente el 5% de las mujeres infectadas con VPH de alto riesgo contraen infecciones persistentes.¹⁷

Las lesiones de alto grado, son menos comunes y pueden surgir tanto por una progresión de las displasias de bajo grado, o directamente de la infección persistente por VPH. Algunas de estas lesiones de alto grado progresan a carcinoma invasor, y otras pueden regresar, especialmente si se trata de mujeres jóvenes.¹⁴

El tiempo de evolución de una displasia hacia un carcinoma de cuello uterino es de entre 10 y 20 años, lo que hace que el cáncer cérvico-uterino sea una enfermedad relativamente fácil de prevenir, y es la razón fundamental del tamizaje.¹⁸

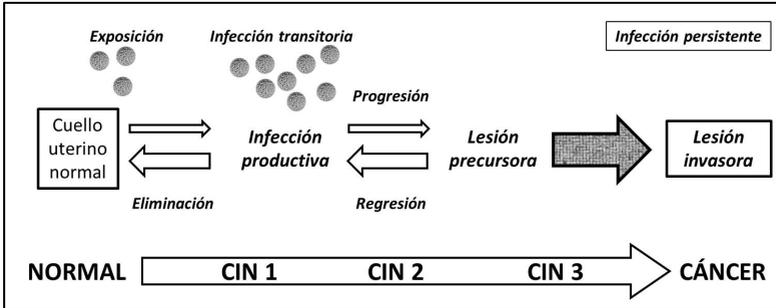


Figura 6: Historia natural de las anomalías preclínicas del cuello uterino. Modificado de International Agency for Research on Cancer (IARC) 2005.

En esta evolución describimos cuatro etapas: infección, persistencia o clearance, desarrollo de una lesión precursora y cáncer invasor. Actualmente, se consideran dos nuevos conceptos: enfermedad replicante e infección transformante. Esto cambia, de alguna manera, el paradigma introducido por Richard en los años '70 y utilizado hasta la fecha, que representado por un continuo biológico escalonado mostraba cambios citohistológicos entre CIN 1, 2 y 3. Esquematación del modelo de carcinogénesis^{19,20}:



Dichos conceptos se relacionan con la presencia de virus de bajo riesgo o de alto riesgo (transformante) según el diagnóstico histopatológico a través del p16.

CIN 3, verdadera lesión precancerosa que al momento del diagnóstico tiene antecedentes de CIN 1 o 2 o no.

La infección persistente por VPH oncogénico se asocia en el 99,7% a los cánceres invasores de cuello uterino.

CAPÍTULO II: EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

Recordemos que es la parte del útero que penetra en la vagina y que muestra el examen especular. En su superficie, se observa el orificio externo del útero, rodeado por epitelio plano de color rosado, en la mujer nulípara y que después del parto se denomina labio anterior y posterior. El cérvix o cuello uterino está subdividido en una porción supravaginal (2/3) y una porción intravaginal, la portio (1/3). La porción vaginal se acorta y aplanan en la vejez. La mucosa exocervical está constituida por epitelio pavimentoso pluriestratificado que se continúa con los fornices vaginales y que tienen igual derivación histogenética.

El examen histoquímico muestra un progresivo acumulo de glucógeno citoplasmático en el curso de la maduración celular. La mucosa endocervical está constituida por una capa epitelial cilíndrica mucípara. Ambos epitelios recubren y tienen como sostén una espesa capa de tejido fibromuscular, que en la porción extravaginal está rodeada por tejido conectivo laxo del parametrio y del tabique cérvico-vesical y posteriormente por la serosa peritoneal. La porción intravaginal solo tiene revestimiento de la mucosa exocervical. Después del nacimiento comienza, a partir de la tercera semana, una brusca involución, pasando de 42 mm a 25 mm de largo con una pérdida de aproximadamente el 59,52%, estas dimensiones con escasas modificaciones, se mantienen hasta el octavo año.²¹⁻²⁴

En las primeras dos semanas pos-nacimiento también el

epitelio sufre una discreta modificación perdiendo la característica de pseudopluriestratificado y en un proceso metaplásico reduce la altura. También el epitelio pavimentoso se reduce en altura y aparece más colorido por el glucógeno. Las células del estroma se transforman en fibrocitos, reducen el volumen y adquieren la característica fusiforme del adulto.

Entre el tiempo post natal a la premenarca el útero prosigue lentamente su evolución. Al sexto año de vida tiene una longitud que varía entre 2 a 4 cm según distintos autores y la proporción cuello-cuerpo que era de 3:5 al nacimiento, ahora es 1:1 y a los 13 años todo el útero mide 5 cm. Cuando comienza la secreción secreción de la premenarca, se activa notablemente toda la estructura cervical que sufre una discreta hiperplasia y se reactiva el proceso de metaplasia.²⁵⁻²⁸

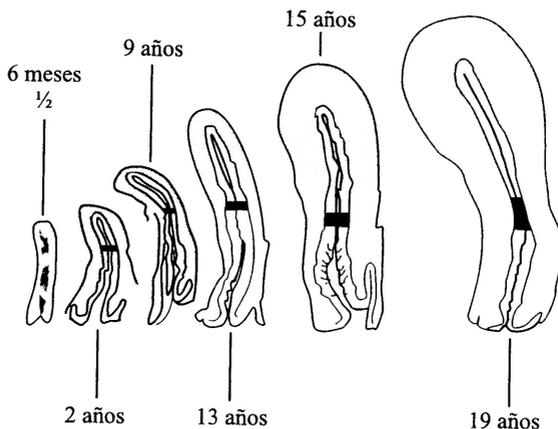


Figura 7: Modificaciones fisiológicas de forma y volumen del útero en el curso de la vida de la mujer. La **banda negra** señala el istmo uterino. (Según Dickinson).

UNIÓN ESCAMOCOLUMNAR (UEC)

Es variable la opinión referida a la altura del cuello uterino donde se encuentra la UEC. Según Pixley en la mayoría de los casos, con edad gestacional antes de las 30 semanas la U.E.C. está en el interior del conducto cervical (por dentro del orificio cervical externo) o sea que el epitelio mucíparo no aparece en vagina. Esta situación no se encuentra siempre en el nacimiento (solo en el 30%); en el resto de los casos aproximadamente en las últimas 10 semanas, se produce un desplazamiento de la mucosa endocervical hacia abajo, probablemente como consecuencia de la gran hipertrofia cervical.^{30,31}

Hay diferentes teorías por las cuales se produce esta ectopia congénita, se atribuye a un proceso de yuxtaposición, ontogenética, mecánica, etc.^{31,32}

Según diferentes autores la ectopia congénita varía de un 14% a 70%. La dinámica del cuello en el período premenárquico no está clara y se considera no conocida ya que los datos son muy controvertidos, Song ha encontrado ectopia sólo en 3/98 úteros de niñas menores de 13 años . Pixley sostiene que la condición del nacimiento no modifica la altura de la U.E.C. Vades-Dapena, afirma que solo se encuentra ectopia congénita en un 5-10%.³¹

Hamperll²¹ afirma que el cuello en la infancia está revestido solo por epitelio plano y algunos colposcopistas, entre ellos Sings^{33,34}, sostienen que entre los 14 y 21 años el exocérvis está totalmente revestido por epitelio pavimentoso solo en el 5% de las vírgenes y entre el 8% y el 23% de las que tienen relaciones sexuales. En esta población la ectopia está constituida solo por

epitelio cilíndrico en el 10% de los casos y con zona de transformación en los demás.

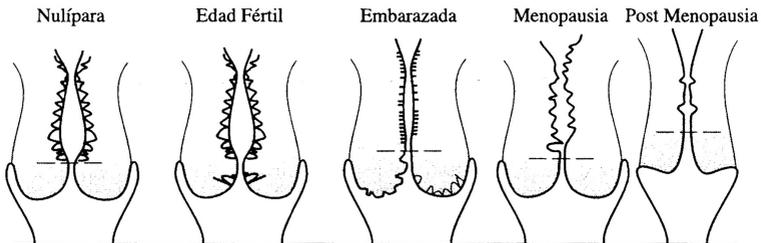


Figura 8: Mucosa endocervical en las distintas etapas de la mujer, (sin que se modifique la longitud de la misma) según Hamperll.

LÍMITE ENTRE EXO Y ENDOCÉRVIX

Fluhman (en 1963) distingue 2 posibilidades^{33,34}:

A- Límite lineal: en niñas y jóvenes vírgenes una simple línea separa el epitelio plano estratificado del cilíndrico. En los cortes histológicos se observa que la capa de células cilíndricas se sigue sin solución de continuidad con la capa germinativa del epitelio pavimentoso. Este límite es siempre bien manifiesto debido al grosor tan distinto de ambos epitelios.

B- Límite transicional: en la mayoría de las mujeres adultas entre los dos epitelios maduros existe una zona de transición ocupada por epitelio metaplásico inmaduro.

Según Hamperll y cols.^{33,34} la longitud de la mucosa endocervical (orificio histológico) termina con la última glándula

que permanece constante en la vida de la mujer. Por lo tanto, la eversión de la posmenarca se acompaña de un descenso del orificio histológico, mientras que la retracción de la postmenopausia se acompaña de un ascenso del mismo.

Entre los 21 y 24 años, en nulíparas pero sexualmente activas, hay una retracción de la mucosa endocervical y en particular de la zona de transformación de un 23% al 24% y una retracción parcial en el 42% al 49%. En la edad fértil otro fenómeno importante que modifica el aspecto del epitelio sobre la ectopia, es la metaplasia que muestra la dinámica de la unión escamo-columnar.

La metaplasia en evolución se observa alrededor del 60% más que en la premenarca.

Recordemos que en el embarazo, la altura del epitelio pasa de 1,2 a 3,5 mm (fuera del embarazo) a 3 a 6 mm en el tercer trimestre y que la morfología epitelial toma un aspecto de "nido de ave"^{(De Palo)^{30,31}}, por la presencia de papilas.

También se observa un marcado aumento de la secreción y viscosidad del moco cervical. La presencia de focos aislados o generalizados de decíduosis son frecuentes.

En la primípara aparecen nuevas áreas de metaplasia al término del primer trimestre, que evolucionan rápidamente durante el segundo trimestre, a veces recubiertos por una delgada capa de epitelio plano y que persisten en el curso del tercer trimestre.

La frecuencia de la metaplasia es del 67% en la multípara y del 92% en la primípara, ya que es muy probable que el área de metaplasia, se forma sobre todo en el curso de la primera gestación.³⁵⁻³⁷

La mayoría de los autores sostienen que el parto produce lesiones específicas sobre el epitelio, pero que la mayor parte se reparan entre las 6 y las 8 semanas posterior al mismo.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA PARA EL ESTUDIO DEL CUELLO UTERINO

PRUEBA DE PAPANICOLAOU: TOMA DE LA MUESTRA

Según Curiel Valdez, el PAP es una de las pruebas que más se realizan con el propósito de detectar tempranamente el cáncer cervical, su sensibilidad y especificidad no es lo que se quisiera porque puede haber un 40% de falla en la detección de una lesión premaligna o cáncer.³⁸ El procedimiento tiene cuatro fases:

1. Toma de la muestra, incluidas las condiciones previas de la paciente.
2. Interpretación citológica y reporte del resultado.
3. Oportunidad de la entrega de resultados (al profesional) e informe al paciente.
4. Seguimiento posterior.

La fase menos atendida es la obtención de la muestra, ésta tomada adecuadamente es la que asegura el resultado final en el reporte.

Es imprescindible recordar que el propósito del estudio es contar con cantidad suficiente de células de la zona de transformación y unión escamocolumnar. Dado que son las regiones más vulnerables debido a que su epitelio es más delgado y carece de células inmunocompetentes.

Siguiendo las pautas establecidas por la OMS (2006) se recomienda el siguiente protocolo para el seguimiento de las mujeres con resultado de citología anormal:

RESULTADO DE LA CITOLOGÍA ACCIÓN A REALIZAR

Insatisfactorio	Repetir citología lo antes posible.
Negativo	Repetir citología según norma nacional (frecuencia 1-1-3).
ASC-US	Repetir citología en 6 meses o un año.
ASC-H	Derivar para colposcopia y biopsia, y tratamiento si fuera necesario.
L-SIL	Repetir citología en 6 meses o un año.
H-SIL	Derivar para colposcopia y biopsia, y tratamiento si fuera necesario.
AGC o células malignas o AIS endocervical	Derivar al hospital para mayor investigación y tratamiento.

Debe asegurarse el traslado de las mujeres con lesiones que requieren tratamiento a los centros especializados donde se realizan dichas prácticas. Fuente: OMS 2006.

SISTEMA BETHESDA 2001 (RESUMIDO)

ADECUACIÓN A LA MUESTRA

- Satisfactoria para la evaluación
- No satisfactoria para la evaluación
 - o Muestra rechazada
 - o Muestra analizada pero insatisfactoria

CATEGORIZACIÓN GENERAL

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
- Anormalidad celular epitelial
- Otro

INTERPRETACIÓN / RESULTADO

- Negativo para lesión intraepitelial o malignidad
 - o Microorganismos: Tricomonas, Cándida, cambios en la flora sugestivos de vaginosis, Actinomyces, imágenes celulares propias de infección por herpes simple. Otros hallazgos no-neoplásicos: cambios reactivos por inflamación, radiación o DIU, atrofia.
- Anormalidades celulares epiteliales
 - o Células escamosas
 - Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US) no se puede excluir lesión alto grado (ASC-H)
 - Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL)

- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)
- Carcinoma de células escamosas
- o Células glandulares
 - Células glandulares atípicas (especificar endometriales, endocervicales o no especificadas)
 - Células glandulares atípicas probablemente neoplásicas
 - Adenocarcinoma endocervical in situ
 - Adenocarcinoma
- o Otras
- o Células endometriales en mujeres de 40 o más años.

Fuente: OMS 2006, IARC 2005

COLPOSCOPIA

¿QUÉ ES LA COLPOSCOPIA?

Es un examen que sirve para localizar las lesiones detectadas previamente con el citología, para ser biopsiadas y diagnosticadas definitivamente, por medio de un aparato óptico que permite observar el cuello uterino de una distancia entre 20 cm y 30 cm y con un aumento que va de 5X a 40X (según las características del equipo).

El aumento permite reconocer algunas alteraciones estructurales del epitelio, no visibles a simple vista y observar nítidamente la arquitectura del sistema vascular superficial.

Complementariamente al examen visual se utiliza la aplicación de una solución de ácido acético al 5% (colposcopia prolongada) que permite una mejor diferenciación de la mucosa

exocervical de la endocervical.

Como el epitelio superficial endocervical contiene mucina, que coagula por acción del ácido acético y toma un color blanco opaco, lo distingue claramente de la mucosa exocervical revestido de epitelio pavimentoso, cuyo color permanece invariable.

A continuación se realiza el test de Schiller, que aplica solución yodo - iodurada o solución de Lugol o tintura de yodo con una torunda de algodón impregnada. Dado que el epitelio exocervical normal contiene glucógeno fija al yodo tomando una coloración marrón caoba (oscuro, negruzco, madera de caoba, marrón oscuro).

Esta coloración no aparece en muchas condiciones patológicas, en las cuales falta el glucógeno del epitelio superficial. El epitelio endocervical no se colorea o tiñe.

Fórmula de Lugol: Yodo metaloide 1 gr, Yoduro de potasio 2 gr, Solución fisiológica 100 mL.

ÚLTIMA CLASIFICACIÓN COLPOSCÓPICA IFCPC 2011

TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO DE IFCPC 2011 ¹			
EVALUACION GENERAL		<ul style="list-style-type: none"> Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. Tipos de zona de transformación 1,2,3	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS NORMALES		Epitelio escamoso original: <ul style="list-style-type: none"> Maduro Atrófico Epitelio columnar <ul style="list-style-type: none"> Ectopia Epitelio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> Quistes de Naboth Aberturas glandulares y/o criptas glandulares Deciduosis en el embarazo	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblancodelgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblancodenso, Aparición rápida de epitelio acetoblancodelgado. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobrelevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
SOSPECHA DE INVASION		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
HALLAZGOS VARIOS		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalia congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO – APÉNDICE DE IFCPC 2011 ¹	
Tipos de tratamiento de escisión	Tipo de escisión 1,2,3
Medidas de la muestra de escisión	Largo – distancia del margen distal/externo al margen proximal/interno Grosor – distancia del margen estromal a la superficie de la muestra extirpada Circunferencia (Opcional)- el perímetro de la muestra extirpada.

TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA/CLÍNICA DE LA VAGINA DE IFPCP 2011 ¹		
Evaluación general	Adecuada/inadecuada a causa de (por ej.: inflamación, sangrado, cicatriz) Zona de transformación	
Hallazgos colposcópicos normales	Epitelio escamoso: <ul style="list-style-type: none"> • Maduro • Atrófico 	
Hallazgos colposcópicos anormales	Principios generales	Tercio superior/dos tercios inferiores, Anterior/posterior/lateral (derecho o izquierdo)
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado Puntillado fino Mosaico fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso, Puntillado grueso Mosaico grueso
	Sospecha de invasión	Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular
	No específico	Epitelio columnar (adenosis) Teñido de la lesión con solución de Lugol (Test de Schiller): Positivo/negativo, Leucoplasia
Hallazgos varios	Erosión (traumática), condiloma, pólipo, quiste, endometriosis, inflamación, estenosis vaginal, Zona de transformación congénita,	

IMÁGENES COLPOSCÓPICAS DE EJEMPLO

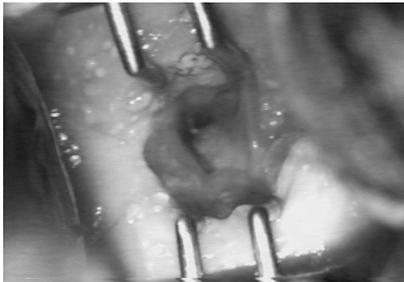


Figura 9: estudio del conducto cervical para descartar patología glandular

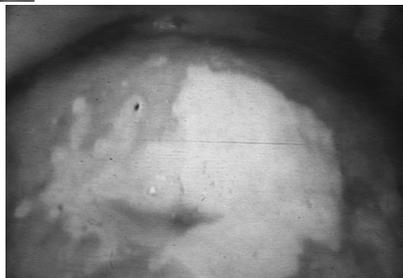


Figura 10: leucoplasia extensa que compromete los cuatro cuadrantes.

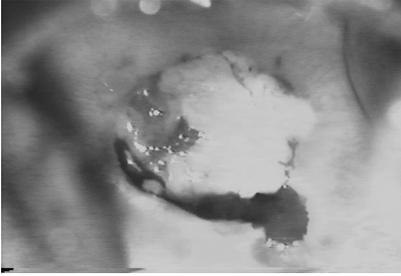


Figura 11: Lesión glandular recurrente post tratamiento (control a 8 meses)

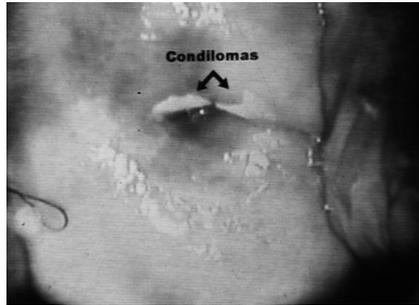


Figura 12: Lesiones condilomatosas

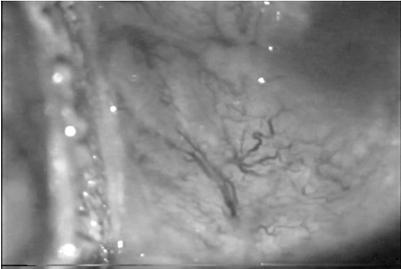


Figura 13: Alteraciones vasculares

ANATOMÍA PATOLÓGICA

¿QUÉ ES LA BIOPSIA?

Es un procedimiento mediante el cual, con una pinza de tipo sacabocado se extrae una pequeña muestra de tejido para ser analizada y confirmar el diagnóstico citológico.

La confirmación de cualquier sospecha colposcópica debe ser corroborada con el examen histológico. Para ello utilizamos

una biopsia guiada o dirigida bajo visión colposcópica.

La toma de muestra puede realizarse sin anestesia y en la mayoría de los casos es bien tolerada.

Muestras grandes pueden producir hemorragias (debe ser bien seleccionada, la zona a biopsiar mediante el colposcopio). Existen varios tipos de pinzas de biopsia pero se prefieren aquellas que toman muestras pequeñas con cortes netos del tejido. Si el instrumento no es adecuado podemos tomar la muestra equivocada ya que el epitelio se desliza a la presión de la toma. Si son necesarias más de una muestra se puede indicar el cuadrante o la hora donde se realizó la misma.

Una vez realizada la biopsia, se debe controlar la hemostasia, que habitualmente cede en forma espontánea en corto tiempo, si es necesario se puede utilizar el percloruro férrico (en escamas brillantes, rojas, solubles, hemostático y coagulante que tiene el inconveniente de producir escaras) con toques suaves y breves sobre la herida.

La toma de muestra durante el embarazo, merece una mención especial, debe hacerse sin temor, pero en el 2º y 3º trimestre el sangrado puede ser más abundante, no se aconseja dejar mechugas intravaginales por tiempo prolongado, ya que puede estimular las contracciones uterinas.

Se debe elegir una pinza pequeña y realizar la hemostasia en el acto operatorio.

La colposcopia y la biopsia deben realizarse en establecimientos de salud que cuenten con personal debidamente capacitado para la realización de esta práctica.

SISTEMA BETHESDA E INFORME DEL PATÓLOGO

Este sistema fue creado para el informe de los extendidos citológicos y paulatinamente fue utilizado e incorporado por los patólogos para el informe de los diagnósticos histológicos. Con el paso del tiempo reemplazó al informe clásicamente aceptado por la OMS de displasia/CIS/CIN. Definitivamente la aplicación del sistema binario (L-SIL y H-SIL) se impuso en su aplicación rutinaria y fue adaptada rápidamente por los ginecólogos clínicos que aplicaban la conducta de control para bajo grado y tratamiento en alto grado. A partir del año 2000 se plantea un segundo problema, de las tres entidades (CIN I, II y III) la menos reproducible para los patólogos es el CIN II, porque un alto porcentaje de estas lesiones involuciona y pocas progresan. Aquí se propone una conducta conservadora en adolescentes y jóvenes.

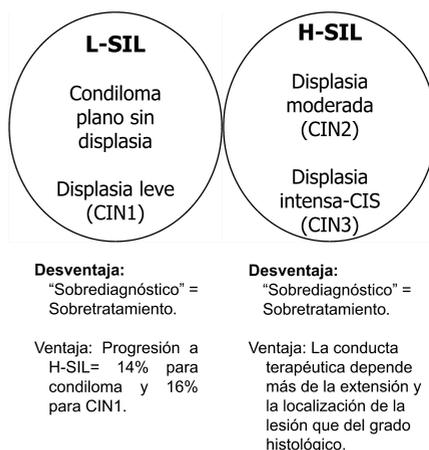


Figura 14: ventajas y desventajas de la clasificación binaria.

El Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical desarrollan el proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) el cual propone una nomenclatura histopatológicas para lesiones escamosas del tracto anogenital VPH relacionadas, trata en sí mismo de recomen-

dar la utilización del sistema binario teniendo en cuenta el tipo de infección transitoria, persistente o transformante de alto valor para decidir una conducta terapéutica.

A partir de la necesidad de interpretar un probable comportamiento biológico de las lesiones de CIN II si involucionan o progresan y definir la conducta terapéutica se incorpora la utilización de los biomarcadores. La proteína 16 (p16) cuando está presente indica virus de alto riesgo y lesión de alto grado.

CIFRAS DE PROGRESIÓN Y REGRESIÓN^{39,40}

- CIN 3: 32% regresa; 56% persiste; 14% progresa
- CIN 2: 43% regresa; 35% persiste; 22% progresa

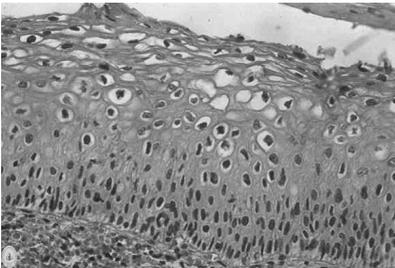


Figura 15: L-SIL: alteraciones celulares producidas por papilomavirus.

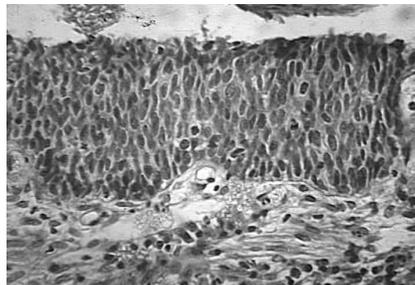


Figura 16: H-SIL: alteración de la polaridad en todo el espesor del epitelio sin compromiso de la membrana basal.

*DIFICULTAD E INTERPRETACIÓN DIAGNÓSTICA*⁴¹

- Reproducibilidad:
 - Histología negativa 76,8%
 - CIN 1 49,3%
 - **CIN 2** **27,6%**
 - CIN 3 46,0%

USOS E INDICACIONES DE LOS BIOMARCADORES

RECOMENDACIONES LAST (MARCADORES DE PROGRESIÓN, LESIONES DE BAJO Y ALTO GRADO, EN CÁNCERES DE CUELLO UTERINO Y CANAL ANAL):

- No hay evidencia suficiente para reemplazar técnicas convencionales.
- Confirmar el diagnóstico de CIN 2:
 - Positivo = alto grado
 - Negativo = bajo grado
- Cuando hay diferencias de criterios.
- Citología de alto riesgo o tipificación positiva para VPH 16.
- Diferenciar “alto grado” de lesiones benignas (metaplasia, atrofia, etc.).

El objetivo es definir claramente el diagnóstico, es decir... cuáles son las lesiones pasibles a ser tratadas como “pre-cáncer” o... controladas como benignas.

CAPÍTULO IV: TRATAMIENTO

TRATAMIENTOS DISPONIBLES Y CONDUCTAS



Figura 17: Algoritmo actual de tratamiento sin biomarcadores (p16).

SIL bajo grado – Interrogantes

- ¿Cuáles persistirán?
- ¿Quién las controlará?
- ¿Quién hizo la interpretación citohistológica?
- Buen seguimiento
- Disponibilidad del test de HPV

MÉTODOS TERAPÉUTICOS (L-SIL):

Condiloma Plano: ácido tricloroacético al 80%

Criocirugía: electrofulguración / control y seguimiento

CIN 1:

- Resección de la zona de transformación (en casos seleccionados)
- Electrofulguración

Nuestra experiencia en L-SIL muestra que en el tratamiento escisional efectuado el 7,14% fueron de alto grado (CIN II y CIN III) (ver figura).

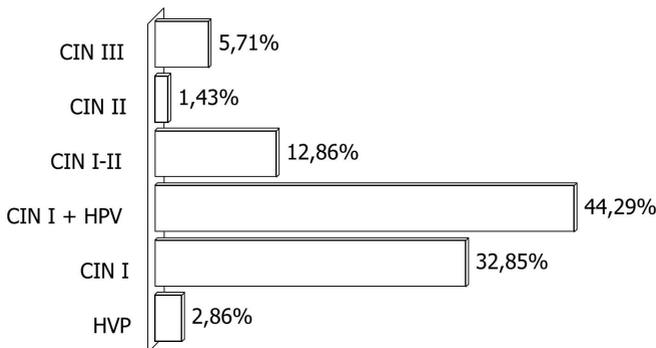


Figura 18: resultados del tratamiento escisional de pacientes L-SIL.

CIN 2: Criterios de elegibilidad para el seguimiento

- Edad de las mujeres jóvenes (¿30 años?).
- Riesgo de complicaciones de un futuro embarazo.
- Estado inmunológico.
- Tamaño de la lesión.
- Extensión al conducto.
- Posibilidad de seguimiento.
- Grado de responsabilidad después de la asesoría.

Por ello se recomienda tratar para CIN 1-2 según...

- Localización y extensión de la lesión.
- Progresión de la lesión al conducto cervical.
- Grupo de riesgo al que pertenece la paciente.
- Edad de la paciente.
- Tipo de HPV.
- Pacientes sin posibilidad de seguimiento.

Las opciones de tratamiento ambulatorio recomendadas son la crioterapia y la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP).

La crioterapia es el método más sencillo y económico de tratamiento de las lesiones de bajo grado, pero no provee material para los estudios histopatológicos y solo es aplicable a lesiones que comprometen en forma exclusiva el exocérvix. El tratamiento preferido es la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, del inglés loop electrosurgical excision procedure).

Para Campion y cols, la efectividad de ambos métodos es comparable⁴⁰.

El LEEP, con finos electrodos cerrados de alambre de tungsteno y la escisión electroquirúrgica cilíndrica con electrodos de aguja larga son las formas principales de tratamiento ablativo ambulatorio de las pacientes con CIN. Los electrodos cortantes son asas de acero inoxidable o alambre de tungsteno muy fino (0,2 mm) que permiten cortar en diferentes anchos, profundidades y configuraciones.

El calor generado por el arco eléctrico de alto voltaje formado entre el electrodo y el tejido permite al médico cortar tejido por

vaporización (a 100°C) o coagularlo por deshidratación (por encima de 100°C). Obtiene altas tasas de curación y escasas complicaciones.

La mayor preocupación al tratar CIN mediante técnicas ablativas es saber si el tratamiento conseguirá erradicar por completo la lesión, ya que la profundidad de la misma aumenta con el grado de CIN. Para tratar CIN 3 se requiere una profundidad de al menos 7 mm. La longitud total de la lesión es un factor que también debe considerarse. Dicha longitud es la suma de dos distancias, cada una medida desde un punto de referencia del orificio cervical externo: la distancia al borde proximal (en dirección al conducto, o dentro de él) y la distancia al borde distal (el más alejado del conducto) de la lesión. La longitud promedio es 7,5 mm (entre 2 y 22 mm); entre 85% y 90% de las lesiones son enteramente visibles por fuera de la zona de transformación. Menos del 5% de las pacientes presentan compromiso vaginal.⁴³⁻⁴⁵

INDICACIONES DE LEEP

Una vez confirmado el grado CIN por biopsia y si la lesión afecta el conducto cervical, debe objetivarse su límite distal o craneal; la máxima extensión (distal) considerada adecuada no debe superar los 10 mm; descartado el cáncer invasor, alteraciones glandulares y sin patologías concomitantes (EPI, cervicitis, úlceras, trastornos hemorrágicos, hipertensión arterial, entre otras); en las púerperas deben transcurrir al menos dos meses del último parto.

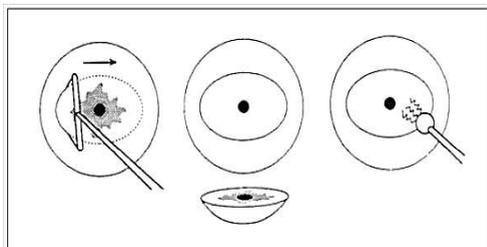


Figura 19: Esquema de tratamiento con asa LEEP de un solo paso en lesión ZT 1. Tomado de: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=13>

Generalmente, en la porción exocervical con una lesión que invade el conducto puede extirparse con un asa grande (20 x 14 mm), el conducto cervical puede extirparse con un asa más pequeña. Este tipo de escisión puede penetrar hasta 16 mm en el conducto cervical, y solo debe intentarse cuando sea absolutamente necesario. No debe practicarse LEEP si no puede verse el límite distal o craneal de la lesión, o si la parte distal de la lesión penetra más de 1 cm en el conducto.

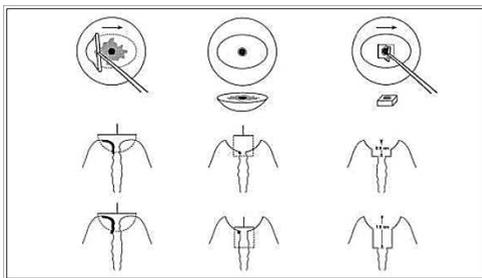


Figura 20: Esquema de tratamiento con asa LEEP de dos pasos en lesión ZT 2. Tomado de: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=13>

A las mujeres que presentan lesiones con penetración más profunda en el conducto o lesiones glandulares hay que practicarles conización con bisturí frío para estudiar adecuadamente el conducto cervical.



Figura 21: ejemplo de conización con bisturí.

Con independencia del método de tratamiento empleado, la paciente debe ser informada detalladamente acerca de lo que se hará. Se debe obtener el consentimiento informado antes de emprender el procedimiento.

SIL-ALTO GRADO

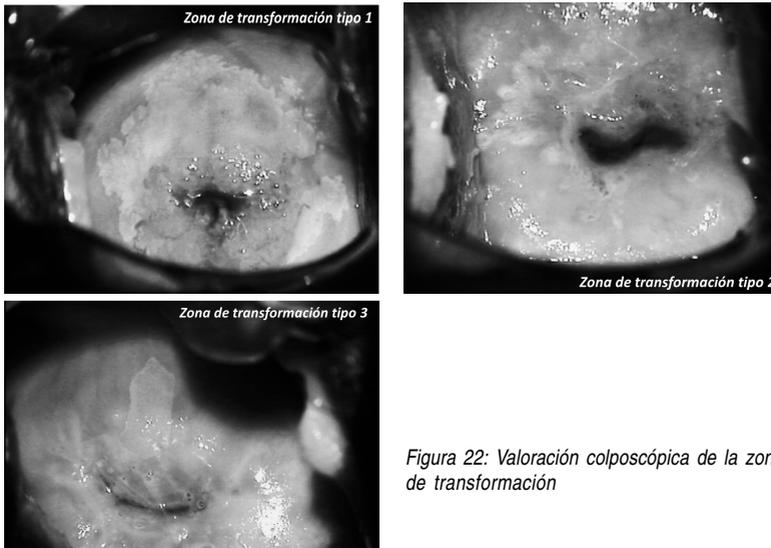


Figura 22: Valoración colposcópica de la zona de transformación

La IFCCP (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy) propone una clasificación para realizar tratamientos a medida, debido a ello las competencias necesarias del operador deben ser:

- Entrenamiento
- Capacitación
- Confirmación del hallazgo

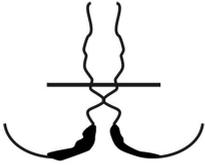
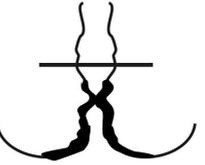
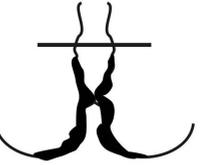
Tipo de escisión 1: Se extirpa la zona de transformación ectocervical completa, sin incluir el canal endocervical, con un grosor no mayor de 8 mm.	Tipo de escisión 2: Se extirpa la zona de transformación, resecaando el epitelio endocervical que se observa en la colposcopia.	Tipo de escisión 3: Se extirpa una cantidad más alta y ancha que en los otros tratamientos y una cantidad significativa de epitelio endocervical.
		
Zona de transformación tipo 1	Zona de transformación tipo 2	Zona de transformación tipo 3

Figura 23: Zonas de transformación y tipo de escisión. Modificado de: López C, Garello N, Rosato O, Panzeri A. Ginecología: del docente al Alumno. Capítulo 13. Ed. Autor. 2015. IFCCP: (International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy).

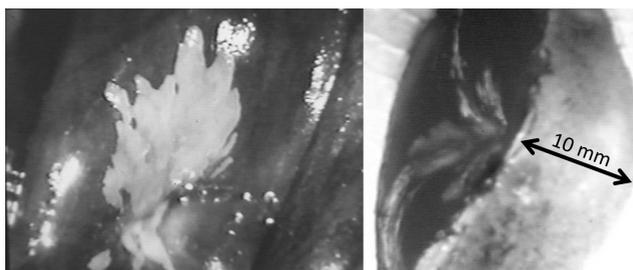


Figura 24: Caso de ZT3 y su tratamiento en pieza única.

NUEVO TEST DE VPH

El test de VPH es una tecnología de biología molecular que detecta la presencia de ADN de 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68) en las células del cuello del útero. Su efectividad para reducir la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello de útero ha sido comprobada científicamente⁴⁶, al igual que su sensibilidad de alrededor del 90%, superior a la del PAP^{47,48}. El test se ofrece a mujeres de 30 años⁴⁷ y más. No se recomienda tamizar a mujeres menores de esa edad, porque si bien la infección por VPH es muy común en este grupo, en su mayoría son infecciones de tipo transitorio que podrán remitir por sí solas⁴⁸.

La toma de la muestra del test de VPH es similar a la del PAP, no produce dolor y es muy sencilla. Se usa un colector con un cepillo diseñado para ese fin.

ACERCA DE LOS RESULTADOS DE LA PRUEBA DE VPH-CH2

Un resultado negativo significa que no se ha identificado ADN de VPH de alto riesgo. Se recomienda volver a realizar el test a los 3 años. La posibilidad de espaciar el intervalo de tamizaje está dada por el alto valor predictivo negativo de la prueba, que permite confiar en que un resultado negativo significa con un alto margen de seguridad, que la mujer no desarrollará en los próximos 5-7 años CIN 2/3. Un resultado positivo, indica la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico en la mujer. Frente a un resultado positivo de VPH, se utilizará la citología como método de

“*triage*”, es decir, para identificar aquellas mujeres con lesiones que necesitan ser diagnosticadas y tratadas. Si la citología es normal, se recomienda repetir la prueba del VPH a los 12 meses. Si la citología es anormal, se deberán realizar estudios diagnósticos y eventual tratamiento.

GUIAS DE MANEJO 2015

CITOLOGÍA ANORMAL Y LESIONES INTRAEPITELIALES CERVICALES
SOCIEDAD ARGENTINA DE PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR Y COLPOSCOPIA
SOCIEDAD DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE BUENOS AIRES
PRESIDENTES: ALEJANDRA MACIEL Y ROBERTO CASTAÑO
COMITÉ EJECUTIVO: LAURA FLEIDER, ALEJANDRA MACIEL, FERNANDO MONGE, JUAN
CARLOS STARINGER, MARIANO TOZIANO, ANDREA VELAZCO
COMITÉ REVISOR: MYRIAM PERROTTA, JUANA ELIDA MAURO, BALTASAR LEMA

“Estas guías nunca deben sustituir el juicio clínico, dado que es imposible desarrollar guías de manejo que puedan aplicarse a todas las situaciones”.

INICIO DE TAMIZAJE

Se recomienda comenzar el tamizaje a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales (**B I**). Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que, de acuerdo al interrogatorio y los antecedentes, el médico lo considere apropiado (**C III**).

INTERVALOS DE TAMIZAJE

Hasta los 29 años inclusive

Citología anual. Luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, puede realizarse el tamizaje cada 3 años (**A I**). Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que el médico lo considere apropiado (**C III**).

No debe utilizarse el test de HPV en este grupo etario dada la alta frecuencia de infección por HPV (**A I**).

Desde los 30 hasta los 69 años

- Citología cada 3 años hasta los 69 años. Luego de dos citologías consecutivas anuales negativas, puede realizarse el tamizaje cada 3 años (A I). Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que el médico lo considere apropiado (C III).
- Test de HPV cada 3 años hasta los 65 años.
- Cotest (test de HPV + citología) cada 5 años hasta los 65 años.

A partir de los 70 años (recomendación A)

Se recomienda discontinuar el tamizaje excepto en aquellas pacientes que, de acuerdo a lo que surja del interrogatorio y la historia clínica, el médico lo considere. Se discontinúa el tamizaje en aquellas pacientes con al menos dos citologías sucesivas previas negativas en los dos últimos años, sin historia de H-SIL o de lesiones glandulares en los últimos 20 años.

MODALIDADES DE TAMIZAJE

1. Sólo citología
2. Citología y evaluación colposcópica* en el mismo momento
3. Sólo con test de HPV
4. Cotest: test de HPV + citología

* La evaluación colposcópica incluye todo el estudio del TGI: cuello, vagina, vulva, perineo y periano.

NOMENCLATURA CITOLÓGICA

Cambios menores

- ASC-US
- L-SIL

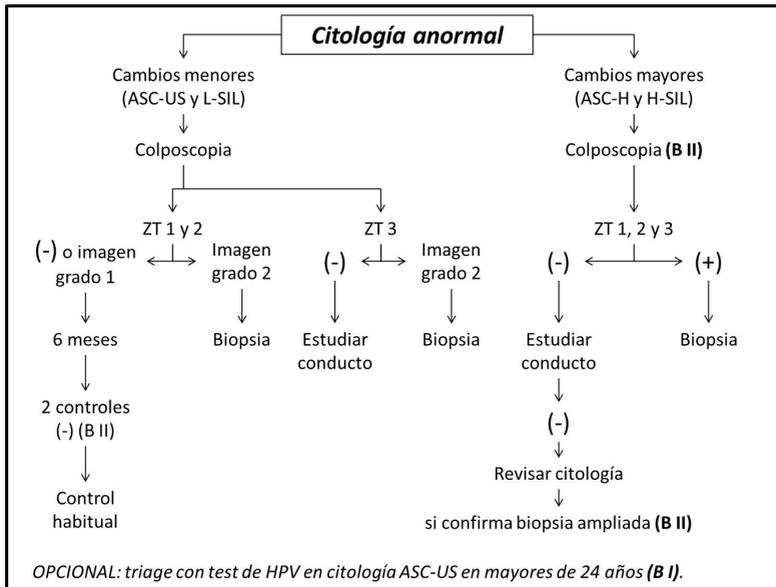
Cambios mayores

- ASC-H
- H-SIL
- AGC

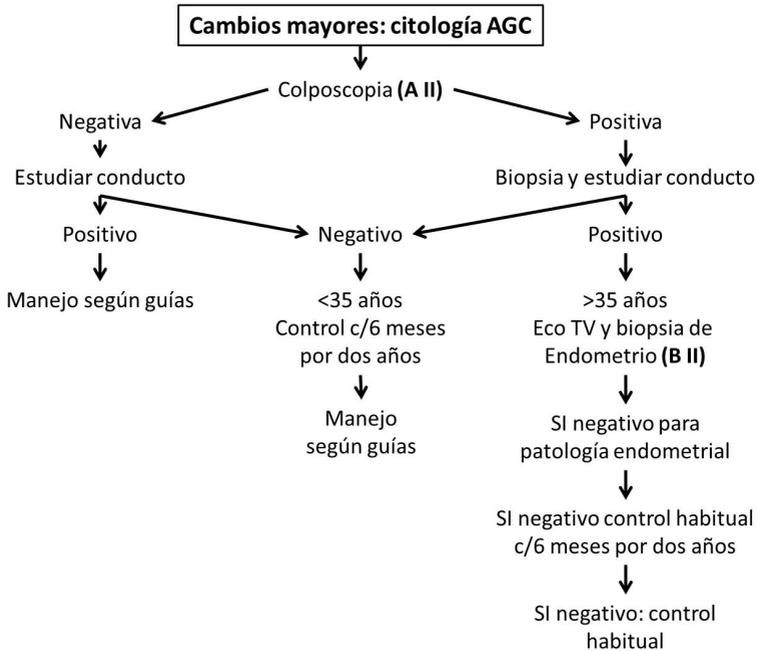
NOMENCLATURA COLPOSCOPICA

- Colposcopia negativa
- Grado 1: sospecha de lesión de bajo grado de malignidad
- Grado 2: sospecha de lesión de alto grado de malignidad
- Sospecha de invasión

TAMIZAJE SÓLO CON CITOLOGÍA



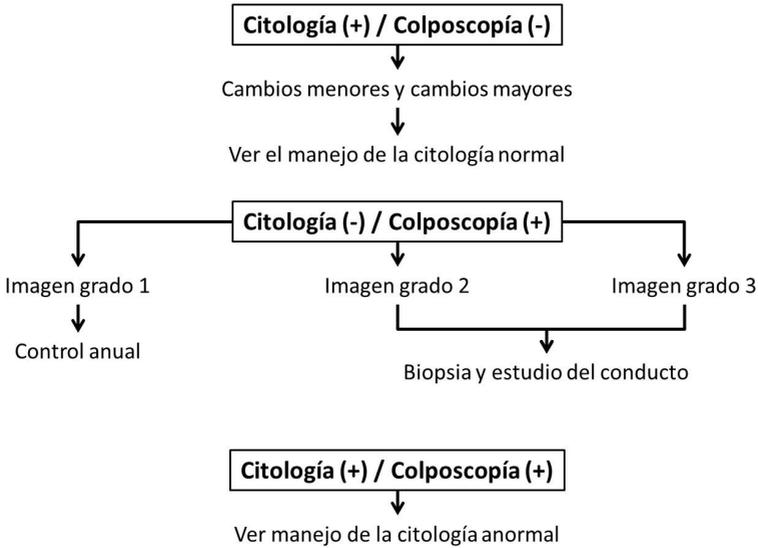
En el caso de citologías con cambios mínimos (ASC-US y L-SIL), ante colposcopia negativa, tener en cuenta la disminución del trofismo y/o presencia de procesos inflamatorios, que en ocasiones es necesario corregir previo a la reevaluación.



ESTUDIO DEL CONDUCTO ENDOCERVICAL

- Nuevo cepillado (para citología)
- Legrado endocervical (para histología)
- Colocar el cepillo obtenido en formol (para sumar material a las muestras anteriores)

TAMIZAJE CON CITOLOGÍA Y EVALUACIÓN COLPOSCÓPICA EN EL MISMO MOMENTO*



* Modalidad no validada clínicamente.

TAMIZAJE SÓLO CON TEST DE HPV

Se efectúa a partir de los 30 años.

- Si el test es negativo, se repite cada 3 años.
- Si el test es positivo, se realiza posteriormente citología y eventualmente colposcopia.

TAMIZAJE CON COTEST

Se realiza a partir de los 30 años. Conducta de acuerdo al resultado.

- a. Ambos estudios negativos: control cada 5 años.
- b. Test positivo y citología negativa: cotest al año (**B II**)
- c. Test negativo y citología positiva: revisar la citología.
 - Cambios menores: repetir en un año.
 - Cambios mayores: realizar colposcopia y evaluar conducto.
- d. Ambos estudios positivos: colposcopia

LESIONES INTRAEPITELIALES

Definiciones

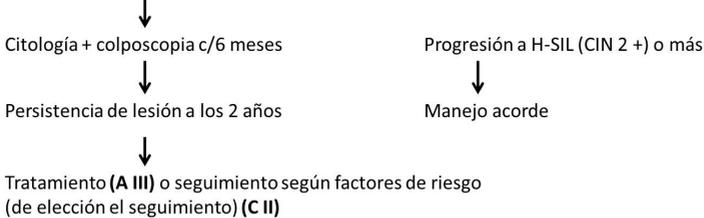
- Bajo grado (L-SIL): Condiloma viral plano y CIN 1
- Alto grado (H-SIL): CIN 2 y CIN 3
- Lesiones Glandulares: AdenoCIS

Factores de riesgo

- Falta de adherencia al seguimiento
- Tabaquismo
- Compromiso inmunológico: transplantadas, HIV +, corticoterapia, etc.
- Antecedentes de tratamientos de H-SIL en el tracto genital inferior

MANEJO DE MUJERES CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE L-SIL (CVP Y CIN 1) CON CORRELACIÓN CITO-COLPO-HISTOLÓGICA

1) Seguimiento sin tratamiento por 2 años



2) Tratamiento en paciente de alto riesgo: según criterio y evaluación del médico tratante.

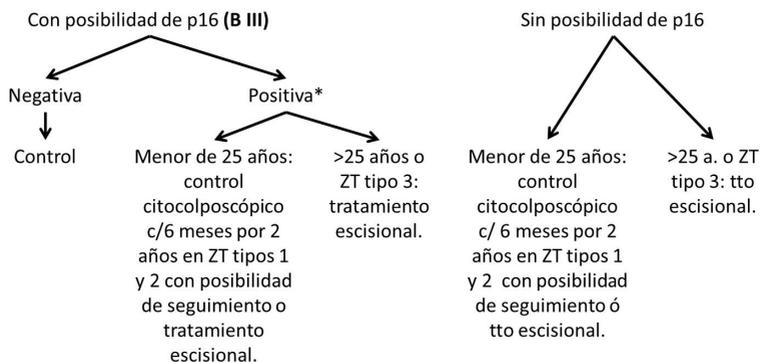
NOTA: la recidiva de L-SIL no implica la necesidad de tratamiento.

MANEJO DE MUJERES CON DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE L-SIL (CVP Y CIN 1) SIN CORRELACIÓN CITO-COLPO-HISTOLÓGICA (CON SOSPECHA COLPOSCÓPICA DE MAYOR PATOLOGÍA Y/O CITOLOGÍA CON CAMBIOS MAYORES)

Se aceptan dos opciones:

1. Revisión de todos los hallazgos (E II)
 - a. Cambios en el diagnóstico: manejo acorde al cambio
 - b. Sin cambios en el diagnóstico: procedimiento diagnóstico escisional
2. Procedimiento diagnóstico escisional, especialmente en:
 - colposcopia con zona de transformación tipo 3
 - estudio del conducto positivo para SIL

MANEJO DE MUJERES CON H-SIL (CIN 2)



* Hay poca evidencia hasta el momento del manejo conservador del CIN 2 con p16 positiva

MANEJO DE MUJERES CON H-SIL (CIN 3)

Tratamiento escisional acorde a la zona de transformación 1, 2 o 3 (A II).

MANEJO DE LAS LESIONES INTRAEPITELIALES DURANTE EL EMBARAZO

L-SIL:

Evaluación citológica con eventual biopsia a las 6 – 8 semanas post parto.

H-SIL:

- Control citológico cada 12 semanas y eventual biopsia ante sospecha de progresión (A I).
- Reevaluación en el postparto

ADENOCARCINOMA IN SITU DE CUELLO UTERINO

El diagnóstico se realiza por medio de la conización cervical.

El tratamiento de elección es la histerectomía en pacientes con paridad cumplida (**B III**) En pacientes con deseos de fertilidad se acepta la conización cervical (**A II**), si los márgenes son negativos.

SEGUIMIENTO DEL H-SIL POSTRATAMIENTO

1. Por al menos 20 años.
2. Citología y colposcopia cada 6 meses durante 2 años y luego seguimiento anual.
3. Cotest (test de HPV + citología): realizar entre los 6 y 12 meses.
 - a. Cotest negativo: control anual; luego de 2 cotest negativos repetir cotest a los 3 años y si es negativo, cada 5 años.
 - b. Cotest positivo*:
 - i. Si una o ambas pruebas son positivas: examen colposcópico y eventual biopsia.
 - ii. Test de HPV positivo con citología y colposcopia negativas: seguimiento citocolposcópico cada 6 meses.

* La positividad del test de HPV no implica por sí solo nuevo tratamiento.

PREVENCIÓN PRIMARIA: VACUNAS

Es conocido que la vacunación induce la formación de anticuerpos en el suero y que éstos trasudan al sitio de infección, en otras palabras, mayores niveles de anticuerpos en el suero significan mayores niveles de anticuerpos en el sitio de infección. Los anticuerpos neutralizan al virus e impiden su entrada a las células.⁴⁹⁻⁵⁵

La OMS informa sobre vacunas contra el virus del papiloma humano y se centra principalmente en la prevención del cáncer cérvico-uterino, pero también toma en consideración el amplio espectro de cánceres y otras enfermedades que pueden prevenirse mediante la vacunación contra los VPH. En abril de 2014, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización examinó los avances más recientes en el campo de las vacunas anti-VPH, así como la información disponible en materia de pautas de vacunación contra los VPH en las mujeres. Los datos pueden consultarse en: <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

Actualmente se dispone de dos vacunas profilácticas que se comercializan en muchos países del mundo para prevenir las enfermedades relacionadas con los VPH: una vacuna tetravalente y otra bivalente, ambas dirigidas contra genotipos oncógenos. La vacuna tetravalente fue autorizada por primera vez en 2006 y la bivalente en 2007. Ambas fueron pensadas para administrarse, en la medida de lo posible, antes del inicio de la actividad sexual, es decir, antes de la primera exposición a una infección por VPH. Ambas se han elaborado con técnicas de ingeniería genética a partir de proteínas estructurales L1 purificadas que se

autoensamblan para formar cápsidas vacías o partículas viriformes de un tipo específico de VPH. Ninguna de estas vacunas contiene productos biológicos vivos ni ADN vírico y por eso no son infecciosas; tampoco contienen antibióticos ni conservantes.

En agosto de 2014, 58 países (el 30%) habían introducido la vacuna anti-VPH en sus programas nacionales de inmunización de niñas, y algunos también de niños. La mayoría de los países que han introducido la vacuna anti-VPH pertenecen a la Región de las Américas, la Región de Europa y la Región del Pacífico Occidental de la OMS.

Vacuna anti-VPH tetravalente: La vacuna tetravalente es una suspensión inyectable por vía intramuscular que contiene proteínas víricas purificadas de 4 tipos de VPH (6, 11, 16 y 18). Está disponible en viales monodosis o en jeringas precargadas. La vacuna se elabora usando células de levadura como sustrato biológico e incluye sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante. Cada dosis de 0,5 mL de esta vacuna contiene 20 µg de proteína L1 del VPH-6, 40 µg de proteína L1 del VPH-11, 40 µg de proteína L1 del VPH-16 y 20 µg de proteína L1 del VPH-18 adsorbidas en 225 µg de adyuvante. Esta vacuna está indicada para administrarse a mujeres y varones mayores de 9 años de edad para prevenir lesiones genitales premalignas (cérvico-uterinas, vulvares y vaginales), lesiones anales premalignas, así como verrugas anogenitales (condilomas acuminados) que guardan una relación causal con tipos específicos de VPH.

Vacuna anti-VPH bivalente: La vacuna bivalente es una suspensión inyectable por vía intramuscular que contiene proteínas

víricas purificadas de dos tipos de VPH (el 16 y el 18). Está disponible en viales monodosis, en viales bidosis o en jeringas precargadas. Se elabora mediante un novedoso sistema de expresión baculovírico en células de *Trichoplusia ni*. Cada dosis de 0,5 mL de vacuna bivalente contiene 20 µg de proteína L1 de VPH-16 y 20 µg de proteína L1 de VPH-18 adsorbidas en el Sistema Adyuvante 04 (AS04) patentado que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A. Esta vacuna está indicada para administrarse a mujeres a partir de los 9 años de edad para prevenir lesiones genitales premalignas (cervicouterinas, vulvares y vaginales) y el CCU que guarda una relación causal con ciertos tipos oncogénos de VPH. No se ha estudiado en varones.

CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH

	Cervarix®	Gardasil®
Antígenos ^{1,2} Administración ^{1,2}	20 µg VPH-16 VLP 20 µg VPH-18 VLP 0, 1, 6 meses	40 µg VPH-16 VLP 20 µg VPH-18 VLP 20 µg VPH- 6 VLP 40 µg VPH-11 VLP 0, 2, 6 meses
Sistema de Expresión	Vector Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	AS04 (50 µg MPL* + 500 µg Al(OH) ₃)	AAHS (225 µg Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)

1. *Cervarix®. European Summary of Product Characteristics, 2007*

2. *Gardasil®. European Summary of Product Characteristics, 2008*

Parte Epidemiológico Semanal (Weekly epidemiological record/Relevé épidémiologique hebdomadaire 2014; 89(43): 465-92.) (<http://www.who.int/wer>)

ADMINISTRACIÓN Y PAUTAS DE VACUNACIÓN Y CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

(La información presentada en este apartado procede de la monografía sobre el producto. Las recomendaciones de la OMS se presentan en el último apartado del presente documento)

Tanto en el caso de la vacuna tetravalente como en el de la bivalente, las pautas de vacunación estipuladas por los fabricantes dependen de la edad de la persona que ha de vacunarse. Cabe señalar que las vacunas no están aprobadas para administrarse según una pauta de dos dosis en todos los países.

Vacuna anti-VPH tetravalente³²: en niñas y niños de 9-13 años, esta vacuna puede administrarse según una pauta de dos dosis (0,5 mL a los 0 y 6 meses). Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que hayan transcurrido 6 meses desde la administración de la primera dosis, deberá administrarse una tercera dosis. Alternativamente, la vacuna puede administrarse según una pauta de tres dosis (0,5 mL a los 0, 2 y 6 meses). En este caso, la segunda dosis deberá inyectarse por lo menos un mes después de la primera dosis, y la tercera, al menos 3 meses después de la segunda.

En niñas y niños mayores de 14 años de edad, la vacuna deberá administrarse según una pauta de tres dosis (0,5 mL a los 0, 2 y 6 meses). La segunda dosis deberá inyectarse por lo menos un mes después de la primera dosis, y la tercera, al menos 3 meses después de la segunda. No se ha comprobado la necesidad de administrar una dosis de recuerdo.

La vacuna tetravalente deberá administrarse como inyección intramuscular, preferentemente en la región del músculo deltoides de la parte superior del brazo. No debe inyectarse por

vía intravascular. No se ha estudiado su administración por vía subcutánea ni intradérmica, por lo que no se recomiendan estas vías.

Vacuna anti-VPH bivalente: En niñas de 9-14 años se recomienda una pauta de dos dosis (0,5 mL a los 0 y 6 meses). La segunda dosis puede administrarse entre 5 y 7 meses después de la primera.

Si la persona tiene 15 años o más en el momento en que recibe la primera dosis, se recomiendan tres dosis (0,5 mL a los 0, 1 y 6 meses). La segunda dosis puede administrarse entre 1 y 2,5 meses después de la primera, y la tercera, entre 5 y 12 meses después de la primera. Si a una edad cualquiera la segunda dosis se inyecta antes de que hayan transcurrido cinco meses desde la administración de la primera habrá que administrar siempre una tercera dosis. No se ha comprobado la necesidad de una dosis de recuerdo. La vacuna bivalente debe administrarse en inyección intramuscular en la región del músculo deltoides.

CONSERVACIÓN DE LAS VACUNAS ANTI-VPH:

Las vacunas bivalentes y tetravalentes deben mantenerse a 2-8 °C y no deben congelarse. Es necesario administrarlas cuanto antes una vez que se han retirado del refrigerador.

No obstante, en el caso de la vacuna bivalente, se ha demostrado que la vacuna permanece estable cuando se conserva fuera del refrigerador durante un período de hasta 3 días a una temperatura de entre 8 y 25°C o de hasta un día a una temperatura de entre 25 y 37°C.

NUEVAS VACUNAS POTENCIALES EN DESARROLLO

A fin de aumentar la protección conferida por las vacunas anti-VPH, se ha concebido una vacuna en la que se aumentó a 9 el número de tipos de VPH mediante la adición de los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 a la vacuna tetravalente.³⁵ Esta vacuna nonavalente es actualmente objeto de un examen por parte de las autoridades sanitarias con vistas a su eventual autorización de comercialización. También se están investigando otros enfoques, como la elaboración de una vacuna basada en la proteína L2 de la cápside de los VPH.

CAPACIDAD INMUNÓGENA Y EFICACIA DE LAS VACUNAS

RESPUESTA INMUNITARIA TRAS LA VACUNACIÓN

Los datos obtenidos en modelos animales permiten suponer que el mecanismo de protección conferido por las vacunas anti-VPH está mediado por anticuerpos neutralizantes policlonales dirigidos contra la proteína principal de la cápside vírica, L1.^{58,59}

En los ensayos clínicos de ambas vacunas, se observó que el título de anticuerpos alcanzaba su valor máximo 4 semanas después de la tercera dosis, descendía durante el primer año y luego se estabilizaba en un valor constante (meseta). La respuesta serológica después de la vacunación es mucho más potente (1-4 veces mayor en unidades logarítmicas) que la respuesta a una infección natural por motivos aún no esclarecidos, pero que pueden guardar relación con una mejor dianización o activación de las células de los ganglios linfáticos por parte de las vacunas parente-

rales que por parte de las infecciones mucosas, y posiblemente también con la utilización de adyuvantes en las vacunas existentes. Células plasmáticas longevas, que residen principalmente en la médula ósea, producen continuamente anticuerpos de tipo IgG y son responsables de la persistencia a largo plazo de los anticuerpos dirigidos específicamente contra los VPH.^{60,61}

Se piensa que los anticuerpos circulantes generados por la vacunación llegan al lugar de la infección por trasudado activo de IgG, al menos en el aparato genital femenino, y por exudación pasiva en los lugares de traumatismo presuntamente necesarios para el inicio de la infección por VPH. La inmunización también genera linfocitos B de memoria, que residen principalmente en el bazo y los ganglios linfáticos.

Su contribución a la protección duradera no está clara. La eficacia de la protección no depende únicamente de la cantidad, sino también de la calidad (afinidad) de los anticuerpos inducidos por la vacuna.

Los linfocitos B de memoria generados por la primera dosis vacunal necesitan por lo menos 4 a 6 meses para madurar y diferenciarse en linfocitos B de gran afinidad. Ello significa que cualquier pauta de inmunización debe incluir por lo menos un intervalo de 4 meses entre la dosis primaria (primera dosis) y la dosis primaria o de refuerzo posterior (última dosis) para reactivar eficazmente los linfocitos B de memoria e inducir su diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las pautas de vacunación con dos dosis administradas a intervalos más cortos (primaria-primaria) puede que no permitan dicha maduración de la

afinidad, lo cual podría resultar en una menor duración de la eficacia de la protección. No obstante, estudios recientes permitieron constatar que la respuesta a una sola dosis de vacuna confería una protección satisfactoria, con una cifra estable de anticuerpos (meseta) durante un período de hasta 4 años.^{60,61}

La persistencia de los anticuerpos, es decir, la meseta de anticuerpos producidos por las células plasmáticas longevas, se estima mejor al menos 6 meses después y de preferencia 30 meses después de la última dosis vacunal.

INOCUIDAD DE LAS VACUNAS

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) de la OMS ha examinado periódicamente los datos relativos a la inocuidad de las vacunas anti-VPH. También ha examinado los datos de farmacovigilancia (obtenidos tras la aprobación de las vacunas) procedentes de los Estados Unidos de Norteamérica, Australia, Japón y de los fabricantes. La información relativa a la inocuidad de ambas vacunas procedente de todas las fuentes anteriores sigue siendo positiva. En marzo de 2014, el GACVS llegó a la conclusión de que dichas vacunas anti-VPH seguían teniendo un excelente perfil toxicológico.

Reacciones: una reacción local muy frecuente es el dolor en el lugar de la inyección: se ha comunicado en hasta el 80% de las personas vacunadas, tanto con la vacuna bivalente como con la tetravalente.

La farmacovigilancia indica que las reacciones sistémicas son por lo general leves y remiten espontáneamente. Se han co-

municado síncopes posvacunales, lo mismo que con muchas otras vacunas, pero es posible reducirlos al mínimo y evitar sus complicaciones con un tratamiento adecuado.

Embarazo: Ante la ausencia de estudios bien controlados en embarazadas, no se recomienda la administración de la vacuna anti-VPH durante el embarazo como medida de precaución.

POSICIÓN DE LA OMS

La OMS reconoce la importancia del CCU y de otras enfermedades relacionadas con los VPH en tanto que problemas de salud pública mundiales y reitera su recomendación de que las vacunas anti-VPH se incluyan en los programas de inmunización nacionales, a condición de que: la prevención del CCU y de otras enfermedades relacionadas con los VPH constituya una prioridad de salud pública; que la introducción sea viable desde el punto de vista programático; que pueda garantizarse una financiación sostenible; y que se tome en consideración la relación costo-eficacia de las estrategias de vacunación en el país o la región de que se trate. La tolerabilidad y eficacia de ambas vacunas, tetravalente y bivalente, son excelentes.

Estrategia de ejecución: Las vacunas anti-VPH deberían introducirse como parte de una estrategia coordinada e integral de prevención del CCU y demás enfermedades causadas por los VPH. Dicha estrategia debería comprender actividades educativas para desalentar los comportamientos que aumentan el riesgo de contraer una infección por VPH; la formación del personal sanitario y la provisión de información a las mujeres con relación al

tamizaje, el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones precancerosas y del cáncer. La estrategia debería contemplar asimismo un mayor acceso a servicios de cribado y tratamiento óptimos, al tratamiento de los cánceres invasores y a los cuidados paliativos. La introducción de la vacuna anti-VPH no debe minar ni desviar fondos que estén destinados al desarrollo o mantenimiento de los programas eficaces de cribado del cáncer cérvico-uterino. La vacunación contra VPH es una herramienta de prevención primaria y no elimina la necesidad de efectuar cribados posteriores a lo largo de la vida, pues las vacunas no protegen contra todos los tipos de VPH de alto riesgo. Se deben buscar oportunidades para vincular la introducción de la vacuna anti-VPH a otros programas destinados a los jóvenes (p. ej., mediante servicios de salud dirigidos a los adolescentes). No obstante, la introducción de la vacunación contra los VPH no debería demorarse, pues no es posible ejecutar otras intervenciones pertinentes al mismo tiempo.

La experiencia acumulada en materia de estrategias de administración, que incluyen campañas realizadas en establecimientos sanitarios y escolares y extramurales, no cesa de aumentar. Los países deberían aplicar enfoques que: i) sean compatibles con su infraestructura de administración y con su capacidad para mantener la cadena de frío; ii) resulten asequibles, efectivas con relación al costo, y sostenibles y iii) permitan alcanzar la mayor cobertura posible. Si los países tienen previsto una introducción por etapas, se debe dar prioridad a las estrategias que se ocupen de aquellas poblaciones que puedan tener menos acceso al cribado del CCU en etapas posteriores de la vida.

Grupos destinatarios principales y secundarios: para la prevención del cáncer cérvico-uterino, el grupo destinatario de la vacunación anti-VPH recomendado por la OMS son las niñas de 9 a 13 años de edad, antes del inicio de la actividad sexual. La elección se debe a que las vacunas anti-VPH son más eficaces en personas que no han estado previamente expuestas a los VPH.

Al principio, las estrategias de vacunación deberán dar prioridad a la obtención de una elevada cobertura en la población destinataria principal recomendada por la OMS, que son las niñas de 9 a 13 años. La vacunación de poblaciones destinatarias secundarias, compuestas por mujeres adolescentes o mujeres jóvenes de mayor edad, solo se recomienda si es viable, asequible, costo-efectiva y no implica un desvío de fondos destinados a la vacunación de la población destinataria principal o a programas eficaces de cribado del CCU.

La vacunación de los varones contra los VPH no se recomienda como una prioridad, especialmente en los países con escasos recursos, pues los datos disponibles indican que debe darse prioridad absoluta a la reducción del CCU mediante la vacunación oportuna de las mujeres jóvenes y una cobertura elevada con cada dosis.

Administración simultánea con otras vacunas: ambas vacunas anti-VPH pueden administrarse al mismo tiempo que otras vacunas elaboradas con microbios vivos o muertos, usando jeringas separadas y lugares de inyección diferentes.

Uso intercambiable de las vacunas anti-VPH: se dispone de pocos datos sobre la inocuidad, la capacidad inmunógena o la

eficacia de ambas vacunas anti-VPH cuando se utilizan de forma intercambiable. Las vacunas bivalente y tetravalente tienen características, componentes e indicaciones diferentes y en los entornos en los que ambas puedan estar en uso no han de escatimarse esfuerzos para completar las dosis con la misma vacuna. No obstante, si la vacuna administrada en dosis anteriores se desconoce o ya no está disponible, se puede administrar cualquiera de las dos vacunas para finalizar la pauta recomendada.

Inocuidad: los acontecimientos adversos posteriores a la vacunación contra los VPH por lo general no son graves y duran poco. Las vacunas pueden administrarse a personas inmunodeprimidas o infectadas por VIH.

Se dispone de escasos datos sobre la inocuidad de la vacunación anti-VPH durante la gestación, de modo que dicha vacunación deberá evitarse en las embarazadas. Si una mujer joven se queda embarazada tras el inicio de la serie vacunal, la o las dosis restantes deberán postergarse hasta el fin del embarazo. La lactancia no constituye una contraindicación para la vacunación anti-VPH. Los datos disponibles no indican un mayor riesgo de acontecimientos adversos ligados a la vacunación en la madre o el lactante como resultado de la administración de una vacuna anti-VPH a la madre lactante.

Las vacunas anti-VPH no deben administrarse a personas que hayan padecido reacciones alérgicas graves a una dosis vacunal anterior o a un componente de la vacuna.

Viajeros y personal sanitario: Las personas que viajan y el personal sanitario no corren ningún riesgo especial de contraer

infecciones por VPH, de modo que no existen recomendaciones específicas sobre la vacunación de estos grupos.

INDICACIONES EN ARGENTINA

La vacuna bivalente fue aprobada por ANAMAT, en 2009, con la siguiente indicación:

Está indicada en mujeres a 10 a 45 años de edad para la prevención del cáncer cervical (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) mediante la protección contra las infecciones agudas y persistentes, anomalías citológicas, incluyendo células escamosas atípicas de significancia indeterminada (ASC-US) y neoplasia intraepitelial cervical, CIN 1 y lesiones precancerosas (CIN 2 y CIN 3), causadas por Papilomavirus Humanos oncogénicos (HPV) tipo 16 y 18.

Además ha mostrado eficacia contra la infección persistente causada por otros tipos oncogénicos de HPV distintos del HPV-16 y HPV-18. Se definió además que los varones y mujeres entre 11 y 26 años que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas), deberán recibir la vacuna cuadrivalente contra VPH.

*VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).
LINEAMIENTOS TÉCNICOS. TRANSICIÓN A VACUNA
CUADRIVALENTE. ARGENTINA | 2014 | MINISTERIO DE
SALUD DE LA NACIÓN*

La vacuna bivalente contra el VPH está incluida en el Calendario Nacional de Vacunación de Argentina para todas las niñas de 11 años que nacieron desde del 1 de enero de 2000.

La vacuna bivalente (Cervarix®) ha sido aprobada para la prevención de lesiones epiteliales cervicales de alto grado y adenocarcinoma in situ asociados a los VPH 16 y 18.

La vacuna cuadrivalente (Gardasil®) ha sido aprobada para la prevención de verrugas genitales, asociadas a los VPH 6 y 11, y para la prevención de lesiones epiteliales cervicales, vulvares y vaginales de alto grado y adenocarcinoma in situ asociados a VPH 16 y 18.

La presencia de anomalías en el PAP o de otras lesiones por VPH no contraindica la aplicación de estas vacunas, aunque debemos recordar que no tendrán acción terapéutica sobre ellas.

Intervalo mínimo entre primera y segunda dosis: 4 semanas.

Intervalo mínimo entre segunda y tercera dosis: 12 semanas.

Para la vacuna contra VPH bivalente el intervalo mínimo entre la primera y segunda dosis es de 4 semanas; entre la segunda y la tercera dosis, de 12 semanas.

El intervalo mínimo entre la primera y la tercera dosis es de 24 semanas.

La tercera dosis no se debe volver a administrar si han transcurrido por lo menos 16 semanas desde la primera.

Las dosis recibidas con un intervalo de dosificación menor que lo recomendado se deben volver a administrar.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Moyer, VA. *U.S. Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2012; 156:880-91.*
- *Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. Obstet Gynecol 2012; 120:1222-38.*
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin 2012; 62:147-72.*
- Sawaya GF, Kulasingam S, Denberg TD, Qaseem A. Cervical cancer screening in average-risk women: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American College of Physicians. *Ann Intern Med 2015; 162:851-859.*
- Stewart Massad L, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease 2013; 17(5):S1YS27.*
- Wright TC (Jr), Stewart Massad L, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. *Am J Obstet Gynecol. 2007; 197:340-5.*
- Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva DF, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology 2009, 20, 5-16.*
- Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, Giuliano A, Jones HW (III), Lele SM, Lieberman RW, Massad SL, Morgan MA, Reynolds RK, Rhodes HE, Singh

DK, Smith-McCune K, Teng N, LiuTrimble C, Valea F, Wilczynski S. Cervical cancer screening. *Clinical practice guidelines in oncology. JNCCN-Journal of the National Comprehensive Cancer Network, Volume 8, Number 12, December 2010.*

- *Prevención del cáncer de cérvico-uterino. Recomendaciones para el tamizaje seguimiento y tratamiento de mujeres para la prevención del cáncer cérvico-uterino en el marco de la incorporación de la prueba de VPH. Ministerio de Salud y Acción Social. Instituto Nacional del Cáncer.*
- Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. *Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S. Preventive Services Task Force.* <http://www.annals.org/content/early/2011/10/14/0003-4819-155-10-201111150-00377.full> 10/19/2011.
- Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of the LAST Project Work Groups. *The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology.* *Int J Gynecol Pathol* 2013;32(1):76-115.
- *Manejo de las citologías anormales. Manejo de la neoplasia Intraepitelial cervical y del adenocarcinoma in situ. Guías de Manejo 2009. S.A.P.T.G.I.yC. y S.O.G.I.B.A. Revista Colposcopia. Órgano de difusión de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia 2010; 21(1):40-48.*
- http://colpoweb.org/docs/consenso_definitivo_ginecologia_4-10-14.pdf
- Huh WK, Kevin A. Ault, Chelmow D, Davey DD, MD, Goulart RA, Garcia FA, Kinney WK, Massad LS, Mayeaux EJ, Saslow D, Schiffman M, Wentzensen N, Lawson HW, Einstein MH. *Use of Primary High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance.* *J Lower Gen Tract Dis* 2015;19: 91-96.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis MJ, ed. *Análisis de la situación del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
2. Ruiz-Ramos M, Exposito HJ. Cancer mortality trends in Andalusia (Spain) between 1975 and 2003. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(12):448–52.
3. Puig X, Ginebra J, Gispert R. Analysis of mortality time trend using generalized linear models. *Gac Sanit*. 2005;19(6):481–5.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin DM. *GLOBOCAN 2008 v 1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, Cancer Base No. 10; 2010.
5. Lewis MJ, ed. *Análisis de la situación del cáncer cérvico-uterino en América Latina y el Caribe*. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2004.
6. Capote Negrin L. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol* 2006;18(4):269–81.
7. Loria D, Lence Anta J, Guerra Yí ME, et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer en Argentina, Cuba y Uruguay en un período de 15 años. *Rev Cubana Salud Pública*. 2010; 36(2):115–25.
8. Ministerio de Salud de Chile. *Sistematización de la información sobre cáncer cérvico uterino en Chile: Revisión y análisis de estudios de costo-efectividad de la vacuna contra VPH*. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 2011.
9. Ministerio de Salud, República de Argentina. *Programa nacional de prevención del cáncer cérvico uterino, datos epidemiológicos: Mortalidad por cáncer del cuello de útero 1980–2009*. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2010.
10. Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, Le Riche JC, Matisic JP, Suen KC, Worth AJ, Millner A, Bennett OM. Organization and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-85. *British Medical Journal (Clin Res Ed)* 1988; 296(6627):975-978.
11. Anttila A, Nieminen P. Cervical cancer screening programme in Finland. *EJC* 2000; 36(17):2209-2214
Devesa SS, Young JL, Brinton LA, Fraumeni JF. Recent Trends in Cervix Uteri Cancer. *Cancer* 1989; 64(10):2184-2190.
12. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002.
13. IARC. *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, Cervix Cancer Screening*, IARC Press, Lyon, 2005.
14. Rosato, O. *HPV en la gestante*. Tesis Doctoral, Facultad de

- Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, 1995.*
15. Castellsagué X, Díaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi P, Rosanna, Peeling RW, Ashley R, Smith JS, Snijders PJ, Chris F, Meijer C, Bosch F. *Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention For the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group.* 2006.
 16. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. *Updating the natural history of HPV and anogenital cancer.* *Vaccine.* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51
 17. WHO (World Health Organization), *Comprehensive Cancer Control. A guide to essential practice, WHO, Ginebra, 2006.*
 18. Castle PE, Stoler MH, Solomon D, Schiffman M. *The relationship of community biopsy-diagnosed cervical in-traepithelial neoplasia grade 2 to the quality control pathology-reviewed diagnoses: an ALTS report.* *Am J Clin Pathol* 2007;127(5):805-15.
 19. Kruse AJ, Baak JP, janssen EA, Kjellevoid KH, Fiane B, Lovslett K, Bergh J, Rohboy S. *Ki67 predices progression in early CIN: validation of a multivariate progression-risk model.* *CellOncol* 2004; 26(1-2): 13-20.
 20. Ruiz V, Calatroni C. *Niñez Adolescencia.* En: *Terapéutica Ginecológica Ed Médica Panamericana, Buenos Aires 1975, pp24.*
 21. *Campion M, Ferris D, Guijón E. Colposcopia Moderna: Un Enfoque Práctico. 1º edición en Español. American Association For Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), 1995.*
Campion MJ, Cance MC, Cuzick J, Singer A. Progressive Potential of mild Cervical Atypia: Prospective Cytological Colposcopic an virological study. The Lancet 1986; 2(8501):237-240.
 22. *Castellague X, Muñoz N. HPV Hoy. Boletín informativo sobre el virus del Papiloma Humano. Contribución del Hombre al riesgo de Cáncer Cervical: evidencia de los estudios del IARC. BYPASS Comunicación en Salud. Madrid, 2002.*
 23. *Gilardi E. La Colposcopia in Gravidanza: Modificazione Generali e Dinámica delle Mucose Cervicali. The Cervix & I.f.g.t.* 1986; 4
 24. *Remotti G, Gilardi EM. Ectopía y zona de transformación anormal. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. De Palo G. Editorial Médica Panamericana, S.A. Madrid. 1992, pp. 79-91.*
 25. *Gómez Rueda N, Vichi S. Papilloma Virus Genital y Lesiones relacionadas. Ginecología y Reproducción* 1989; 1:213-228.
 26. *Gunnar Forsberg J. Cap. I. Morphogenesis and Differentiation of the Cervicovaginal Epithelium. IV Corso Di Base y II Corso Superiore de Colposcopia y Tracto Genital Inferior. Inst. Nazionale Dei Tumori y Cat. Di Patología Obstétrica Ginecológica dell Università Di Milano. 1987.*
 27. *Ruiz V, Calatroni C. Niñez Adolescencia. En: Terapéutica*

- Ginecológica Ed Médica Panamericana, Buenos Aires 1975, pp24.*
28. Gilardi E, et al. *Colposcopia in Pregnancy I: Basic Modifications and the Dynamic of Cervical Mucosae* Rev. The Cervix 1986 : 4 OriginalPag. 235 -252.
 29. Gilardi, E. *La Colposcopia in Gravidanza: Modificazione Generali e Dinamica delle Mucose Cervicali.* The Cervix & I,f,g,t. 1986; 4.
 30. Gilardi, E. *Le Modificazioni della Cervix Uterina durante la Gravidanza.* The Cervix & L. E G. T. 1983; 1: 129 - 34.
 31. John Gunnar Forsberg. *Cap. I. Morphogenesis and Differentiation of the Cervicovaginal Epithelium.* IV Corso Di Base y II Corso Superiore de Colposcopia y Tracto Genital Inferior. Inst. Nazionale Dei Tumori y Cat. Di Patología Obstétrica Ginecológica dell Università Di Milano. 1987.
 32. Hamilton WJ, Boyd JD. *Embriología Humana Cap. XI, by editorial Inter-Médico, SAICI. Bs. As. 1996.*
 33. Remoti, G. *L'ectopfa e la Zona di Trasformadones normales.* IV Corso Di Base y II Corso Superiore de Colposcopia y Tracto Genital Inferior. Inst. Nazionale Dei Tumori y Cat. Di Patología Obstétrica Ginecológica dell Università Di Milano. 1987.
 34. Remoti, G. *La Patología Cervical - Diagnostico y Prevención del Cáncer - Ofic. Gráfica Elli y Pagani - Milano 1987.*
 35. Remoti, G. *La Cervice nelle varié eta della donna.* Ann Obst. Gin. Med. Perinat. 36 - 43, 1979.
 36. Curiel Valdez, JJ. *Estudio citológico cérvico vaginal. Papanicolaou. Cómo obtener una muestra correcta.* Nieto Editores, México DF, México, 2013
 37. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors.* Obstet Gynecol 2013; 122(6):1338-67.
 38. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, Schottenfeld D. *Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review.* J Natl Cancer Inst Monogr. 1996;(21):17-25.
 39. Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk M, Keller T, Ridder R; European CINtec Histology Study Group. *Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia.* Am J Clin Pathol 2010; 133:395-406.
 40. Champion MJ, Cance MC, Cuzick J, Singer A. *Progressive Potential of mild Cervical Atypia: Prospective Cytological Colposcopic an virological study.* The Lancet 1986; 2(8501):237-240.
 41. Wright VC, Lickrish GM, Shier MR. (1995) *Basic and Advanced Colposcopy. Part 1: A Practical Handbook for Treatment, 2nd ed.* Houston, Texas: Biomedical Communications.
 42. Singh A, Arthur B, Agarwal V. *LEEP Verses Cryotherapy in CIN.* J Obstet Gynaecol India 2011; 61(4):431-5.

43. Singer A, Monaghan J. (2000) *Lower Genital Tract Precancer Colposcopy, Pathology and Treatment. 2nd Edition. Blackwell Science, Oxford.*
44. Sankaranarayanan R, Chatterji R, Shastri SS, Wesley RS, Basu P, et al. for the IARC Multicentre Study Group on Cervical Cancer Prevention in India (2004) Accuracy of human papillomavirus testing in primary screening of cervical neoplastic: Results from a multicentre study in India. *Int. J. Cancer*, 112, 341–347.
45. IARC. (2005) *IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 10, Cervix Cancer Screening, IARC Press, Lyon.*
46. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, Tsu V, Ronco G, Mayrand ME, Dillner J, Meijer C. (2008). *Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in Developed and Developing Countries. Vaccine; K29-K4.*
47. Parr EL et al. *J Virol* 1997; 71(11):8109-15
48. Nardelli-Haefliger D et al. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(15):1128-37
49. Schiller JT et al. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2(4):343-7.
50. Kemp TJ et al. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(1):60-4.
51. Stanley et al. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3, S106.
52. Poncelet et al. *ESPID, Porto, Portugal 2007; Resumen 37, sesión ES2.*
53. Stanley M. *HPV Today* 2007; 11: 1-16.
54. Einstein M, *Cancer Immunol Immunother* 2007; 57(4):443-51.
55. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf, consultado en julio de 2014.
56. Dochez C, Bogers JJ, Verhelst R, Rees H. HPV vaccines to prevent cervical cancer and genital warts: an update. *Vaccine*, 2014;32:1595-1601.
57. Breitbart F, et al. Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomaviruses (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol*, 1995;69:3959-3963.
58. Suzich JA, et al. Systematic immunization with papillomaviruses L1 protection completely prevents the development of viral mucosal papilloma. *PNAS*, 1995;92(25):11533-11537.
59. Mamani-Matsuda M, Cosma A, Weller S, et al. The human spleen is a major reservoir for long-lived vaccinia virus-specific memory B cells. *Blood*, 2008; 111(9):4653-4659.
60. Ahuja A, Anderson SM, Khalil A, Shlomchik MJ. Maintenance of the plasma cell pool is independent of memory B cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008; 105(12):4802-4807.
61. Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine*, 2006;24(33-34):5937-5949.

-
62. Dauner JG, Pan Y, Hildesheim A, Harro C, Pinto LA. Characterization of the HPV-specific memory B cell and systemic antibody responses in women receiving an unadjuvanted HPV16 L1 VLP vaccine. *Vaccine*, 2010;28(33):5407–5413.
 63. Safaeian M, Porras C, Pan Y, et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica vaccine trial. *Cancer Prev Res*, 2013; 6:1242–1250.
 64. GACVS Safety update on HPV Vaccines. Geneva, 13 June 2013 (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/130619HPV_VaccineGACVSstatement.pdf y http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf?ua=1, consultados en octubre de 2015).
 65. Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination (http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf?ua=1, consultado en octubre de 2015).
 66. Macartney KK, Chiu C, Georgousakis M, Brotherton JM. Safety of human papillomavirus vaccines: a review. *Drug Saf*, 2013; 36(6):393–412.
 67. WER No. 25, 2010, pp. 237–243 disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.05_eng.pdf?ua=1
 68. IARC. Planning and Developing Population-Based Cancer Registration in Low- and Middle-Income Settings. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/treport-pub/treport-pub43/index.php>.
 69. RECOMENDACIONES NACIONALES DE VACUNACIÓN ARGENTINA 2012. Ministerio de Salud de la Nación. ProNaCEI. 2013.



Médico Cirujano.
Doctor en Medicina y Cirugía. FCM. UNC.
Profesor de Ginecología. FCM. UNC.
Jefe del Departamento de Patología Cervical y Colposcopia. HUMN. UNC

Especialista en Ginecología y Tocoginecología. CMC/UNC
Especialista en Ginecología Oncológica. AAGO

Past President y Miembro de Comisión Directiva. SAPTGlyC-Argentina
Past President y Director del Capítulo de Tracto Genital Inferior SOGC.

Maestro de la Colposcopia Latinoamericana.

Secretario de la Federación Latinoamericana de TGlyC.

Miembro del Board IFPCP (2011-2014)

Director General del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología.
FCM. UNC.



Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología

