ISBN 1870-7238

Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior

2021

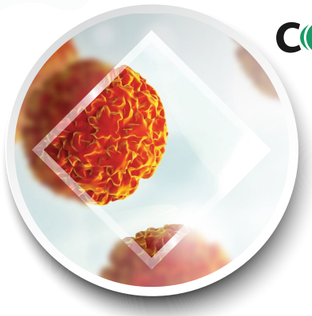
PARA COLPOSCOPISTAS

- **La prueba de VPH-ar por auto-toma**
- **Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos**
- **Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento**
- **Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada**
- **Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino**

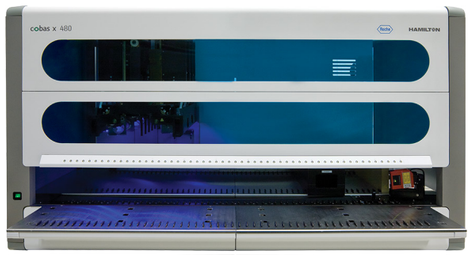
Volumen 14, número 1, Enero - Junio 2021

Apoye su diagnóstico con nuestras herramientas seguras y confiables

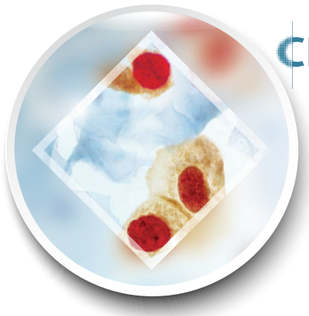
Respaldadas por la experiencia de Roche



cobas®
HPV TEST

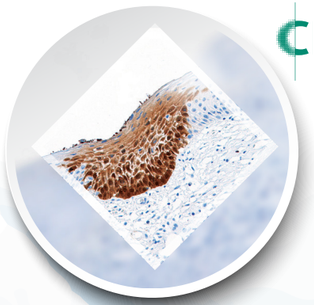


cobas 4800



CINtec® *PLUS*
CYTOLOGY

Benckmark ultra



CINtec®
HISTOLOGY

Descripción	Reg. Sanitario
cobas 4800 System	1884E2011
Benchmark Ultra	1876E2009
cobas 4800 HPV Test	1141R2011
cobas HPV Test	2620R2017
CINtec PLUS Cytology Kit	1881R2014
CINtec p16 Histology	3317R2012

N° de Aviso COFEPRIS: 223300202C6113

NUTRICIÓN Y DIABETES GESTACIONAL

Las **mujeres mexicanas** presentan mayor riesgo de de padecer **diabetes gestacional** (DG) por pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo.

En México de **8.7** a **17.7%** de las mujeres presentan DG

La intervención temprana de manera multidisciplinaria (**Ginecólogo-Nutriólogo**) logra la euglucemia materna junto con un peso neonatal óptimo

1. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 03/11/2016.
2. Parrettini S, Caroli A, Torlone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Nov 30;11:611929. doi: 10.3389/fendo.2020.611929. PMID: 33424775; PMCID: PMC7793966.
3. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, García-Patterson A, Hadar E, Solà I, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. Diabetes Care (2018) 41(7):1346-61. 10.2337/dc18-0102

Nutrioclinic

CALLE DURANGO 33 ESQ. FRONTERA COL ROMA NORTE, C.P. 06700
ALCALDÍA CUAUHTÉMOC, CIUDAD DE MÉXICO,
Teléfono 5550885432 www.nutrioclinic.com

Calle Durango esq. Frontera #33 colonia Roma,
Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.
Tel: 55 5088 5432 y 55 5122 7646

ISBN 1870-7238

REVISTA DE
ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Volumen 14, número 1, Enero - Junio 2021

FUNDADOR Y EDITOR EN JEFE
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dra. Isabel Alvarado Cabrera
Anatomopatóloga
Dra. Selene Sam Soto
Ginecóloga Colposcopista
Dra. María de los Ángeles Madrigal de la Campa
Ginecóloga Colposcopista
Acad. Dr. Gustavo Acosta Altamirano
Inmunólogo
Dr. Germán Barrientos Vargas
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Jean René Clemenceau Valdivia
Cirujano Oncólogo
Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés
Anatomopatólogo
Dr. Guillermo Sídney Herbert Núñez
Ginecólogo Oncólogo
Dr. José Luis López Velázquez
Ginecólogo Colposcopista
Dr. José Antonio Moreno Sánchez
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortés
Ginecólogo Oncólogo
Dr. Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Serafín Romero Hernández
Ginecólogo Colposcopista
Dr. Santos Regino Uscanga Sánchez
Ginecólogo Oncólogo
Dr. Víctor Manuel Vargas Aguilar
Ginecólogo Oncólogo
Dr. Alfonso Jorge Ojeda Ortiz
Cirujano Oncólogo
Acad. Dr. Clemente Alejandro Moreno Collado
Dermatólogo
Dra. Ivonne Arellano Mendoza
Dermatóloga

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. Monserrat Cararach Tur
(Barcelona, España)
Dr. Jacob Bornstein
(Israel)
Dr. Enrique F. Copolillo
(Buenos Aires, Argentina)
Dra. María Eulalia Fernández Montoli
(Barcelona, España)
Dr. Silvio Tatti
(Buenos Aires, Argentina)
Dr. Joel M. Palefsky
(San Francisco, Estados Unidos)
Dr. Carlos Humberto Pérez Moreno
(Colombia)
Dr. Mario Petri
(Italia)
Dra. Christine Bergeron
(París, Francia)

PRODUCCIÓN EDITORIAL

Mtra. Adriana Salazar Juárez
Editora Adjunta
Ma. Luisa Santillán
Cuidado Editorial
Héctor Dorantes
Diseño Editorial

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior. Para suscripciones deben comunicarse o dirigirse al editor de la Revista Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández; al correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx. La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior se encuentra indizada en internet con derechos reservados conforme a la ley. Certificado de Licitud de Título (en trámite). Certificado de Licitud de Contenido (en trámite). Registro de Reserva de Derecho de Autor Núm. 04-2011-070613001200-102. Publicación periódica con ISSN 1870-7238. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) están reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericanas e Internacional de Derechos de Autor; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) www.imbiomed.com.mx.

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior, después de una década de publicación, ha cambiado, para ser una revista independiente, que está abierta para la difusión de trabajos de investigación, casos clínicos, artículos de revisión, tanto den idioma español o inglés; conformada con un nuevo consejo editorial de profesores nacionales e internacional, con amplia experiencia; sea propuesto para los autores de los trabajos que envíen los siguientes puntos:

ORIGINALIDAD para garantizar que el trabajo de investigación sea original, no infringe, viole o malversa ningún derecho de autor u otros derechos de propiedad intelectual, o cualquier otro derecho de propiedad, contrato u otro derecho o interés de cualquier tercero; que no esté publicado su investigación, ni se envié para publicación en otro lugar mientras esté siendo considerado por esta revista.

RESPONSABILIDAD DEL AUTOR (ES): Cada autor garantiza que ha participado lo suficiente en el contenido intelectual, análisis de datos, si corresponde, y redacción para asumir la responsabilidad del mismo. Cada autor garantiza que su investigación no contiene declaraciones difamatorias o ilegales y no infringe ni viola los derechos de publicidad o privacidad de terceros, o calumnia de terceros, no viole ningún otro derecho personal o de propiedad de otros. Cada autor garantiza que su investigación no contiene ningún material fraudulento, plagiado o atribuido incorrectamente. Cada autor garantiza que todas las declaraciones contenidas en el Trabajo que pretenden ser hechos son verdaderas.

REVISTA DE
ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

CONTENIDO

Editorial. Eliminación del cáncer de cuello de útero 6
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

La prueba de VPH-ar por auto-toma 8
Víctor Manuel Vargas Hernández, José Luis Velázquez López, Rogelio Apolo Aguado Pérez

Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos 18
Víctor Manuel Vargas Hernández, José de Jesús Curiel Valdés, Víctor Manuel Vargas Aguilar, Ana Alfaro Cruz

Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento 27
Isaac Melo Cerda

Cuando la “vaginitis” es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada 33
Professor Jacob Bornstein

Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino 45
Dra. Marianela Centeno Flores, Kathy Flores Barrios

REVISTA DE
ENFERMEDADES
DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR

EDITORIAL

Eliminación del cáncer de cuello de útero

Todos los propósitos para eliminar el cáncer de cuello de útero (CaCu) deben incluir la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en la población blanco de niñas, niños y adolescentes, si es rentable; los programas de vacunación contra la infección por VPH deben estar en vigor en todos los países, con tasas de vacunación para 2030 en al menos el 90% de adolescentes, preferentemente de ambos sexos, a la edad de 15 años. Por lo que la cooperación mundial debe promoverse para atacar los problemas de suministro de vacunas y garantizar las dosis suficientes en todos los países.

Las guías de práctica clínica (GPC) sobre la prevención primaria con la vacunación contra el VPH integrada a la prevención secundaria con la detección de CaCu se deben actualizar periódicamente, basadas en pruebas que incluyan recomendaciones sobre cómo evaluar a las poblaciones vacunadas; en 2030, al menos 70% de mujeres entre los 35 y 45 años deben tener una prueba de tamizaje basada en una prueba de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar), la cual debe de haber sido examinada para detectar CaCu clínicamente dentro de los últimos cinco años. Esta cobertura debe alcanzarse como parte de un programa organizado; incluyendo innovaciones como la auto-toma para llegar a las mujeres que tal vez no participen en el programa de tamizaje regular; comunicar los resultados de las pruebas de VPH y aconsejar a las mujeres y a sus parejas para evitar ser estigmatizadas y crear vergüenza.

En los países, 90% de las mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) o neoplasia intraepitelial cervical grado 2/3 (NIC-2/3), principalmente HSIL (NIC-3), deben ser tratadas dentro de los tres meses y aquellas con CaCu diagnosticado deben tener acceso a centros oncológicos apropiados, incluidos los cuidados paliativos para casos incurables.

Todos los planes sobre la atención del CaCu deben incluir al público, a los paciente y la asistencia médica, así como los conocimientos y comprensión sobre la infección del VPH, incluyendo todos los cánceres relacionados con el VPH-ar, y enfermedades, síntomas y formas de prevención, como la vacunación contra el VPH y la detección del CaCu con revisión de los procedimientos ablativos (crioterapia, ablación térmica) como técnica sencilla, segura y eficaz para el tratamiento de lesiones precancerosas del cuello uterino, especialmente en mujeres en edad reproductiva. Estas estrategias se siguen para lograr el objetivo de eliminación del CaCu, mejorando el monitoreo donde sea necesario, así como dar confianza pública sobre la vacunación contra el VPH y tomar acciones contra las noticias falsas; la salud pública debe invertir en la comunicación eficaz sobre la eficacia y seguridad de las vacunas contra el VPH para generar una base de confianza.

Las diferentes agrupaciones, pacientes y personal de salud y de otras partes interesadas deben publicar recomendaciones para combatir los impactos en la aceptación de la vacuna contra el VPH por la desinformación sobre la vacunación, a través de los medios de comunicación tradicionales (impresos y retransmitidos) o redes sociales, y realizar estrategias para mejorar la alfabetización en salud y reducir la propagación de noticias falsas sobre vacunación. En el 2025, todos los países deberían tener registros basados en la población para rastrear e informar sobre la vacunación contra el VPH, detección de VPH y datos sobre la incidencia y mortalidad por CaCu. La monitorización incluye la notificación de los daños asociados con vacunas contra el VPH, tamizaje, detección y tratamiento de las lesiones detectadas. Los países deben evaluar los programas de tamizaje para CaCu que utilicen los indicadores de rendimiento e informar su evaluación para ser publicado.

Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

Editor

Los profesionales de la salud (médicos generales, enfermeras, especialistas, cuidadores y trabajadores de campo) involucrados en la educación, prevención, tratamiento de las HSIL y CaCu deben conocer los principios del control del CaCu y estar adecuadamente capacitados para sus contribuciones específicas. La capacitación debe incluir una comunicación objetiva y personalizada de los beneficios y daños de los estudios primarios y secundarios para la eliminación del CaCu como problema de salud pública. Esto debe incluir el apoyo a prioridades de investigación como el desarrollo y la evaluación de nuevas vacunas y tecnologías de detección, métodos de triage de mujeres con pruebas de tamizaje positivas usando marcadores precisos, así como técnicas de cuidado y tratamiento. Además se debe realizar investigación sobre intervenciones que optimicen la cobertura poblacional y la adherencia para el seguimiento, el manejo basado en riesgos y la implementación de investigaciones científicas centradas en transformar los resultados de la investigación a los beneficios para la salud pública deben ser promovido.

Los objetivos contra el CaCu, como la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con el VPH, deben complementarse con un plan maestro contra el CaCu que apoye los logros con respecto a asuntos no relacionados con la investigación que incluya facilitar un mayor uso de los Fondos Estructurales de los países para lograr los objetivos comunes a nivel mundial a través de los comunicados de la OMS relacionados con la vacunación contra el VPH, el cribado del cáncer de cuello uterino, el tratamiento de las lesiones detectadas mediante cribado y el tratamiento del cáncer invasivo, así como la concienciación y educación sobre el VPH, para ayudar a los estados miembros a combatir el CaCu, se debe establecer un sistema público de monitoreo e información con respecto a los elementos del plan de CaCu.

Se debe limitar el impacto de la pandemia COVID-19 en las actividades de prevención de CaCu. Así, la salud pública, organizadores de actividades preventivas, programas de salud en general, y vacunación contra el VPH y programas organizados de tamizaje para CaCu, deberían asignar los recursos y comunicar claramente cómo se reanudarán las actividades de prevención una vez que se relajen las medidas de control frente a la pandemia del COVID-19. Dadas las limitaciones presupuestarias, las partes interesadas y la salud se invita a los profesionales a adherirse estrictamente a políticas de prevención rentables y basadas en la evidencia. Las GPC debe desarrollarse sobre la recolección segura y manejo de especímenes, colposcopia, toma de biopsias y tratamiento de HSIL en la fase inmediatamente posterior a la epidemia, priorizando los grupos de alto riesgo; la auto-toma se puede anticipar.

Los programas organizados de tamizaje para la detección de CaCu son fundamentales, por lo que es necesaria la prevención primaria con la introducción de la implementación de la vacuna contra el VPH en la población blanco y la edad para iniciar, intervalos y suspensión de las pruebas de tamizaje cambiarán las GPC de la prevención primaria y secundaria del CaCu, para lograr la eliminación de éste.

Correspondencia: ***vvargashernandez@yahoo.com.mx***

La prueba de VPH-ar por auto-toma

Víctor Manuel Vargas Hernández*, José Luis Velázquez López*, Rogelio Apolo Aguado Pérez*

RESUMEN

En países desarrollados, los programas de detección para cáncer de cuello uterino (CaCu) han pasado de la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) convencional o en base líquida sola -de las muestras obtenidas por el médico para la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar), que es la principal causa-, a las pruebas de VPH-ar por auto-toma, que han demostrado ser igualmente precisas que la toma realizada por el médico; la prueba de VPH-ar por auto-toma, en combinación con Pap de seguimiento en caso de un resultado positivo es más efectiva para detectar lesiones precancerosas que el Pap solo. La auto-toma, para la prueba de VPH-ar, se ha incorporado a los programas nacionales de detección del CaCu, incluso con mayor participación para la detección de CaCu, ya que elimina muchas barreras que impiden que las mujeres, especialmente en poblaciones marginadas, no participen en programas regulares de detección. La mayoría de las mujeres que no han sido evaluadas, pero tienen la prueba de VPH-ar, positiva en la auto-toma, acuden al seguimiento para el diagnóstico y tratamiento; también se usa en análisis del microbioma vaginal, que proporciona información adicional sobre la persistencia de la infección por VPH, así como de la salud vaginal en general.

Palabras clave: virus del papiloma humano, tamizaje, lesiones escamosas intraepiteliales, cáncer de cuello de útero, microbiota vaginal

ABSTRACT

In developed countries, screening programs for cervical cancer (CC) have gone from cytology or conventional or liquid-based Papanicolaou (Pap) tests alone, for example, samples obtained by the doctor for the detection of human papillomavirus (HPV) of high risk (HPV-ar), which is the main cause. to the hr-HPV tests, by self-sampling, as taking by the doctor has shown to be equally accurate, the hr-HPV test, by self-sampling, in combination with follow-up Pap in case of a positive result is more effective in detecting precancerous lesions than the Pap alone. Self-testing, for the hr-HPV test, has been incorporated into national CC detection programs, with even greater participation for CC detection, since it eliminates many barriers that prevent women, especially in populations marginalized, who do not participate in regular screening programs. Most women who have not been screened; but, they have the hr-HPV test, positive in the self-test, they go to the follow-up for diagnosis and treatment; it is also used in analysis of the vaginal microbiome, which provides additional information on the persistence of HPV infection, as well as the general vaginal health.

Keywords: human papillomavirus, screening, squamous intraepithelial lesions, cervical cancer**,** vaginal microbiome

* Colegiados y Profesores de COMEGIC

Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Insurgentes Sur 605-1403, Nápoles 03810, Ciudad de México. Tel. 55746647. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Velázquez López, José Luis y Aguado Pérez, Rogelio Apolo. La prueba de VPH-ar por auto-toma. 2021, 14(1): 8-17

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CaCu) causa la muerte de alrededor de 250,000 mujeres mundialmente cada año;[1-3] la mayoría de estas muertes podrían prevenirse con la detección adecuada de lesiones precancerosas o la presencia de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar)[4] seguido de intervenciones clínicas estándar. El ADN del virus del papiloma humano (VPH) se puede detectar en la gran mayoría del CaCu y, por lo tanto, se considera el principal agente etiológico del CaCu.[5,6] De los 200 genotipos de VPH conocidos hasta la fecha, sólo algunos están asociados con CaCu; principalmente los genotipos de VPH-ar. Los principales genotipos cancerígenos de VPH-ar son: VPH-16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59,[7,8] los genotipos de VPH estrechamente relacionados, como VPH-26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 y 82, son posiblemente cancerígenos y de éstos, los genotipos de VPH-16 y 18 se detectan en la mayoría (70%) de las muestras de CaCu mundialmente,[9] y su detección se asocia con una alta probabilidad de desarrollar cáncer en 10 años.[1-11]

Programas de detección de cáncer de cuello uterino

Como los VPH-ar son agentes etiológicos del CaCu en todo el mundo, el tamizaje constituye una oportunidad en los programas de prevención del cáncer.[6] En muchos países con programas nacionales de detección de CaCu, la mayoría de éste se previene después de la detección de lesiones precancerosas o la presencia de VPH-ar, ya que se da un seguimiento y tratamiento a las mujeres cuando las pruebas de VPH-ar son positivas. En países con programas organizados de detección de CaCu, la incidencia y mortalidad ha disminución en las últimas dos décadas. La mayoría de los países desarrollados ofrecen programas de detección de CaCu a mujeres de 21 años o más, a quienes se les invita a visitar a su médico para un examen pélvico a intervalos regulares. La mayoría de estas pruebas implican un Pap de muestra cervical para tinción y análisis cito-histológico. La prueba recolecta células de la zona de transformación (ZT) del cuello uterino para buscar células anormales,[2-5] las lesiones se clasifican por el sistema Bethesda, que describe hallazgos anormales como negativos para lesión intraepitelial y malignidad, células escamosas atípicas de importancia indeterminada, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) o lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL);[7,8] se basa en los aspectos morfológicos de la imagen microscópica y como todos los CaCu son causados por VPH-ar, la detección con marcadores de ADN o ARN del VPH-ar proporcionan mejor evaluación del riesgo de CaCu que el Pap.[6,7] Existen varias pruebas de VPH-ar, incluida la captura de híbridos 2 (HC2) y la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR); estas pruebas para detectar la presencia de VPH-ar son más sensibles para detectar los precursores del CaCu que el Pap. En mujeres con un resultado negativo para VPH-ar, los riesgos a tres años para la neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o por lesión (NIC-3+) o CaCu, son más bajos que un resultado negativo en el Pap; la prueba de VPH-ar es más predictiva para el riesgo reducido de tres años de desarrollar CaCu y la mejor estrategia para la detección del CaCu que el Pap.[2-5]

El uso de la prueba de ADN de VPH-ar, para el tamizaje primario, se implementa en programas nacionales[2-5] y se recomienda que las mujeres visiten a su proveedor de atención médica cada tres a cinco años, según la edad y los factores de riesgo (FR), para un Pap, a menudo como Co-testing o pruebas de VPH-ar con Pap; para mujeres de riesgo promedio de 30 a 65 años de edad, se abandonó el Co-testing y se cambió por el Pap cervical cada tres años o prueba de VPH-ar sola cada cinco años,[9] con la toma por el médico durante un examen pélvico; en mujeres de alto riesgo, como aquellas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con inmunosupresión, se recomiendan exámenes de detección más frecuentes.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Velázquez López, José Luis y Aguado Pérez, Rogelio Apolo. La prueba de VPH-ar por auto-toma. 2021, 14(1): 8-17

Barreras para la detección del cáncer de cuello uterino

En algunos países desarrollados, 20% de las mujeres no se han realizado las pruebas recomendadas para la detección del CaCu, no han sido evaluadas de acuerdo con las pautas de salud, principalmente en mujeres marginadas,[10,11] lo cual contribuye a una mayor incidencia y de tasas de mortalidad por CaCu.[11]

Se han identificado múltiples tipos de barreras que impiden la participación en los programas de detección del CaCu. Primero, cuando es realizada por el médico, por vergüenza,[12,13] por factores socioculturales, ya que a menudo informan renuencia a que un médico vea y toque su área genital. Las mujeres que han sido abusadas sexualmente o que han experimentado violencia en la pareja íntima, a menudo se sienten incómodas con un examen pélvico estándar, la experiencia de incomodidad o dolor en una visita clínica anterior.[12-14] Es de destacarse que la falta de comprensión sobre la importancia de la detección del VPH o del CaCu, o subestimar el riesgo, interfieren con el cumplimiento. Las tasas de detección son más altas en mujeres que conocían el intervalo de detección recomendado para CaCu,[13] además, la educación sobre la conciencia del cáncer aumenta la participación de las mujeres en los programas de detección, sin embargo, los desafíos prácticos o las barreras socioeconómicas dificultan el cumplimiento de las pautas de detección recomendadas, la mayoría de las mujeres respondieron olvidar programar una cita, otras no lo hicieron por embarazo, lactancia o por encontrarse en tratamiento de fertilidad. La subestimación del tiempo transcurrido desde la evaluación previa se ha identificado como otro factor asociado con la no asistencia o el tiempo que le lleva ir a la clínica, debido a la interrupción de sus vidas cotidianas y dificultades con el transporte o cuidado de los hijos.[15] En ausencia de seguridad social, donde se reportó que sólo 60.6% de mujeres sin seguro cumplen con el tamizaje recomendado frente al 85.2% de aseguradas; incluso si la atención médica es universal, el bajo nivel socioeconómico se asoció con un menor cumplimiento de la detección del CaCu; la mitad no son examinadas.[2-5]

Las barreras socioeconómicas y socioculturales descritas anteriormente evitan que muchas mujeres no cumplan con las recomendaciones para la detección del CaCu, donde las tasas de mortalidad son mayores.[16]

La auto-toma puede aumentar la participación en la detección del cáncer de cuello uterino

La auto-toma ofrece a las mujeres la opción de recolectar muestras vaginales o cervicales en casa como un medio para aumentar la participación en programas de detección de CaCu; reduce el costo y logística potencial para el paciente y permite una mayor sensación inicial de privacidad y autonomía, y es preferida a la muestra por el médico;[17] puede conducir a mayores tasas de participación (tabla 1).[2-5]

Cuando se ofrecen las pruebas para auto-toma, a través de un dispositivo con explicación de cómo usarlo, se incrementa el número de mujeres para la detección de CaCu comparado con la citología mejora significativamente la participación de las mujeres en la detección del CaCu, incluso mejor que la toma por el médico; sin embargo, la auto-toma no siempre da como resultado tasas de participación más altas y los resultados dependen en gran medida del país o la población estudiada (tabla 1).[18] La auto-toma tiene particular beneficio para las mujeres de ciertos grupos socioeconómicos; aumenta en mujeres de zonas rurales marginadas.[19,20]

Las mujeres prefieren la auto-toma que la muestra por el médico

Las mujeres que participan en la auto-toma para la detección del CaCu informaron una experiencia positiva, la mayoría la prefieren en lugar del Pap: además, aumenta las tasas

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Velázquez López, José Luis y Aguado Pérez, Rogelio Apolo. La prueba de VPH-ar por auto-toma. 2021, 14(1): 8-17

Tabla 1. Tasas de participación en mujeres no seleccionadas ofreció la opción de participar en el tamizaje convencional del cáncer de cuello de útero realizado por un médico o con auto-toma vaginal.

Países	Grupo control	Auto-toma	Invitación a Pap	Invitación a auto-toma	p	RR
17	59,389	104,490	344.9 - 20.28	611.7 - 35.98	< 0.001	49.8 - 2-92

de detección del CaCu en 6.5%.[21] La auto-toma eliminó las barreras logísticas clave relacionadas con la toma en la clínica, eliminó la incomodidad física y emocional del Pap;[15] la auto-toma en casa era menos embarazosa, menos incómoda y más conveniente que el Pap realizado por el médico. En cambio, las mujeres informaron que el Pap causó más molestias, dolor y vergüenza que la auto-toma,[22] la mayoría de las mujeres prefirió este método porque interfería mucho menos con sus responsabilidades diarias y consumía menos tiempo que ir a la clínica y mayor facilidad, además, las auto-tomas de la prueba de VPH-ar entregadas por correo se consideraron confiables; aunque, 40% estaban preocupadas de que pudiera ser inferior a las muestras tomadas por el médico, aunque se apoya la auto-toma para pruebas de VPH-ar,[23] algunas mujeres informaron que tenían miedo de hacerse daño durante la auto-toma;[22] pero, las tasas de participación son más altas con la auto-toma que el Pap realizado por el médico y el Co-testing, la mayoría informaron experiencias positivas con mejor cumplimiento del paciente.

La auto-toma vaginal es comparable a las muestras tomadas por el médico

Tanto las pacientes como los médicos han expresado su preocupación acerca de si la auto-toma vaginal es comparable al muestreo clínico cervical en la detección de VPH-ar, y encontraron un acuerdo de positividad de VPH de moderado a bueno (coeficiente kappa que varía de 0.24 a 0.96, sensibilidad general de 0.74 y especificidad de 0.88) entre estos dos métodos de muestreo, además, tiene un excelente desempeño diagnóstico de la infección por VPH con la auto-toma para evaluar la precisión clínica de la detección del VPH en auto-toma vaginal versus muestras recolectadas del cuello uterino para detectar NIC-2+. La sensibilidad para la detección del VPH en las auto-tomas no fue diferente a las muestras recolectadas por el médico para la detección de NIC-3+. Para el Pap, usando LSIL como umbral, la auto-toma fue 14% más sensible para detectar NIC-2+. Para la detección del VPH, se encontró una reducción general del 12% en la sensibilidad para la detección de NIC-2+ comparada con muestras recolectadas por el médico, pero esta sensibilidad reducida sólo se asoció con la HC2; y no se encontró ésta cuando la detección del VPH se realizó utilizando PCR. La auto-toma vaginal es igualmente buena para las mujeres que no participan en programas de detección que involucren la toma por el médico, en particular si la auto-toma se combina con la amplificación de ADN, dada su sensibilidad mejorada.[2-5]

En muestras vaginales y del cuello uterino tomadas y obtenidas por el médico para la detección de los genotipos de VPH-ar, el tamizaje con prueba de VPH-ar, a través de hisopos vaginales para la auto-toma e hisopos cervicales obtenidos fueron 91.4% concordantes, 93.4% entre las muestras recolectadas por el paciente y las recolectadas por el médico utilizando la prueba de VPH-ar, basada en PCR, para detectar los genotipos de VPH-ar; así, la concordancia general de detección de VPH de las dos técnicas de muestreo fue del 94.2%.[24] Una comparación entre dos dispositivos de auto-toma vaginal (cepillo Evalyn versus dispositivo de recolección de Qvintip) y muestra por el médico no mostró diferencias significativas para NIC-2+ o NIC-3+ y la especificidad de las pruebas de VPH-ar entre la auto-toma, en comparación con la toma médica mostró un acuerdo en las tasas generales de detección de VPH-ar, en muestras recolectadas

Tabla 2. Estudios, comparando la detección de VPH-ar en muestras vaginales obtenidas por auto-toma con las muestras cervicales obtenidas por el médico.

Autores	Número	Dispositivos	Prueba de VPH	Valor kappa	Detección de VPH %	Sensibilidad para la detección NIC %	
9	10,779	Dacron brush Evalyn brusch Cobas swab Citobrusch	HC2/PCR RealTime HPV 1 Cobas 4800 Xpert HPV CareHPV	0.68	93.07	0.96 0.98	NIC-2+ NIC-3+

por el médico y las recolectadas por el médico para ambos dispositivos de muestreo, con kappa de 0.82 para el cepillo Evalyn y kappa de 0.78 para el dispositivo Qvintip. La comparación de las muestras vaginales recogidas por el paciente o por el médico son igualmente sensibles y específicas en la detección de las lesiones precancerosas; en mujeres con frotis cervicales anormales o síntomas, el valor de kappa en muestras obtenidas por el médico y la auto-toma vaginal fue de 0.82.[25] La concordancia de prevalencia de VPH-ar de 96.8%, entre las muestras cervicovaginales recogidas por auto-toma y el Pap cervical tomado por el médico,[26] en mujeres con diagnóstico de lesiones premalignas cervicales o CaCu se encontró una alta concordancia con la positividad de VPH-ar entre muestras recogidas por el médico y auto-tomas, dependiendo del dispositivo de muestreo y la prueba de detección utilizada.[27]

La prueba de VPH con auto-toma y Pap de seguimiento son más sensibles que un Pap solo

La combinación de auto-toma para la prueba de VPH-ar y el seguimiento con Pap de apoyo para obtener un resultado positivo de VPH-ar han demostrado ser más sensibles que el Pap solo. La prueba de VPH-ar es tan sensible, o más, para la detección de NIC-2+, por histopatología que las muestras tomadas por el médico. La detección de VPH-ar por auto-toma es menos específica que las muestras recolectadas por el médico que exhiben NIC-2+ (es decir, las muestras positivas para VPH-ar a menudo muestran un Pap menos severo), la mayor sensibilidad de la auto-toma y las pruebas de VPH-ar, frente al Pap tomado por el médico, podría disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas al CaCu.

La mayor sensibilidad de las pruebas de VPH-ar, a partir de la auto-toma es más sensible para detectar NIC-2+ que el Pap; la proporción de mujeres con Pap basal normal inicial que pueden desarrollar NIC-2+ durante el seguimiento es tres veces mayor que la proporción de mujeres con resultados negativos para VPH-ar (obtenidos por auto-toma) que pueden desarrollar NIC-2+ más tarde; la detección de VPH da mayor información que el Pap para predecir futuras anomalías relacionadas con cáncer; se comparó la auto-toma con una prueba de VPH con la toma de Pap por el médico y seguimiento a las mujeres positivas para VPH-ar, después del muestreo; la razón de riesgo u odds ratio (OR) para encontrar lesiones histopatológicas NIC-2 o NIC-3 con la auto-toma en comparación con el Pap convencional fue de 5.4. Otro reporte encontró tasas de respuesta similares más altas con la auto-toma y la razón de posibilidades de detección de citopatología de NIC-2 fue de 2.0; incluso, la auto-toma para la detección de VPH-ar ayuda a capturar más personas afectadas por VPH-ar en la población; con 10 veces mayor probabilidad de tener un Pap positivo si el resultado de VPH-ar, es positivo en la auto-toma. La razón de probabilidad de 2.1 para la detección de NIC-2+ en tamizaje con auto-toma versus en no participantes, también se demostró que la detección de NIC-2+ fue mayor con la auto-toma comparadas con mujeres que se invitaron a toma de Pap, se reportó en auto-tomas que la prevalencia de VPH-ar fue de 10.8%, y si es positiva tuvieron riesgo relativo (RR) de 15.7 para NIC-2+; así, la auto-toma es más sensible que el Pap para la detección de NIC-2+.[2-5]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Velázquez López, José Luis y Aguado Pérez, Rogelio Apolo. La prueba de VPH-ar por auto-toma. 2021, 14(1): 8-17

La auto-toma en la detección de VPH-ar con Pap de seguimiento es una ayuda útil para la detección de Pap anormales, mejora la detección cuando se compara con el uso de Pap solo y la mayor aceptación de la auto-toma.

En algunos países, la auto-toma para la detección de genotipos de VPH-ar no se recomienda actualmente como parte del estándar; se ha implementado en muchos países para aumentar la participación en la detección del CaCu y mejorar los resultados.[26,29] Algunos cambiaron a la detección recomendada de VPH-ar cada cinco años, con auto-toma bajo supervisión médica/atención médica y son confiables y se están incorporando en los programas nacionales de CaCu;[18] incluso en poblaciones particulares de bajos ingresos con baja asistencia de detección,[30-34] ayuda a aumentar las tasas de participación.[35] Se ofreció a mujeres no seleccionadas recordatorios o la atención habitual más kits de auto-toma a domicilio, [36] lo cual podría aumentar la participación y ser parte de la atención preventiva futura.

El papel del análisis de microbioma vaginal en el diagnóstico y monitoreo del VPH

Las asociaciones entre la microbiota vaginal y la adquisición, persistencia o progresión del VPH es un área creciente de investigación y posible intervención terapéutica. La microbiota vaginal contribuye al retraso en la eliminación del VPH, activación de vías cancerígenas y riesgo de CaCu.[37,38] La auto-toma para VPH-ar con la adición de microorganismos asociados proporciona a las pacientes y médicos información clínica cada vez más relevante y procesable. En la mayoría de las mujeres, la microbiota vaginal sana se caracteriza por el dominio de uno o dos miembros del género Lactobacillus, bacterias Gram positivas que se cree que juegan un papel clave en el mantenimiento de un ambiente vaginal saludable.[39,40] Se han descrito varios estados de la comunidad microbiana, de los cuales dominan los Lactobacillus asociados con la salud y los estados más diversos asociados con afecciones como la vaginosis bacteriana (VB).[40] También se pueden ver firmas vaginales de microbiota vaginal durante una infección por VPH; incluyendo aumento de la diversidad microbiana vaginal, disminución de Lactobacillus spp., niveles y mayor presencia de microbios específicos como Sneathia spp. o Gardnerella vaginalis.[41] Ciertos Lactobacillus spp. pueden ser protectoros, mientras que otros microorganismos vaginales pueden aumentar el riesgo de infección de VPH y CaCu, la diversidad microbiana vaginal de mujeres positivas para VPH fue mayor que la de las mujeres negativas para el VPH, y *G. vaginalis* se encontró con mayor frecuencia en mujeres positivas para VPH, la microbiota dominada por ciertos Lactobacillus spp. se asociaron con la eliminación de los niveles de VPH, mientras que las comunidades con bajo Lactobacillus spp. y alto Atopobium spp. tuvieron tasas de depuración más lentas, la positividad del VPH se asoció con una menor proporción de Lactobacillus spp., mayor diversidad microbiana y recuentos de Sneathia spp., en ciertos Lactobacillus spp., la abundancia estuvo inversamente asociada con la detección del VPH, la infección por VPH se asoció con un microbioma más diverso y la falta de ciertos Lactobacillus spp.[41] La mayor diversidad del microbioma vaginal y niveles más bajos de Lactobacillus (particularmente L. jensenii) se asocian con HSIL en comparación con LSIL. Asociaciones adicionales con HSIL incluyen niveles altos de especies de Sneathia, Anaerococcus y Peptostreptococcus, las pacientes con CaCu tienen un microbiota vaginal dominada por ciertas citocinas y Fusobacterium. La composición del microbioma vaginal como se encuentra en la VB está particularmente asociada con la presencia o eliminación del VPH; se correla-

ciona positivamente la VB y VPH, la infección persistente por VPH la prevalencia de VB es mayor que las pacientes con depuración de VPH; también se asocia NIC-2+ y la presencia de VB (OR: 3.90), proporcionando apoyo adicional para la asociación entre VB, infección por VPH y desarrollo de CaCu.[38]

El microbioma vaginal es un área de tratamiento emergente; la auto-toma de la prueba de VPH-ar con análisis microbiano vaginal proporciona información adicional relacionada con VPH, CaCu y salud vaginal general. Además del seguimiento y el tratamiento de resultados anormales, se beneficia con intervenciones específicas de microbiomas, que incluyen probióticos, prebióticos, sugerencias dietéticas, prácticas sexuales e higiene, y manejo de anticonceptivos.[37]

DISCUSIÓN

La participación en programas de detección de CaCu es factor clave para mejorar los resultados, muchas personas no cumplen con las pautas de detección estándar, a menudo por una combinación de razones, el cumplimiento deficiente de la paciente está causado por la falta de tiempo para acudir a consulta, vergüenza relacionada con el examen pélvico y/o molestias o dolor previos durante la toma del Pap.[2-5,22] Las barreras socioculturales y socioeconómicas hacen que las mujeres pospongan o rechacen el tamizaje regular del CaCu; incluso el porcentaje de mujeres que no se realizan pruebas de tamizaje es mayor en ciertas poblaciones; principalmente con bajo nivel socioeconómico.[10,41-42] La auto-toma de muestras vaginales para la detección de VPH-ar tiene el potencial de mejorar el acceso de pacientes a la atención, conducir a un mayor cumplimiento de los programas actuales de detección de CaCu y mejorar las tasas de su detección.[21] La auto-toma para las pruebas de VPH-ar, con una consulta de seguimiento posterior y el Pap en casos positivos son más sensibles en comparación con el Pap tomado por el médico para detectar NIC-2+, una prueba de VPH-ar negativa es más predictiva para un riesgo reducido de tres años de desarrollar CaCu que un Pap negativo, la detección de VPH-ar, con auto-toma y seguimiento adecuado en casos positivos, es más eficaz que el Pap de rutina.

La auto-toma también presenta nuevos retos para la atención al paciente: podría disminuir la relación médico-paciente, que contribuye a la disminución del seguimiento, o posibilidad de pruebas excesivas, las mujeres necesitarán ser informadas para evitar sentimientos de inseguridad durante el muestreo y miedo a hacerse daño; podrían aumentar las demandas de atención médica; un seguimiento adecuado e instrucciones claras sobre cómo interpretar un resultado positivo tiene el potencial de aumentar la ansiedad de la paciente; aunque, muchas infecciones por VPH desaparezcan espontáneamente, la educación sobre el VPH es importante para garantizar la participación adecuada de la paciente. En el futuro, se necesitarán infraestructura y pautas adicionales para respaldar el uso de la auto-toma de la prueba de VPH-ar; en muchos países actualmente implementan la auto-toma como parte de su protocolo nacional de detección de CaCu y se centra en mujeres que no han respondido a las invitaciones repetidas y abordar las ansiedades,[2-5] para mejor a las mujeres de comunidades no protegidas, tanto para la detección seguimiento y tratamiento del CaCu,[11] los efectos a largo plazo de las vacunas contra el VPH probablemente cambien la epidemiología del VPH y su detección. La relación ente la detección de VPH estará en función del análisis de microbiomas vaginales en la detección de la presencia de bacterias comensales y patógenas que se asocian positiva o negativamente con la infección por VPH. La auto-toma tiene el potencial de alentar a las mujeres a comprometerse regularmente con su médico para la detección adecuada del CaCu y proporcionar información sobre la salud vaginal. Las pruebas de microbioma vaginal han hecho que la detección del VPH y microorganismos asociados sean fácilmente accesibles, proporcionando información adicional con el potencial de complementar y mejorar el diagnóstico y el control de la infección por VPH y CaCu.[2-5]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Velázquez López, José Luis y Aguado Pérez, Rogelio Apolo. La prueba de VPH-ar por auto-toma. 2021, 14(1): 8-17

CONCLUSIÓN

El tamizaje del CaCu para mujeres de riesgo promedio de 30-65 años es con la prueba de VPH-ar, sólo cada cinco años (sin Pap cervical), en varios países ofrecen auto-toma, y las pruebas de VPH están reemplazando al Pap convencional, la auto-toma puede convertirse en la opción más viable con la educación adecuada de la paciente.

REFERENCIAS

1. US Preventive Services Task Force UPSTF. Draft Recommendation Statement: Cervical Cancer: Screening. (2017). Disponible en: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening.
2. Vargas-Hernández V. M. Current Screening in Cervical Cancer. *Arc Cancer Sci Treat*. 2018;1(1):103.
3. Víctor Manuel Vargas Hernández. Víctor Manuel Vargas Aguilar. Eliminación del cáncer cervical revista de la federación latinoamericana de sociedades de obstetricia y ginecología (FLASOG) número 13, marzo 2020.
4. Vargas Hernández Víctor Manuel. Toward A Better Screening for Cervical Cancer. Cytol Histol Int J 2020, 4(1): 000116.
5. Víctor Manuel Vargas Hernández. Towards a Better Screening for Cervical Cancer, *Online J Gyne Obste Maternity Care*, pp. 1-6, 2020, 26420163.
6. Schiffman, M. Cervical cancer screening: epidemiology as the necessary but not sufficient basis of public health practice. *Prev Med* (2017) 98:3-4.
7. Gupta S, Palmer C, Bik EM, Cárdenas JP, Nuñez H, Kraal L, Bird SW, Bowers J, Smith A, Walton NA, Goddard AD, Almonacid DE, Zneimer S, Richman J and Apte ZS. (2018). Self-Sampling for Human Papillomavirus Testing: Increased Cervical Cancer Screening Participation and Incorporation in International Screening Programs. *Front. Public Health*, 6:77.
8. Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda system for reporting cervical cytology: a historical perspective. *Acta Cytol*, 2017, 61:359-72.
9. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, *et al*. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* (2016) 2:16086.
10. US Preventive Services Task Force UPSTF. *Draft Recommendation Statement: Cervical Cancer: Screening*. (2017). Disponible en: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/cervical-cancer-screening2.
11. National Center for Health Statistics. *Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health*. Hyattsville, *MD: Government Printing Office* (2017).
12. Watson M, Benard V, King J, Crawford A, Saraiya M. National assessment of HPV and Pap tests: changes in cervical cancer screening, national health interview survey. *Prev Med* (2017) 100:243-7.
13. Chorley AJ, Marlow LAV, Forster AS, Haddrell JB, Waller J. Experiences of cervical screening and barriers to participation in the context of an organised programme: a systematic review and thematic synthesis. *Psychooncology* (2017) 26:161-72.
14. Marlow LAV, Waller J, Wardle J. Barriers to cervical cancer screening among ethnic minority women: a qualitative study. *J Fam Plann Reprod Health Care* (2015) 41:248-54.
15. Alcalá HE, Mitchell E, Keim-Malpass J. Adverse childhood experiences and cervical cancer screening. *J Womens Health (Larchmt)* (2017) 26:58-63.

16. Zehbe I, Wakewich P, King A-D, Morrisseau K, Tuck C. Self-administered versus provider-directed sampling in the Anishinaabek Cervical Cancer Screening Study (ACCSS): a qualitative investigation with Canadian first nations women. *BMJ Open* (2017) 7:e017384.
17. Lam JUH, Elfström KM, Ejegod DM, Pedersen H, Rygaard C, Rebolj M, *et al*. High-grade cervical intraepithelial neoplasia in human papillomavirus self-sampling of screening non-attenders. *Br J Cancer* (2017) 118:138-44.
18. Nelson EJ, Maynard BR, Loux T, Fatla J, Gordon R, Arnold LD. The acceptability of self-sampled screening for HPV DNA: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* (2017) 93:56-61.
19. Viviano M, Catarino R, Jeannot E, Boulvain M, Malinverno MU, Vassilakos P, *et al*. Self-sampling to improve cervical cancer screening coverage in Switzerland: a randomised controlled trial. *Br J Cancer* (2017) 116:1382-8.
20. Chatzistamatiou K, Chatzaki E, Constantinidis T, Nena E, Tsertanidou A, Agorastos T. Self-collected cervicovaginal sampling for site-of-care primary HPV-based cervical cancer screening: a pilot study in a rural underserved Greek population. *J Obstet Gynaecol* (2017) 37:1059-64.
21. Gottschlich A, Rivera-Andrade A, Grajeda E, Alvarez C, Mendoza Montano C, Meza R. Acceptability of human papillomavirus self-sampling for cervical cancer screening in an Indigenous Community in Guatemala. *J Glob Oncol* (2017) 3:444-54.
22. Wong ELY, Chan PKS, Chor JSY, Cheung AWL, Huang F, Wong SYS. Evaluation of the impact of human papillomavirus DNA self-sampling on the uptake of cervical cancer screening. *Cancer Nurs* (2016) 39:E1-11.
23. Allen-Leigh B, Uribe-Zúñiga P, León-Maldonado L, Brown BJ, Lörincz A, Salmeron J, *et al*. Barriers to HPV self-sampling and cytology among low-income indigenous women in rural areas of a middle-income setting: a qualitative study. *BMC Cancer* (2017) 17:734.
24. Mao C, Kulasingam SL, Whitham HK, Hawes SE, Lin J, Kiviat NB. Clinician and patient acceptability of self-collected human papillomavirus testing for cervical cancer screening. *J Womens Health (Larchmt)* (2017) 26:609-15.
25. Obiri-Yeboah D, Adu-Sarkodie Y, Djigma F, Hayfron-Benjamin A, Abdul L, Simpore J, *et al*. Self-collected vaginal sampling for the detection of genital human papillomavirus (HPV) using care HPV among Ghanaian women. *BMC Womens Health* (2017) 17:86.
26. Asciutto KC, Henningsson AJ, Borgfeldt H, Darlin L, Borgfeldt C. Vaginal and urine self-sampling compared to cervical sampling for HPV-testing with the cobas 4800 HPV test. *Anticancer Res* (2017) 37:4183-7.
27. Ketelaars PJW, Bosgraaf RP, Siebers AG, Massuger LFAG, van der Linden JC, Wauters CAP, *et al*. High-risk human papillomavirus detection in self-sampling compared to physician-taken smear in a responder population of the Dutch cervical screening: results of the VERA study. *Prev Med* (2017) 101:96-101.
28. Leinonen MK, Schee K, Jonassen CM, Lie AK, Nystrand CF, Rangberg A, *et al*. Safety and acceptability of human papillomavirus testing of self-collected specimens: a methodologic study of the impact of collection devices and HPV assays on sensitivity for cervical cancer and high-grade lesions. *J Clin Virol* (2017) 9(9-100):22-30.
29. Madzima TR, Vahabi M, Lofters A. Emerging role of HPV self-sampling in cervical cancer screening for hard-to-reach women: focused literature review. *Can Fam Physician* (2017) 63:597-601.
30. Lim AW, Hollingworth A, Kalwij S, Curran G, Sasieni P. Offering self-sampling to cervical screening non-attenders in primary care. *J Med Screen* (2017) 24:43-9.
31. Smith MA, Edwards S, Canfell K. Impact of the national cervical screening programme in New Zealand by age: analysis of cervical cancer trends 1985-2013 in all women and in Māori women. *Cancer Causes Control* (2017) 28:1393-404.
32. Kobetz E, Seay J, Amofah A, Pierre L, Bispo JB, Trevil D, *et al*. Mailed HPV self-sampling for cervical cancer screening among underserved minority women: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* (2017) 18:19.
33. Anderson C, Breithaupt L, Des Marais A, Rastas C, Richman A, Barclay L, *et al*. Acceptability and ease of use of mailed HPV self-collection among infrequently screened women in North Carolina. *Sex Transm Infect* (2018) 94(2):131-7.
34. Arrossi S, Paolino M, Thouyaret L, Laudi R, Campanera A. Evaluation of scaling-up of HPV self-collection offered by community health workers at home visits to increase screening among socially vulnerable under-screened women in Jujuy Province, Argentina. *Implement Sci* (2017) 12:17.
35. Vorsters A, Arbyn M, Baay M, Bosch X, de Sanjosé S, Hanley S, *et al*. Overcoming barriers in HPV vaccination and screening programs. *Papillomavirus Res* (2017) 4:45-53.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Velázquez López, José Luis y Aguado Pérez, Rogelio Apolo. La prueba de VPH-ar por auto-toma.
2021, 14(1): 8-17

36. Winer RL, Tiro JA, Miglioretti DL, Thayer C, Beatty T, Lin J, *et al*. Rationale and design of the HOME trial: a pragmatic randomized controlled trial of home-based human papillomavirus (HPV) self-sampling for increasing cervical cancer screening uptake and effectiveness in a U.S. healthcare system. *Contemp Clin Trials* (2018) 64:77-87.
37. Kyrgiou M, Mitra A, Moscicki A-B. Does the vaginal microbiota play a role in the development of cervical cancer? *Transl Res* (2017) 179:168-82.
38. Víctor Manuel Vargas Hernández. Vaginal Microbiota and its Oncological Risk. Gynecologist. 2019; 1(1): 1005. ISSN: 2639-1791 Volume 2, Issue 1, 2019, PP: 37-42. 2019.
39. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* (2017) 595:451-63.
40. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: the unexpected friendship. *Trends Microbiol* (2018) 26:16-32.
41. Shannon B, Yi TJ, Perusini S, Gajer P, Ma B, Humphrys MS, *et al*. Association of HPV infection and clearance with cervicovaginal immunology and the vaginal microbiota. *Mucosal Immunol* (2017) 10:1310-9.
42. Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer* (2017) 123:1044-50.

Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos

Víctor Manuel Vargas Hernández*, José de Jesús Curiel Valdés*, Víctor Manuel Vargas Aguilar*, Ana Alfaro Cruz*

RESUMEN

ANTECEDENTES. Células escamosas atípicas de significado indeterminado, término utilizado por el sistema Bethesda para informar la citología de las anomalías de las células epiteliales cervicales. **OBJETIVO.** Explicar el término, etiología, diagnóstico y manejo de las células escamosas atípicas de significado indeterminado. **MÉTODOS.** Se realizará una revisión en PubMed, CrossRef, Google Académico sobre células escamosas atípicas de significado indeterminado, de acuerdo con el sistema Bethesda en la forma como se informa las anomalías de las células epiteliales cervicales, que requiere un seguimiento adicional mediante la realización de pruebas de triage. **RESULTADOS.** En pacientes con células escamosas atípicas de significado indeterminado, 64 a 81% tienen virus del papiloma humano de alto riesgo, representa una mezcla de células epiteliales escamosas en diferentes etapas de transición desde la atipia de menor riesgo a una lesión intraepitelial escamosa de alto grado, algunas con potencial de regresar a la normalidad; el manejo en menores de 25 años con células escamosas atípicas de significado indeterminado, se prefiere repetir la citología al año, y si el resultado es negativo se repite la citología en un año; después de eso, si el resultado es negativo pasa a tamizaje de rutina. Las pacientes deben ser informadas y seguidas de cerca, para que no se pierdan y desarrollen cáncer de cuello de útero. **CONCLUSIONES.** La mayoría de las mujeres con diagnóstico de células escamosas atípicas de significado indeterminado son asintomáticas, lo que puede significar un reporte negativo a una lesión intraepitelial escamosa de alto grado verdadera, es un desafío su manejo y debe abordarse mediante la clasificación con pruebas moleculares triage.

Palabras clave: citología, prueba de VPH, colposcopia

ABSTRACT

BACKGROUND. Atypical squamous cells of undetermined significance, a term used by the Bethesda system to report cytology of cervical epithelial cell abnormalities. **OBJECTIVE.** To explain the term, etiology, diagnosis and management of atypical squamous cells of undetermined significance. **METHODS.** A PubMed, CrossRef, Google Scholar review on atypical squamous cells of undetermined significance will be performed; that according to the Bethesda system in the way cervical epithelial cell abnormalities are reported, which requires additional follow-up by performing triage tests. **RESULTS.** In patients with atypical squamous cells of undetermined significance, 64 to 81% have high-risk human papillomavirus, representing a mixture of squamous epithelial cells in different stages of transition from lower-risk atypia to a high-risk squamous intraepithelial lesion. degree, some with the potential to return to normal; management in patients under 25 years of age with atypical squamous cells of undetermined significance, it is preferred to repeat the cytology a year later, and if the result is negative, the cytology is repeated in 1 year, after that, if the result is negative, it goes on to routine screening. Patients must be informed and followed closely, so that they do not get lost and develop cervical cancer. **CONCLUSIONS.** The majority of women diagnosed with atypical squamous cells of undetermined significance are asymptomatic, which can mean a negative report of a true high-grade squamous intraepithelial lesion, its management is a challenge and should be addressed by classification with molecular triage tests.

Keywords: cytology, HPV test, colposcopy

* Colegiados y Profesores de COMEGIC

Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Insurgentes Sur 605-1403, Nápoles 03810, Ciudad de México.

Tel. 55746647. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Curiel Valdés, José de Jesús; Vargas Aguilar, Víctor Manuel y Alfaro Cruz, Ana. Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. 2021, 14(1): 18-26

ANTECEDENTES

Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) es un término utilizado por el sistema Bethesda para informar la citología cervical, para informar la categoría de anomalías de las células epiteliales cervicales; los cambios citológicos anormales que sugieren una lesión intraepitelial escamosa (SIL) son cualitativa y cuantitativamente menores al diagnóstico definitivo de SIL;[1] un reporte de ASC-US en 10 a 20% tienen un grado variable de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) o de carcinoma de células escamosas (SCC) de cuello uterino.[2,3] En países desarrollados los programas organizados de tamizaje para la detección del cáncer de cuello uterino (CaCu) redujeron la incidencia y mortalidad de éste.[4-8] CaCu es el cuarto cáncer más común a nivel mundial, después del cáncer de mama (CM), cáncer colorrectal y cáncer de pulmón; es el primer o segundo más común en mujeres en 42 países de bajos recursos o emergentes.[3] La tasa de incidencia de CaCu por edad en el mundo es de 13.1 (6.4 para por 100 000 mujeres-año y la tasa de mortalidad por edad es de 6. 9 (1.9 por 100 000) y en países desarrollados la incidencia se redujo a 7.4 por cada 100 000, y la mortalidad a 2.8 por cada 100 000 mujeres.[9-11]

La infección por virus del papiloma humano de alto grado (VPH-ar) persistente, y el desarrollo de CaCu, a través de la prevención primaria con la vacunación contra el VPH y la prevención secundaria; a través de la y los programas de tamizaje para la detección de HSIL y CaCu, seguimiento y tratamiento de HSIL.[4] En cuanto al diagnóstico de CaCu en etapas tardías, la tasa de mortalidad es de 100%; la prevención secundaria con programas de tamizaje en la detección de HSIL, que son de lento crecimiento y susceptibles de tratamiento,[1-5,10] principalmente en países emergentes, se tiene la probabilidad de eliminar las muertes por CaCu.[1-5]

La evidencia científica sugiere que los VPH-ar causan más del 90% del CaCu con 50 a 73.8% por genotipos VPH-16 y 12 a 16.4% por VPH-18.[1-5,12] La prueba de tamizaje en la detección para el diagnóstico es la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) y colposcopia con biopsia dirigida, y recientemente la citología de base líquida (LBC) y las pruebas de ADN del VPH-ar y colposcopia.[1-5]

El uso del Pap se inició en los 40, con limitaciones en países emergentes por varias razones, como alto costo y demora del resultado, bajas tasas de cobertura, la cual en países emergentes de América Latina, asiáticos o africanos oscila de 15 a 20%, incluso menores, o no existe. Los métodos visuales con la inspección visual del cuello de útero es una nueva forma de detección, con resultados inmediatos y tratamiento exitoso para la mayoría de las lesiones precancerosas identificadas.[1-5,11,12]

SISTEMA DE REPORTE CITOLÓGICO DE LA TERMINOLOGÍA BETHESDA

El Pap cervical negativo se informa como negativo para lesión intraepitelial o malignidad (NILM), ASC-US, células escamosas atípicas: no se puede excluir un grado alto (ASC-H), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) y SCC. Las anomalías de las células glandulares incluyen células glandulares atípicas (AGC), incluidas las células endocervicales y endometriales (que no se especifican de otra manera o favorecen a las neoplásicas), adenocarcinoma endocervical in situ (AIS) y adenocarcinoma; se revisa, la comprensión y sus implicaciones del manejo diagnóstico de ASC-US.[13-20]

CARCINOGÉNESIS

El CaCu no es una infección de transmisión sexual (ITS), se desarrolla a partir de células escamosas intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) cervicales o la neoplasia intraepitelial cervical grado 2/3 (NIC-2/3), causadas por un patógeno común de una ITS por VPH-ar. Existen más de 200 genotipos de VPH y se han identificado 13 genotipos de VPH-ar que causan CaCu, los genotipos de VPH-16 y VPH-18 causan 70% de CaCu, principalmente en mujeres con inmunosupresión como las infectadas por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).[1-5,15] Las células escamosas atípicas que se observan en la citología cervical pueden estar relacionadas con la infección con NIC por VPH, o son simplemente imitaciones citológicas causadas por inflamación, secado por aire, atrofia con degeneración y otros artefactos. El 50% de mujeres con células escamosas atípicas están infectadas con VPH-ar, mientras que las otras mujeres no infectadas no tienen un mayor riesgo de CaCu.[1-5] Existe alta prevalencia de VPH-ar en pacientes con ASC-US, en la LBC, 64 a 81% de ASC-US tienen VPH-ar;[16] y la tasa de incidencia de VPH-ar-16/18 es 11.2 a 37% en ASC-US[17] incluso se ha reportado en 72-8%.[18]

Las células escamosas atípicas están relacionadas con un SIL subyacente por la infección por VPH; cuando existe la infección inicial con VPH-ar, la respuesta inflamatoria se resuelve al poco tiempo, la crónica progresa a una infección persistente grave asociada con cambios nucleares y citoplasmáticos. En presencia de VPH-ar, 16 y 18, y la producción de oncoproteínas o genes virales E6 y E7 codifican proteínas virales en las células infectadas que promueven la degradación de las proteínas de genes supresoras de tumores como la proteína p53 y pRb, respectivamente, favoreciendo la transformación maligna.[13,21-24]

EPIDEMIOLOGÍA

El CaCu a parte de tener como causa necesaria la I-VPH-ar, persistente, existen otros factores de riesgo (FR) asociados, como la vida sexual activa a edad temprana, el tabaquismo crónico,[59] la inmunosupresión principalmente por la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros.[25] Las LSIL o HSIL de cuello uterino son de crecimiento lento y estas últimas son más comunes entre los 35 a 45 años; principalmente en mujeres VIH positivas (VIH+) donde son de menor edad, de 25 a 35 años. La persistencia de la infección por VH-ar durante años hace que el pico de presentación de CaCu sea a los 50 años. Las ASC-US descritas como patología atípica, en un reporte citológico y se informan como normales, atípicos o sospechosos/malignos,[1-5] representa una mezcla de células epiteliales escamosas en diferentes etapas de transición desde la atipia de menor riesgo a una HSIL, algunas con potencial de regresar a la normalidad.

La clasificación histológica conocida como NIC es una clasificación de tres niveles de NIC que corresponde al número de capas de células epiteliales afectadas por atipia.[19]

ASC-US es una categoría diagnóstica común que se considera un diagnóstico difícil entre SIL negativo durante el[19] seguimiento con pruebas adicionales que no sólo identifican

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Curiel Valdés, José de Jesús; Vargas Aguilar, Víctor Manuel y Alfaro Cruz, Ana. Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. 2021, 14(1): 18-26

LSIL sino también HSIL; un reporte de ASC-US/ASC-H en conjunto tiene un riesgo menor en comparación con LSIL, que es el equivalente a NIC-1 por histopatología y HSIL (NIC-2/3).[19,20,21] La incidencia de ASC-US reportada es variable de 2.5 a 19.1%.[1-5,22]

En la historia natural de la enfermedad, el Pap anormal persistió en 74%, regresó en 8% y progresó en 18%,[46] con las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) que se asocian a la pérdida de ciertas proteínas de la cápside en muestras de ASC-US con progresión a HSIL; la detección de genotipos de VPH-16 y 18 en ausencia de expresión de la cápside L1 del VPH predice una HSIL;[24] la positividad a VIH promueve la persistencia del VPH y se asocia con una mayor incidencia de ASC-US, recuento bajo de CD4 y la falta de tratamiento antirretroviral se relacionaron con persistencia de la infección por VPH.[10,16,23,24,26]

PATOLOGÍA

ASC-US es un término descrito por el sistema Bethesda, se refiere a cambios citológicos anormales que sugieren lesión escamosa intraepitelial, pero son cualitativa y cuantitativamente menores que los de un diagnóstico definitivo de SIL.[1-5] Los criterios morfológicos de ASC-US incluyen células que tienen la forma y tamaño de células escamosas superficiales o intermedias con núcleos agrandados de 2.5 a 3 veces el área de las células escamosas intermedias normales, relación núcleo-citoplasma ligeramente aumentado, con mínima irregularidad e hipercromatismo. El citoplasma puede mostrar halo y paraqueratosis atípica (naranja densa) varían ligeramente debido a diferencias en la preparación de portaobjetos y técnicas de tinción (figura 1).[22,23]

La distinción entre una verdadera HSIL y neoplásica se basa en el número, tipo y gravedad del cambio tanto en el núcleo como en el citoplasma. Un frotis de ASC-US también puede mostrar mitosis, borrosidad de los bordes citoplasmáticos, binucleación y perlas corneales. Otros cambios histopatológicos in-

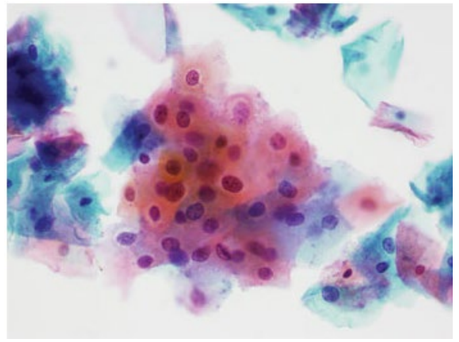


Fig. 1. Las células escamosas atípicas de importancia indeterminada, se observan células anormales en la citología, es un resultado preliminar y no un diagnóstico final.

cluyen células gigantes epiteliales escamosas y paraqueratosis.[22,23] La hipercromasia y el agrandamiento de los nucléolos sugieren una progresión de un ASC-US simple a mas LSIL/NIC-1. [1-5,27]

ASPECTOS CLÍNICOS

ASC-US es un informe del Pap en mujeres asintomáticas durante la detección poblacional; de presentarse con secreción vaginal hemática, molesta o acuosa, con dolor lumbar o signos de infección del tracto urinario, se diagnostica de manera oportuna.[22-23] En el examen físico se evalúa la salud general de la paciente y signos relacionados con patologías base de los cambios citológicos de ASC-US.

Es importante considerar los FR para determinar el estado de detección de las ASC-US que son similares a los de CaCu; en mujeres que nunca se han realizado el Pap inicial la regla es que presentan la forma más grave de HSIL o CaCu.[28]

DIAGNÓSTICO

El tamizaje para la detección de CaCu es partir de los 25 años de edad en mujeres inmunocompetentes asintomáticas de la población

general,[1-6] con pruebas a intervalos regulares se reduce la incidencia y muertes por CaCu;[7] en mujeres con síntomas sugestivos, se realiza la prueba,[17,22] se recomienda la prueba de VPH-ar, primaria o Co-testing o conjunta (prueba de VPH-ar y Pap) cada cinco años, o la detección mediante LBC cada tres años,[6,7] no se recomiendan pruebas para mujeres menores de 25 años porque la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias o desaparecen por completo, y las mujeres mayores de 65 años se suspende si han tenido un programa de tamizaje adecuado negativo.

La prueba de triage incluye LBC, métodos visuales o cualquier combinación recomendada regionalmente.[17] Las pruebas de clasificación son específicamente relevantes para pacientes con diagnóstico de ASC-US y permiten mayor delimitación de un reporte de ASC-US de una verdadero NILM, LSIL o HSIL,[22,23,29,29] además, se realiza un examen vaginal bimanual y con espéculo las pruebas basadas en VPH son más sensibles que el Pap solo, y es poco frecuente el desarrollo de CaCu si las pruebas son negativas de VPH-ar, aunque el Pap sea positivo.[22,30]

Los métodos visuales con ácido acético son la presencia de cambios aceto-blancos causados por la alta absorción de ácido acético por HSIL ricas en proteínas, logra una buena visualización colposcópica; se informan como negativo, positivo o sospecha de cáncer y se realizan en biopsias de cuello uterino guiadas por colposcopia, generalmente se realizan para IVAA positiva y sospechosa para pacientes con cáncer.[1-5,31,32]

En el diagnóstico diferencial de ASC-US podría representar diferentes patologías NILM, LSIL /NIC-1, HSIL/NIC-2+, e incluso CaCu invasivo temprano, o ser sólo un imitador en Pap causado por inflamación (cervicitis), secado por aire, atrofia con degeneración y otros artefactos. La verdadera diferenciación se logra mejor con la prueba de VPH-ar, colposcopia y biopsia dirigida, particularmente en ASC-US persistente.[27-30]

MANEJO TERAPÉUTICO

En la progresión variable del diagnóstico de ASC-US su manejo es un reto, por la posibilidad de sobretratamiento, riesgo de progresión a HSIL, incluso con manejo conservador, especialmente sino se realiza un seguimiento estrecho, 68% de ASC-US retrocedió a la normalidad a los 24 meses, mientras que entre 7-13% progresó a una LSIL-HSIL en el mismo periodo.[31-33]

El diagnóstico de ASC-US tiene importancia clínica cuando se asocia con una prueba de VPH-ar positivo,[12] que remite o se vuelve negativo, o persiste y progresa a LSIL o HSIL, la infección por VPH-ar persistente es más común en pacientes VIH positivas que negativas, y resulta en mayor incidencia de CaCu en pacientes VIH positivas.[32,33] El reporte de ASC-US inicial no justifica un tratamiento adicional, excepto repetir el Pap solo o realizar métodos visuales o genotipado del VPH (ADN o ARNm) cuando sea posible,[33] el ASC-US persistente, incluido el ASC-H, requiere una clasificación e intervención, incluido envío a colposcopia,[8] se define la persistencia de ASC-US en Pap repetido a los 12 meses o seriados de ASC-US;[24] las pruebas de VPH-ar, antes de la colposcopia en mujeres con ASC-US persistente proporcionaron una mejor sensibilidad diagnóstica comparada con un diagnóstico de NIC-2+;[34] el riesgo de NIC-3+, determinado por los resultados de las pruebas actuales y los antecedentes (incluidos los antecedentes desconocidos), es factor para las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia.[14]

En pacientes menores de 25 años con LSIL, ASC-US, prueba de VPH-ar-positivo o ASC-US sin prueba de VPH-ar, se prefiere repetir el Pap al año, y si el resultado es NILM/ASC-US/LSIL, se necesita otro Pap repetido en un año; después de eso, si el resultado es negativo pasa a tamizaje de rutina, basado en la edad. Si la prueba del VPH se realizó por primera vez para una paciente con ASC-US y es negativa, no se repite el Pap y pasa a tamizaje de rutina basada en la edad. La colposcopia está indicada si el primer Pap repetido al año muestra HSIL/ASC-H/ AGC/AIS o cuando el segundo Pap repetido al año muestra ASC-US o lesiones más graves (ASC-US+).[14]

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Curiel Valdés, José de Jesús; Vargas Aguilar, Víctor Manuel y Alfaro Cruz, Ana. Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. 2021, 14(1): 18-26

Usar las estimaciones de riesgo de NIC-3+ (basadas en las pruebas de VPH y antecedentes) cuando un paciente alcanza la edad de 25 años. Anteriormente, las pacientes de 25 años o más con ASC-US tenían dos opciones de manejo, la primera consistía en realizar la prueba de VPH (preferida) y, si es positiva, se envía a colposcopia, y si es negativa el Pap se repite en tres años. La segunda es repetir el Pap en un año y si es anormal se envía a colposcopia. Si el Pap repetido de un año es negativo, la paciente pasa a tamizaje de rutina basado en la edad.

Se puede diferir la colposcopia en pacientes en Pap y anomalías menores que indiquen infección por VPH, siempre que el riesgo de tener NIC-3+ sea bajo; con prueba de VPH-ar, con anomalías en el Pap de (LSIL/ASC-US) y tiene antecedentes de pruebas de VPH-ar o Co-testng de detección documentadas, ahora se tratan repitiendo las pruebas o pruebas conjuntas del VPH a un año (figura 2).[1-5,35,37]

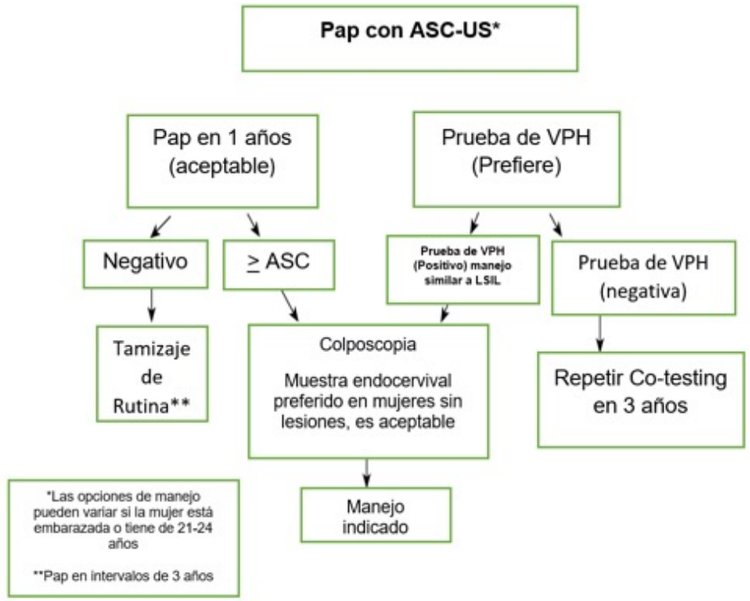


Fig. 2. Manejo de la Células escamosas atípicas de significado indeterminado
VPH (Virus del papiloma humano)
> ASC (células escamosas atípicas o lesión mayor)
> ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado o lesión mayor)
Co-testing (Pap mas prueba de VPH)
LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)
ASC-H (células escamosas atípicas que no se puede descartar HSIL)
HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado)
AGC (células glandulares atípicas)

La ASC-US tratada con betaglucano tópico, 73% del Pap de repetición después de seis meses, se negativizó sin efectos secundarios, los efectos de ácido poli-gamma-glutámico oral 1 a 1,5 g al día, la tasa de eliminación fue de 44% en pacientes con VPH-ar. Una dosis oral diaria de betacarotenos en pacientes diagnosticados con NIC-1 y 2, después de 12 meses de tratamiento, 60% de regresión de NIC-1; pacientes con NIC-3, el celecoxib oral diario 400 mg; no mostró cambios positivos en la gravedad de la enfermedad.[10,25,38]

La mayoría de los diagnósticos de ASC- US remite a la normalidad con el Pap, en general, no progresa a HSIL/NIC-2+ o CaCu. La persistencia de las lesiones es mayor en pacientes infectados por VIH en comparación con inmunocompetentes. Las pacientes con ASC-US deben ser informadas y seguidas de cerca, para que no se pierdan y luego desarrollen CaCu invasivo, la prevención primaria es una opción menos costosa. La prevención combinada y modificación del estilo de vida, incluida la demora del IVSA, la reducción de parejas sexuales, uso constante y correcto de condones, la circuncisión masculina y eliminar el tabaquismo.[25]

La cobertura para las pruebas de tamizaje para la detección de CaCu en la mayoría de los países emergentes con recursos limitados está por debajo de 35% de la población, y las mujeres deben realizarse pruebas de tamizaje de detección y seguimiento para detectar HSIL. El diagnóstico de ASC-US es un hallazgo anormal que requiere una evaluación adicional a partir de los seis meses posteriores al resultado inicial, pero no después de los 12 meses. La vacunación contra el VPH a gran escala, la eliminación del CaCu y priorizar e integrar las pruebas de VPH-ar contribuiría en gran medida a reducir los casos nuevos de CaCu y la posible eliminación de muertes por CaCu invasivo. Es necesaria la interacción de la cultura, comportamiento y nivel socioeconómico y su relación con la incidencia de CaCu,[23] informar a pacientes y crear conciencia sobre los beneficios de la detección de CaCu y sus peligros. El diagnóstico y el tratamiento de HSIL de cuello uterino deben realizarse en colaboración con citopatólogos, oncólogos ginecólogos y médicos capacitados, junto con la mayor cobertura de la vacunación profiláctica contra el VPH en niñas de 9 a 15 años, lo cual tiene una enorme disminución en las nuevas infecciones por VPH.[39]

CONCLUSIONES

La mayoría de las mujeres que recibirían un diagnóstico ASC-US son asintomáticas, que puede significar NILM o HSIL verdadera, es un desafío su manejo y debe abordarse mediante la clasificación con pruebas moleculares triage.

REFERENCIAS

1. Vargas Hernández, Víctor Manuel. Toward A Better Screening for Cervical Cancer. *Cytol Histol Int J 2020*, 4(1): 000116.
2. Vargas-Hernández, V. M., Vargas Aguilar, V. M. Current Screening in Cervical Cancer. *Arc Cancer Sci Treat*. 2018;1(1):103.
3. Vargas-Hernández, V. M. Estado cambiante del tamizaje en cáncer cervicouterino. *Rev Enf Trac Gen Inf*, ene-dic 2018;11(1-4):4-6.
4. Vargas Hernández, V. M y Vargas Aguilar. Eliminación del cáncer cervical. *Gineco FLASOG*. 15 de marzo de 2020.
5. Vargas-Hernández, V. M., Vargas-Aguilar, V. M, Tovar-Rodríguez, J. M. Detección primaria del cáncer cervicouterino, *Cir Cir* 2015(83)5:448-53.
6. Rerucha CM, Caro RJ, Wheeler VL. Cervical Cancer Screening. *Am Fam Physician*. 2018 Apr 01;97(7):441-448.
7. US Preventive Services Task Force. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Phipps MG, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Cervical Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018 Aug 21;320(7):674-686.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Curiel Valdés, José de Jesús; Vargas Aguilar, Víctor Manuel y Alfaro Cruz, Ana. Células escamosas atípicas de significado indeterminado: aspectos carcinogénicos, epidemiológicos, patológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. 2021, 14(1): 18-26

8. Hirai CM, Kaneshiro B, Hiraoka MK. The Effect of the 2012 ASCCP Consensus Guideline for Abnormal Cervical Cytology on Resident Colposcopy Training. *Hawaii J Med Public Health*. 2018 Jan;77(1):3-6.
9. Wender RC, Brawley OW, Fedewa SA, Gansler T, Smith RA. A blueprint for cancer screening and early detection: Advancing screening's contribution to cancer control. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):50-79.
10. D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, Saccone G, Venturella R, Di Cello A, Zullo F. Loop Electrosurgical Excision Procedure versus Cryotherapy in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2018 Oct-Dec;7(4):145-151.
11. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis.
12. Austin RM, Onisko A, Zhao C. Enhanced Detection of Cervical Cancer and Precancer Through Use of Imaged Liquid-Based Cytology in Routine Cytology and HPV Cotesting. *Am J Clin Pathol*. 2018 Oct 01;150(5):385-392.
13. Gustavsson I, Aarnio R, Myrnäs M, Hedlund-Lindberg J, Taku O, Meiring T, Wikström I, Enroth S, Williamson AL, Olovsson M, Gyllensten U. Clinical validation of the HPVIR high-risk HPV test on cervical samples according to the international guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for cervical cancer screening. *Virol J*. 2019 Aug 22;16(1):107.
14. Smith ER, George SH, Kobetz E, Xu XX. New biological research and understanding of Papanicolaou's test. *Diagn Cytopathol*. 2018 Jun;46(6):507-515
15. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, Huh WK, Kim JJ, Moscicki AB, Nayar R, Saraiya M, Sawaya GF, Wentzensen N, Schiffman M., 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):102-131.
16. Saraiya M, Kwan A, Cooper CP. Primary HPV testing: U.S. women's awareness and acceptance of an emerging screening modality. *Prev Med.* 2018 Mar;108:111-114.
17. Oliveira GG, Oliveira JMDSC, Eleutério RMN, Barbosa RCC, Almeida PRC, Eleutério J. Atypical Squamous Cells: Cytopathological Findings and Correlation with HPV Genotype and Histopathology. *Acta Cytol*. 2018;62(5-6):386-392.
18. Torres-Ibarra L, Cuzick J, Lorincz AT, Spiegelman D, Lazcano-Ponce E, Franco EL, Moscicki AB, Mahmud SM, Wheeler CM, Rivera-Paredez B, Hernández-López R, León-Maldonado L, Salmerón J., FRIDA Study Group. Comparison of HPV-16 and HPV-18 Genotyping and Cytological Testing as Triage Testing Within Human Papillomavirus-Based Screening in Mexico. *JAMA Netw Open*. 2019 Nov 01;2(11):e1915781.
19. Beyazit F, Sılan F, Gencer M, Aydin B, Paksoy B, Unsal MA, Ozdemir O. The prevelance of human papillomavirus (HPV) genotypes detected by PCR in women with normal and abnormal cervico-vaginal cytology. *Ginekol Pol.* 2018;89(2):62-67.
20. Liu L, Wang D, Dong H, Jin C, Jiang L, Song H, Jin C, Wang T, Shi C, Yang L, Wang Y. Characteristics of carcinogenic HPV genotypes in North China Plain and the association with cervical lesions. *Medicine* (Baltimore). 2019 Sep;98(37):e17087.
21. Dankai W, Khunamornpong S, Siriaunkgul S, Soongkhaw A, Janpanao A, Utaipat U, Kitkumthorn N, Mutirangura A, Srisomboon J, Lekawanvijit S. Role of genomic DNA methylation in detection of cytologic and histologic abnormalities in high risk HPV-infected women. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210289.
22. Wright TC, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Eckert K, Kodsi S, Cooper CK. Detection of Cervical Neoplasia by Human Papillomavirus Testing in an Atypical Squamous Cells-Undetermined Significance Population: Results of the Becton Dickinson Onclarity Trial. *Am J Clin Pathol*. 2019 Jan 01;151(1):53-62.
23. Fujiwara H, Suzuki M, Morisawa H, Sayama M, Kimura K. The Impact of Triage for Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance with Human Papillomavirus Testing in Cervical Cancer Screening in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Jan 25;20(1):81-85.
24. Zhan X, Wang S, Wu X, Qiu X, Li F, Zeng Y, Chen Z. [The role of HPV E6/E7 mRNA combined with P16/ki67 immunocytochemistry in the diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS)]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi. 2018 Oct;34(10):937-941.
25. Víctor Manuel Vargas-Hernández, Sergio Bruno Muñoz-Cortés, Selene Sam Soto, Germán Barrientos-Vargas. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino. *Rev Enf Trac Gen Inf.*, ene-dic 2018;11(1-4):41-49L25.
26. Ki EY, Park JS, Lee A, Kim TJ, Jin HT, Seo YB, Gen Y, Park MY, Lee SJ. Utility of human papillomavirus L1 capsid protein and HPV test as prognostic markers for cervical intraepithelial neoplasia 2+ in women with persistent ASCUS /LSIL cervical cytology. *Int J Med Sci*. 2019;16(8):1096-1101.

27. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P., ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018 Jan;5(1):e45-e58.
28. Ratree S, Kleebkaow P, Aue-Aungkul A, Temtanakitpaisan A, Chumworathayi B, Luanratanakorn S. Histopathology of Women with "Atypical Squamous Cells Cannot Exclude High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion" (ASC-H) Smears. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Mar 26;20(3):683-686.
29. Dunyo P, Effah K, Udofia EA. Factors associated with late presentation of cervical cancer cases at a district hospital: a retrospective study. *BMC Public Health*. 2018 Oct 03;18(1):1156.
30. Bruno MT, Ferrara M, Fava V, Barrasso G, Panella MM. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up. *Epidemiol Infect*. 2018 Apr;146(5):612-618.
31. Schiffman M, Kinney WK, Cheung LC, Gage JC, Fetterman B, Poitras NE, Lorey TS, Wentzensen N, Befano B, Schussler J, Katki HA, Castle PE. Relative Performance of HPV and Cytology Components of Cotesting in Cervical Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2018 May 01;110(5):501-508.
32. Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer*. 2018 Mar- Apr;42(2):129-136.
33. Tai YJ, Chen YY, Hsu HC, Chiang CJ, You SL, Chen CA, Cheng WF., Taiwan Cervical Cancer Control Task Force. Risks of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive cancers in ASCUS women with different management: a population-based cohort study. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jul;29(4):e55.
34. Fokom Domgue J, Futuh B, Ngalla C, Kakute P, Manjuh F, Manga S, Nulah K, Welty E, Schmeler K, Welty T. Feasibility of a community-based cervical cancer screening with "test and treat" strategy using self-sample for an HPV test: Experience from rural Cameroon, Africa. *Int J Cancer*. 2020 Jul 01;147(1):128-138.
35. Bruno MT, Coco A, Di Pasqua S, Bonanno G. Management of ASC-US/HPV positive post-menopausal woman. *Virol J*. 2019 Mar 28;16(1):39.
36. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, Poitras N, Befano B, Locke A, Guido RS, Wiser AL, Gage JC, Katki HA, Wentzensen N, Castle PE, Schiffman M, Lorey TS. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):132-143.
37. Rebecca B. Perkins, Richard S. Guido, Philip E. Castle, David Chelmow, Mark H. Einstein, Francisco Garcia, Warner K. Huh, Jane J. Kim, Anna-Barbara Moscicki, Ritu Nayar, Mona Saraiya, George F. Sawaya, Nicolas Wentzensen, Mark Schiffman, for the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines Committee2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2020;24: 102-131.
38. Cho HW, Park YC, Sung MH, Park JS, Kim TJ, Seong SJ, Cho CH, Lee JK. Short-term clinical and immunologic effects of poly-gamma-glutamic acid (γ-PGA) in women with cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1): A multicenter, randomized, double blind, phase II trial. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217745.
39. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 09;5:CD009069.

Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento

Isaac Melo Cerda*

RESUMEN

ANTECEDENTES. La citología más colposcopia, son los métodos que tradicionalmente se utilizan en el seguimiento de pacientes tratadas por lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, principalmente la neoplasia intraepitelial cervical grado 3. La citología para el seguimiento de pacientes tratadas por cáncer de cuello de útero es controvertida, y la colposcopia tiene buena sensibilidad, pero mala especificidad. Actualmente se considera el uso de la prueba de ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo, como la mejor forma para detectar una recurrencia de las lesiones intraepiteliales escamosas. **OBJETIVO**. Valorar el uso de prueba de virus del papiloma humano de alto riesgo en la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado tratadas. **MATERIAL Y MÉTODO.** Es un estudio retrospectivo, observacional y comparativo de 142 pacientes tratadas por lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado con electrocirugía con seguimiento durante 36 meses, donde se valoró la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo comparando la prueba de ADN del viral del papiloma humano de alto riesgo con la citología y colposcopia, encontrando que ésta es mejor para la detección oportuna de la recurrencia y evita el sobretratamiento comparado con la citología. **RESULTADOS.** La detección del ADN del VPH mostró ser mejor método para descartar la presencia de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado después de su tratamiento. **CONCLUSIONES**. Se recomienda que durante el seguimiento de pacientes tratadas por lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, se utilice la prueba de virus del papiloma humano de alto riesgo, para evitar sobretratamientos.

Palabras clave: prueba de virus del papiloma humano de alto riesgo, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, electrocirugía, seguimiento, recurrencia

ABSTRACT

BACKGROUND. Cytology plus colposcopy are the methods that are traditionally used in the follow-up of patients treated for high-grade squamous intraepithelial lesions, mainly cervical intraepithelial neoplasia grade 3. Cytology for the follow-up of patients treated for cervical cancer is controversial, and colposcopy has good sensitivity but poor specificity. High-risk human papillomavirus DNA testing is currently considered the best way to detect recurrence of squamous intraepithelial lesions. **OBJECTIVE**. To assess the use of the high-risk human papillomavirus test in the recurrence of

* Gineco-Obstetra, encargado de la Unidad de Colposcopia, Centro Estatal de Oncología Hermosillo, Sonora, México.
Correspondencia: imeloc1@live.com

Melo Cerda, Isaac. Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento.
2021, 14(1): 27-32

high-grade squamous intrapithelial lesions treated. **MATERIAL AND METHOD**. Is a Retrospective, Observational and Comparative study of 142 patients treated with high-grade squamous intrapithelial lesions with electrosurgery with follow-up for 36 months, where Sensitivity, Specificity, positive predictive value, negative predictive value were evaluated comparing the Viral DNA test of the High-risk Human Papilloma with cytology and colposcopy, finding that this is better for timely detection of recurrence and avoids overtreatment compared to cytology. **RESULTS.** The detection of HPV DNA proved to be the best method to rule out the presence of a high-grade scanous intraepithelial lesion after treatment. **CONCLUSIONS**. It is recommended that during the follow-up of patients treated for high-grade squamous intrapithelial lesions, the high-risk human papillomavirus test be used to avoid overtreatment.

Keywords: high-risk human papillomavirus test, high-grade squamous intrapithelial lesions, electrosurgery, follow-up, recurrence

ANTECEDENTES

El tratamiento conservador de las lesiones intraepiteliales escamosas y glandulares del cuello de útero depende del adecuado seguimiento, con diferentes métodos, tradicionalmente basados en citología y colposcopia. En nuestro país, la Norma Oficial Mexicana[1] y el Manual de Procedimientos y Organización de la Clínica de Colposcopia[2] indican que el control y seguimiento sea con citología y colposcopia en forma conjunta.

La citología, por sus características de sensibilidad y especificidad, se ha considerado como un método de tamizaje en la detección o prevención secundaria del cáncer de cuello de útero; aunque ahora existe controversia de su utilidad como método de seguimiento posterior al tratamiento. El seguimiento de pacientes tratadas por cáncer de cuello de útero (CaCu) no ayuda en la detección de recurrencias, sin modificar la sobrevida,[3-5] incluso después de 5 años de tratamiento, durante el seguimiento se reporta 5.6% de citologías anormales falsamente positivas;[6] pero aún continúa utilizándose para el seguimiento postratamiento.

Cuando al seguimiento se le agrega la colposcopia a la citología, se incrementa la detección de lesiones intraepiteliales escamosa persistentes, ya sea neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o una lesión mayor (NIC-2+); aumenta la sensibilidad de 64.3 a 91%, pero se disminuye la especificidad de 95.4 a 87.9%; significando encontrar ocho casos con NIC-2+ por cada 1000 pacientes, incluso causa falsa alarma en 88 mujeres por cada 1000.[7]

La colposcopia por si sola tiene muy buena sensibilidad, pero baja especificidad.[8]

Desde la asociación de la infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) u oncogénico, que es la causa necesaria para el desarrollo de CaCu,[9] la infección por VPH-ar persistente de esta infección aumenta el riesgo de desarrollarlo; en ausencia de VPH-ar, la posibilidad de tener un CaCu es casi nula.[10] En los últimos 20 años, las pruebas para detectar el ADN de VPH-ar han mostrado su utilidad en el tamizaje y prevención del CaCu,[11] incluso se utiliza en el seguimiento posterior al tratamiento mostrando alta especificidad;[12] se ha introducido dentro de los programas de detección y para el seguimiento después de tratamiento, y cuando las pruebas son positivas se remiten a las clínicas de colposcopia; incluso si la citología es negativa o, en caso contrario, cuando resultan negativas, las pacientes se dan de alta, aunque tengan citología con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las mujeres tratadas por lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado cervical tienen mayor riesgo de desarrollar CaCu, incluso cuando son tratadas[13] este riesgo se incrementa cuatro veces y se reporta lesión residual o recurrencia en 10-53% posterior a su tratamiento.[14-16]

Melo Cerda, Isaac. Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento.
2021, 14(1): 27-32

En el seguimiento basado en citología y colposcopia, la primera evaluación es a los 3 y 6 meses, con seguimiento de tres años, después semestral o anual;[1,2] existen diversos criterios que van de un control citológico al inicio después del tratamiento, hasta los que sugieren que seguimientos estrechos con citología requieren conocer cómo se comportan los diferentes métodos, conocer su sensibilidad y especificidad, los valores predictivos positivos (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN), sus ventajas y desventajas, y plantear conductas de seguimiento de acuerdo con nuestros resultados y la evidencia actual; con la prueba de VPH-ar nos indica:

1. La presencia del ADN del VPH después del tratamiento significa continuación de la infección del VPH y, por lo tanto, riesgo de persistencia de la lesión.

2. La ausencia del ADN del VPH es un buen parámetro de ausencia de enfermedad.

3. La detección del ADN del VPH con mejor VPP, VPN, de mayor utilidad que la citología y colposcopia durante seguimiento y determinar la curación después de tratamiento de los NIC-2/3.

MATERIAL Y MÉTODO

En el Centro Estatal de Oncología de Hermosillo, Sonora, a toda paciente con lesión intraepitelial escamosa de alto grado se le realiza tratamiento y seguimiento, el primero a los tres y cuatro meses, y se continúa a los seis meses y después anual, por un periodo de tres años; y para las NIC-3, antes llamadas carcinoma in situ, se continúa con anual hasta cumplir cinco años después del tratamiento, en cada cita se toma una citología y se efectúa colposcopia, en la primera o segunda cita se toma la prueba de ADN del VPH-ar, con técnica de Captura de Híbridos 2 (HC2), si es positiva se continúa con cita semestral con citología y colposcopia en cada consulta, y prueba de VPH-ar anual hasta su negativización o detección de recurrencia. En cada cita se efectúa colposcopia, sino existe lesión o la colposcopia no es adecuada se efectúa la endocervicocolposcopia, si se encuentra lesión se toma biopsia y, de acuerdo con los resultados y deseo de la paciente, se efectúa un segundo procedimiento excisional.

Este en un estudio retrospectivo, observacional y comparativo donde se realizó la toma de datos del expediente, hallazgos colposcópicos de pacientes con reporte histopatológico de NIC-3, tratadas con procedimiento excisional con electrocirugía del 1 de enero del 2011 al 31 de marzo 2015. Se incluyeron las pacientes a quienes se realizó la toma de prueba de VPH-ar, por HC2, a los tres y 24 meses después del tratamiento, y con vigilancia de 36 meses (o tres años). Las pacientes excluidas fueron aquellas que mostraron lesión en su primera visita (lesión residual después del tratamiento) o que no cumplieron su seguimiento por lo menos por tres años, o fueron enviadas a tratamiento complementario con histerectomía por otros factores diferentes a la NIC-3, o se les realizó un procedimiento excisional con fines diagnósticos. Se efectuó estudio estadístico, comparando las características de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para detectar persistencia y recurrencia en forma individual o combinada en los siguientes métodos de seguimiento; citología, colposcopia y prueba de VPH-ar, por HC2. Se analizaron y valoraron los resultados, de cada método por separado y en forma conjunta para ver su utilidad en la detección de persistencias o recurrencias.

RESULTADOS

En 212 pacientes con reporte histopatológico de NIC-3, 142 cumplieron los requisitos de inclusión en el estudio. La edad promedio fue 36.46 años, 24 fueron NIC-2 y 188 NIC-3. El tiempo de seguimiento en promedio fue de 46.75 meses (3.81 años), máximo de 77 meses (6.41 años) y mínimo de 36 meses (3 años). Se detectaron 16 lesiones (tabla 1) u 11.49% de persistencia. Esta persistencia o recurrencia es tardía, ya no entran en el estudio las lesiones residuales detectadas en el primer control después del tratamiento; no

Melo Cerda, Isaac. Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento.
2021, 14(1): 27-32

se encontró ningún CaCu invasor, tres fueron NIC-3 (correspondiendo con el diagnóstico inicial, dos fueron condilomas y 11 lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, las 16 lesiones fueron detectadas por colposcopia en 11 casos (68.76%), seguida por HC2 en 10 (62.5%) y citología en siete (43,75%). En un caso de condilomas y siete de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado, por inmunohistoquímica para la tinción p16 fue negativa, que es probable que hayan sido por genotipos de VPH diferentes al que causó la lesión inicial, o la reactivación de un VPH, o una nueva infección por VPH. Las dos lesiones con condilomas son nuevas lesiones (tabla 1).

La tabla 2 muestra que la detección del ADN del VPH más colposcopia es el mejor método en la detección de persistencias y recurrencias, con una especificidad y VPP del 100%, que es superado por la detección del ADN de VPH-ar, cuando se trata de descartar lesión por el VPH (que es la lesión que produce el virus y se busca en el seguimiento después de tratamiento). La citología es la referencia estándar en el seguimiento después del tratamiento de las lesiones escamosas y glandulares mostró sólo ser superior a la colposcopia en el VPN, pero inferior a la detección del ADN VPH-ar. Al combinar los métodos diagnósticos de detección de VPH-ar y colposcopia, se muestra mejor especificidad y VPP para detectar lesiones, sin ser superadas por la detección de VPH-ar para determinar la ausencia de la lesión (VPN), lo cual fue el propósito del estudio.

Lo importante es la capacidad de la detección del VPH-ar para determinar curación y ser positiva, como se vio en 3 casos de NIC-3, la persistencia. La HC2 es el único método que detectó los tres casos y sólo presentó seis lesiones falsas negativas, de éstas dos fueron condilomas y 11 lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado; considerando que las nuevas lesiones y otras infecciones por VPH deben ser tomadas en cuenta para valorar la persistencia.

En 14 pacientes se repitió el procedimiento excisional una o más veces por citologías anormales persistentemente, con ausencia de lesión en el reporte histopatológico; cuatro de ellas con hallazgos colposcópicos mayores; 14 pacientes tenían HC2 negativa.

DISCUSION

La detección del ADN de VPH-ar es utilizada como parámetro de curación después del tratamiento de lesión intraepitelial escamosa de alto grado,[17] y la citología ha sido cuestionada como procedimiento de vigilancia, después del tratamiento de CaCu.[3,4,5] En nuestro trabajo demostramos las ventajas de la prueba de ADN de VPH-ar, como parámetro de curación, con VPN de 96.03%, que garantiza que una paciente negativa a VPH-ar está curada. Cuando la prueba de ADN de VPH-ar está presente tiene un 68.75% de posibilidades de presentar una lesión, por lo que se requiere vigilancia más estrecha buscando lesiones, mientras la otra mitad presentarán regresión de la VPH-ar, cuando se realiza de forma anual la prueba de ADN de VPH-ar, similar a otros estudios.[18] Un caso se negativizó a los 4 años de seguimiento, pero la mayoría fue negativa al siguiente año. Cuando en el primer control posterior al tratamiento y se positiviza la prueba de ADN de VPH-ar es adecuada una valoración cada seis meses con colposcopia y citología y una detección del ADN VPH-ar anual; sin embargo, estudios previos que informan que la citología más colposcopia incrementa su utilidad como método de detección,[7] nosotros en nuestro estudio no lo reportamos y las normas que recomiendan un seguimiento con colposcopia y citología, encontramos que la prueba del VPH-ar, en conjunto con la colposcopia tienen 93.28% de VPN y especificidad y VPP del 100%, lo que hace que esta combinación sea la ideal. En nuestro estudio, además, agregamos endocervicocolposcopia que detectó tres casos de lesiones no visibles externamente, pero se identificaron en el canal endocervical.

Tabla 1. Total de lesiones detectadas por tipo y método de detección. Prueba positiva o negativa

Diagnóstico		HC2		Citología		Colposcopia		HC2+ Citología		HC2+ Colposcopia		Citología + Colposcopia		Total
Resultado		16+	126-	50+	92nl	23+	119 normales	6+	136-	7+	135-	8+	134-	
Condilomas		1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2
NIC-1	**p16-**	5	2	2	5	6	1	1	6	2	5		7	7
	Sin p16	2	2	2	2	3	1	2	2	3	1	1	3	5
NIC-2		-		-		-	-	-		-		-		-
NIC-3		3	0	1	2	1	2	1	2	1	2	0	3	3
Total		11	5	6	10	11	5	5	11	7	9	2	14	16

Melo Cerda, Isaac. Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento.
2021, 14(1): 27-32

Tabla 2. Resultados por método diagnóstico

Datos	VPH +	Citología	Colposcopia	VPH+ Citología	VPH+ Colposcopia	Citolgia + Colposcopia
Total resultados anormales	16	50	23	7	7	8
Sensibilidad	68.75%	37.50%	68.75%	26.66%	41.17%	12.5%
Especificidad	96.0%	65.07%	83.87%	98.42%	100%	89.55%
VPP	68.75%	12%	47.82%	66.66%	100%	25%
VPN	96.03%	89.13%	87.39%	91.91%	93.28%	88.23%
Tiempo de Seguimiento Promedio o Media +/- meses	48.87 77/36	49.76 77/36	48.6 77/36	47.14 74/36	48.42 77/38	56.75 77/40
Número de Estudios promedio Media +/- estudios	1	4.98 8/2	4.04 7/2	5.88 9/3	5.4 8/3	9.2 14.5/4

VPP=Valor Predictivo Positivo
VPN=Valor Predictivo Negativo
mejor resultado segundo mejor resultado tercer mejor resultado

La citología mostró tener menor efectividad que la HC2 y la colposcopia para detectar enfermedad después del tratamiento; incluso 50 pacientes presentaron una o más citologías anormales, o 35.21% de todas las pacientes y sólo siete tenían lesión, que requirió 14 procedimiento excisionales con reporte histopatológico normal por tanto tuvieron un sobretratamiento, el 10% del total de pacientes y 28% de las que presentaron una o más citologías anormales; las cirugías excisionales se efectuaron en forma innecesaria con el riesgo de dejar secuelas en la vida reproductiva de las mujeres.[18,19]

La HC2 por sí sola mostró ser el mejor método para asegurar ausencia de enfermedad después del tratamiento, con VPN de 96.03%, cuando se agrega la colposcopia se mejora la especificidad, VPP, pero disminuye el VPN y la sensibilidad. Esto apoya su utilización en el seguimiento después de tratamiento, garantizando casi 100% de la ausencia de enfermedad cuando la prueba de VPH-ar es negativa; la presencia del ADN del VPH-ar significa que está la lesión y si es negativa asegura la curación; el agregar la colposcopia mejora los resultados.

Melo Cerda, Isaac. Detección de la recurrencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado después del tratamiento.
2021, 14(1): 27-32

COMENTARIO

A pesar de que la citología es el mejor método de tamizaje para detectar CaCu, y que en nuestro medio se considera como el método de seguimiento después de tratamiento de una lesiona escamosa intraepitelial, y a pesar de que en las normas y manuales se refiere como el método que en conjunto con colposcopia se deben utilizar en el seguimiento después de tratamiento, encontramos que para romper este paradigma será necesario incorporar la detección del ADN de VPH-ar, como el eje principal de la vigilancia después de tratamiento y determinar curación. Las pruebas de ADN de VPH-ar anual, junto con una colposcopia con ausencia de lesión, dan suficiente seguridad de curación. Las pacientes que cumplen estas condiciones pudieran retornar a su tamizaje rutinario: se requieren más estudios con un mayor número de casos para poder llegar a conclusiones definitivas; en algunos países, las pruebas de VPH-ar negativas, por sí solas, se utilizan como parámetro de curación.

REFERENCIAS

1. Diario Oficial. MODIFICACION a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Jueves 31 de mayo de 2007.
2. Centro Nacional de Equidad y Género y Salud Reproductiva. Manual de Procedimientos y Organización de la Clínica de Colposcopia. Secretaría de Salud, Primera Edición. 2007.
3. Morice P *et al*. Value of routine follow-up procedures for patients with stage I/II cervical cancer treated with combined surgery-radiation therapy. Annals of Oncology 15:218-223, 2004.
4. Bodurka-Bevers D. *et al*. Postterapy Surveillance of Woman with Cervical Cancer: An Outcomes Analysis. Gynecologic Oncology 78,187-193, 2000.
5. Laurie Elite *et al*. Follow-up for women after treatment for cervical cancer: A systematic review. Gynecologic Oncology 114, 528-535. 2009
6. Jennifer M, Incidence of subsequent abnormal cytology in cervical cancer patients completing five-years of post treatement surveillance without evidence of recurrence. Gynecologic Oncology. 122 (2011) 501-504.
7. Soutter W, et al, The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. BJOG 2006; 113:511–514.
8. Follen M, Schottenfeld D, Tottolero-Luna *et al*. Colposcopy for the Diagnosis of squamous Intraepithelial Lesions: A meta-analysis. Obstetrics and Gynecology, 1998, 91(4):626-631.
9. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, *et al* Prevalence of human papilloma-virus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J Natl Cancer Inst, 1995; 87 (11):796-802.
10. Hui-Chi, Mark Schiffman, Ching Yu Lin *et al*. Persistence of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Increased Long-term Risk of Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst 2011;103:1387-1369
11. Kuhn L, Denny L, Pollack A, *et al*. Human Papillomavirus DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings. J Natl Cancer Int. 2000;92:818-25.
12. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, *et al*. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a review of the literature. Cancer Treat Rev 2004;30:205-11.
13. Melnikpw J, McGahan C, Sawaya GF *et al*. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. J Natl Cancer Inst Monogr. 2009; 101:721-8.
14. McCredie MR, Sharples KJ *et al*. Natural history of cervical neoplasia III: a retrospective cohort study. Lancet Oncol 2008; May 9(5): 425-34.
15. Serati M, Siesto G, *et al*. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10 year study. Eur J ObstetGyn Rep Biol. 2012; 165:86-90.
16. Reboli M, Helmerhorst T, Habbema D., *et al*. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 345:e6855.
17. NHSCSP. Histopathology Reporting in Cervical Screening-An Integrated Approach. NHSCSP publication number 10. Sheffield, UK: NHS Cancer Screening Programmes; 2012.
18. Elfgren E. MD. Elfstrom K, M.D., *et al*. Management of woman with human papilomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 17 Nov 2016. 1.e1-1.e7.
19. Kyrgius M. Athanasius A. Kalliala IE. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2017.

Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada

Professor Jacob Bornstein*

RESUMEN

La vulvodinia provocada generalmente se presenta con dolor durante el coito. Sin embargo, su diagnóstico se retrasa en muchos casos y las mujeres son tratadas repetidamente por candidiasis vulvovaginal recurrente. La etiología de esta afección no ha sido dilucidada y los procedimientos de diagnóstico no son familiares para muchos médicos de atención médica. Este artículo presenta un enfoque contemporáneo para el diagnóstico de la vulvodinia basado en la historia clínica, el examen físico y el uso de herramientas y pruebas específicos, de acuerdo con una terminología consensuada reciente de la vulvodinia.

Palabras clave: vulvodinia provocada, vestibulitis, vestibulodinia, disfunción del suelo pélvico, dolor pélvico crónico

ABSTRACT

Provoked vulvodynia typically presents with pain during intercourse. However, its diagnosis is delayed in many cases, and women are treated repeatedly for recurrent vulvovaginal Candidiasis. The etiology of this condition has not been elucidated, and the diagnostic procedures are unfamiliar to many health care providers. The present paper presents a contemporary approach to the diagnosis of vulvodynia based on medical history, physical examination, and the use of specific instruments and tests, according to a recent consensus terminology of vulvodynia.

Keywords: provoked vulvodynia, vestibulitis, vestibulodynia, pelvic floor dysfunction, chronic pelvic pain

INTRODUCCIÓN

La vulvodinia provocada (VP) es una condición desafiante para los ginecólogos y con frecuencia se diagnostica erróneamente como candidiasis vulvovaginal recurrente.[1] La vulvodinia se define actualmente como dolor vulvar de al menos tres meses, sin una causa identificable clara, que puede tener factores potenciales asociados.[2,3] Anteriormente se denominaba vestibulitis, vestibulodinia o síndrome de vulva ardiente. La etiología, fisiopatología y tratamiento de esta condición no han sido dilucidados. La VP puede ser una de las diversas condiciones de dolor pélvico crónico o resultar de una neuroproliferación local.[4] La presentación más común de la vulvodinia es la VP, con dispareunia de entrada severa, que a veces impide la posibilidad de tener relacio-

* Research Institute, Azrieli Faculty of Medicine, Bar-Ilan University, Nahariya, Israel.
Correspondencia: mdjacob@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-1932-5270

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

nes sexuales. Otros síntomas de presentación pueden ser ardor en el introito, resequedad y, con poca frecuencia, prurito. A lo largo de los años, se les ha dicho a las mujeres que sufren de candidiasis recurrentes o que el dolor durante el intento de coito está en la mente, lo que conduce a la desesperación y la depresión.

Ante el enigma de la vulvodinia, han surgido mitos sobre sus causas y tratamientos. Sin embargo, en 2015, las organizaciones científicas que se ocupan de la enfermedad vulvar introdujeron una terminología de consenso basada en la evidencia ("terminología de consenso"),[2,3] que proporciona una definición y una comprensión claras del dolor vulvar. La terminología de consenso también incluyó una lista de ocho factores asociados, cada uno de los cuales puede ser la causa de la condición. Esto unificó el camino para un cambio en el paradigma del tratamiento de las VP, que debe adaptarse en función del factor asociado detectado al momento del diagnóstico. El enfoque del diagnóstico también ha sido modificado por la introducción de la terminología de consenso.

Anteriormente, hemos presentado la terminología de consenso 3 y la neuroproliferación vestibular asociada.[4] El presente artículo es el primero en exponer el enfoque contemporáneo para el diagnóstico de la vulvodinia.

¿Con qué frecuencia se provoca la vulvodinia?

La VP es una condición que las mujeres frecuentemente ocultan porque les da vergüenza admitirlo; por lo tanto, el dolor vulvar se considera raro. Sin embargo, la prevalencia actual de VP es del 14 a 34% en mujeres jóvenes y de 6.5 a 45% en mujeres mayores.[6] En los Estados Unidos, 30% de las mujeres informaron dolor durante la penetración vaginal. En la Encuesta Nacional de Salud y Vida Social, el 21, 13% y 8% de las mujeres de 18-19, 30-39, 40-49 y 50-59 años, respectivamente, se quejaron de "dolor físico durante el coito durante los últimos 12 meses". Otro estudio encontró que 17% de las mujeres posmenopáusicas sufren de VP.

Las mujeres de origen hispano son más propensas a desarrollar síntomas de dolor vulvar en comparación con las caucásicas.[7-12]

¿Cómo evaluar a las pacientes con dolor vulvar?

Las mujeres con dolor vulvar suelen pasar años de interminables consultas de atención

Tabla 1. Entrevista estructurada de una paciente con sospecha de vulvodinia provocada[1]

"Alguna vez has tenido"

- ¿Abuso físico, sexual y emocional, o ansiedad?
- ¿Dolor en la parte baja de la espalda o en la cadera?
- ¿Urgencia urinaria, frecuencia, ardor o vaciado incompleto de la vejiga?
- ¿Estreñimiento crónico o fisuras rectales?
- ¿Uso de anticonceptivos orales antes o durante el inicio de los síntomas?
- ¿Supresión ovárica por agonistas de GnRH o acetato de medroxiprogesterona?
- ¿Disminución de la libido o disminución de la lubricación vaginal antes del inicio de la dispareunia?
- ¿Síntomas de la transición a la menopausia o menopáusicos como síntomas vasomotores bochornos o/y sudores nocturnos?
- ¿Alergias de contacto o piel sensible a productos químicos?
- ¿Infecciones por hongos recurrentes (cultivo positivo)?
- ¿Flujo vaginal persistente?
- ¿Ardor intenso o una reacción alérgica a un medicamento tópico en la vulva o la vagina?
- ¿Ardor después del coito?
- ¿Dolor desde el primer intento de coito sin sexo sin dolor?
- ¿Dolor con el primer uso del tampón?
- ¿Aumento de la sensibilidad de la cicatriz umbilical?
- ¿Manchado o hemorragia poscoito?
- Prurito vulvar, ¿de día o de noche?
- ¿Ulceraciones vulvares, desgarros, fisuras?
- ¿Menstruación dolorosa?
- ¿Dolor pélvico crónico?
- ¿Dolor que comienza después del parto?
- ¿Cambios en la coloración o la arquitectura de los labios o la vulva?
- ¿Disminución de la sensación del clítoris?
- ¿Dolor principalmente en el clítoris?
- ¿Ha habido alguna relación sexual sin dolor?
- ¿Aftas bucales o diagnóstico de liquen plano?

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

médica, son diagnosticadas incorrectamente con candidiasis vulvovaginal recurrente, sin lograr una mejoría significativa. Esto lleva a la depresión y a la sospecha de la incapacidad de alguien para curarlas. Esta condición preocupa sus pensamientos y afecta negativamente toda su vida. Por lo tanto, el enfoque debe ser muy empático. Curiosamente, cuando se realiza el diagnóstico de VP, muchos pacientes se sienten aliviados porque finalmente tienen un nombre para su afección. Sugerimos utilizar un cuestionario estructurado (tabla 1) para obtener la historia relevante.

Fundamentos de la historia clínica:

1. Descriptores del dolor, como tiempo de aparición, patrón temporal, duración, localización, calidad, causa, intensidad y dolor primario o secundario[13] (tabla 2).
2. Afecciones musculoesqueléticas pélvicas concomitantes, como antecedentes de cirugía o lesiones que afecten la región lumbo-pélvica-cadera y el sacro.
3. Historial de función intestinal y vesical; alteraciones pueden ser un indicio de disfunción del piso pélvico. Para esta evaluación se debe utilizar el cuestionario de teoría integral.[14]
4. Sexualidad: el deseo, el orgasmo y la frecuencia de las relaciones sexuales son una buena medida de la gravedad de la afección.
5. Coexistencia de "comorbilidades" -otras condiciones y tratamientos médicos o de salud mental.
6. Tratamientos previos para el dolor vulvar y evolución.
7. Trauma infantil, incluido el abuso y la negligencia, y cualquier experiencia sexual negativa de adulto.
8. En un entorno de investigación, uso de la serie de cuestionarios "Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)"[15] (tabla 3).

Tabla 2. Definiciones de los descriptores de vulvodinia[13]

Descriptor		Definición
Localización	**Localizada**	Afectación de una porción de la vulva, como el vestíbulo (vestibulodinia), el clítoris (clitorodinia), etc.
	Generalizada	Afectación de toda la vulva.
Provocación	**Provocada**	El malestar es provocado por el contacto físico. Dicho contacto puede ser sexual, no sexual o ambos, es decir, penetración vaginal, ropa, inserción de tampones a presión, presión con aplicador con punta de algodón, presión con la punta de los dedos, etc.
	Espontánea	Los síntomas se presentan sin ningún contacto físico provocado.
Inicio	**Primario**	El inicio de los síntomas ocurre con la primera provocación del contacto físico (es decir, colocación de tampones, coito, penetración vaginal) o los síntomas están presentes desde el primer recuerdo.
	Secundario	El inicio de los síntomas no se produjo al provocar primero el contacto físico o los síntomas no siempre han estado presentes.
Patrón temporal	**Persistente**	El inicio de la condición persiste durante un período de al menos 3 meses (los síntomas pueden ser constantes o intermitentes).
	Constante	Los síntomas están siempre presentes.
	Intermitente	Los síntomas no siempre están presentes.
	Inmediatos	Los síntomas ocurren durante el contacto físico provocador.
	Tardío	Los síntomas se presentan después del contacto físico provocador.

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

Tabla 3. Medidas de resultado principales y secundarias recomendadas de vulvodinia provocada para ensayos clínicos, parte de IMMPACT[14]

Característica del dolor	Medida de resultado central	Medida de resultado secundaria
Intensidad del dolor	NRS de 11 puntos durante las actividades sexuales	
Calidad y efecto del dolor	Cuestionario de dolor de McGill de formato corto	
Temporalidad del dolor		Actividades específicas que pueden provocar el dolor de la VP

NRS: escala de calificación numérica
VP: vulvodinia provocada

Examinando el vestíbulo Prueba de hisopo de algodón

La prueba del hisopo de algodón, también conocida como prueba del hisopo, es fácil de usar para diagnosticar la VP. En este momento, no se requiere una biopsia para hacer un diagnóstico de vulvodinia. Por lo tanto, confiamos en el diagnóstico clínico. La prueba del hisopo de algodón implica presionar los focos en todo el vestíbulo con un aplicador con punta de algodón.[16] Algunos recomiendan que la punta de algodón esté húmeda para evitar una sensación de resequedad dolorosa. Presionamos focos vestibulares en orden no consecutivo en los siguientes siete focos vestibulares, según la posición del reloj: 1, 2 (Figura 1), 4, 6, 8 (Figura 2), 10, 11 y 12 horas (Figura 3). Los focos 1 y 11 se encuentran a ambos lados de la uretra. Además del vestíbulo, los tejidos circundantes en los labios mayores, el perineo y el clítoris también deben tocarse con la torunda de algodón para descartar una afección generalizada. El dolor resultante se califica con una puntuación analógica visual al observar las reacciones del paciente o al pedirle que califique la intensidad del dolor en una escala de calificación numérica de 0 a 10. Sin embargo, esta prueba es subjetiva. Depende no sólo de la sensibilidad del paciente sino también de la cantidad de presión ejercida por el examinador.[17] En particular, las aberturas de las glándulas de Skene, que se encuentran laterales a la uretra y de las glándulas de Bartolino, pueden resultar sensibles incluso en mujeres sin VP.

Fig. 1 Prueba de hisopo Q-tip, presionando en el foco de las 2 en punto en el vestíbulo.

Ubicación de la sensibilidad, porción vestibular posterior versus anterior: los primeros investigadores de la afección creían que, en la mayoría de los casos, sólo se afectaba la porción posterior del vestíbulo.[16] Esto no es cierto. Con el tiempo, la mayoría de las mujeres con sensibilidad localizada sólo en el vestíbulo posterior desarrollan alodinia anterior. Debido a este mito, durante muchos procedimientos quirúrgicos para VP, sólo se extirpa la parte posterior. Posteriormente, la sensibilidad se extiende a la parte anterior, lo que hace que el procedimiento sea un fracaso. Esta técnica inadecuada es la causa de la mala reputación del tratamiento quirúrgico de la VP -vestibulectomía, en el pasado.

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

Fig. 2 Prueba de hisopo Q-tip, presionando en el foco de las 8 en punto en el vestíbulo.

Fig. 3. Prueba de hisopo Q-tip, presionando en el foco de las 12 en punto en el vestíbulo.

Un mito adicional es que si la sensibilidad se extiende por todo el vestíbulo, es resultado de una neuroproliferación y si se limita al vestíbulo posterior, la etiología es musculoesquelética.[18] En nuestra experiencia, la localización no está asociada con la etiología.

Algesiómetro de vulva

Un algesiómetro vulvar mide la cantidad de presión que causa dolor aplicada al vestíbulo en la prueba de algodón, lo que permite estandarizarla[19] (Figura 4). Los focos presionados pueden ser los mismos que se recomiendan con la prueba Q tip.

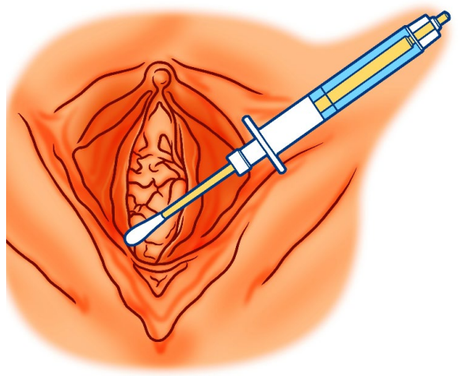


Fig. 4. Ilustración de un algesiómetro vulvar. El aplicador de hisopo de algodón está conectado a un manómetro de resorte, que mide la presión aplicada. El área de las 8 en punto está presionada de las 12 en punto en el vestíbulo.

Características del dolor

Las posibles presentaciones del dolor son pocas. La alodinia es la percepción del dolor resultante de un estímulo que normalmente no es doloroso, como un hisopo de algodón. La hiperalgesia es la percepción de dolor extremo ante un estímulo que suele estar causando un dolor leve, y la hiperpatía es el dolor provocado por un tacto muy ligero.[20]

Determinación de la gravedad

La paciente suele solicitar una opinión sobre la gravedad de su VP. Sin embargo, la gravedad está determinada por el nivel subjetivo de dolor en el coito vaginal utilizando los criterios de Marinoff:[20]

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

Nivel 1. La dispareunia provoca molestias, pero no impide las relaciones sexuales.
Nivel 2. la dispareunia a veces impide las relaciones sexuales.
Nivel 3. La dispareunia impide por completo las relaciones sexuales.

Sin embargo, cuando no se practica el coito, la prueba del tampón se puede realizar insertando un tampón para determinar la gravedad de la VP.[21]

Aunque se trata de una determinación subjetiva, afecta a la elección del tratamiento. En los casos de nivel 1, el tratamiento no debe incluir cirugía. Sin embargo, el nivel de dolor aumenta con el tiempo, y la VP evaluada como nivel 1 puede convertirse en nivel 2 o 3 en severidad. Una regresión espontánea del nivel 3 es rara.[22] La respuesta al tratamiento también se mide por la reducción del nivel de dispareunia.

Asociación con infección vulvovaginal

Muchas mujeres con VP han sido diagnosticadas con candidiasis vulvovaginal (VVC). En el pasado, esta co-ocurrencia se originó a partir de la teoría de que la VVC causa PV.[23] Curiosamente, en ratones, las aplicaciones vulvares repetidas de un alérgeno de levadura (Zymosan) causan cierta neuroproliferación y sensibilidad local,[24] sirviendo como modelo animal para la VP. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento prolongado con fluconazol oral cure la VP.[25] La asociación frecuente entre VVC y VP es un mito. Sospechamos que el diagnóstico común de VVC en mujeres con VP se produce cuando médicos de atención médica examinan a una mujer con dispareunia de entrada y detectan un ligero flujo vaginal, ya que no están familiarizados con el diagnóstico de vulvodinia provocada. La mujer entonces cree que sufre un brote de VVC cada vez que siente dolor durante el coito. Esto conduce a ciclos repetidos de terapia tópica con preparaciones de imidazol contra la VVC, sin una mejoría real en el nivel de dolor. A veces, una mujer con VP obviamente sufre de VVC. Sin embargo, la VVC es incidental y la VP persiste después del tratamiento con imidazol; la mujer sigue sufriendo de dispareunia.

Esta cadena de eventos (es decir, dispareunia, "diagnóstico" de VVC, tratamiento con azoles tópicos, dispareunia persistente) incluso ha llevado a la hipótesis de que la administración repetida de terapia con VVC en lugar de ser la causa VP sea a través de una reacción alérgica.[26] Actualmente, esta teoría también parece un mito, como resultado del sobrediagnóstico de VVC y el tratamiento repetido con imidazol en lugar del diagnóstico de PV en mujeres con malestar y dolor vulvar en un intento de proporcionar una posible explicación del dolor por parte de un proveedor de atención médica que no está familiarizado con la condición de VP.

Anticoncepción hormonal y VP

Se ha afirmado que los anticonceptivas orales (AO) hormonales están asociadas con un aumento en la incidencia y la gravedad de la VP.[27] Los AO rara vez provocan resequedad vaginal y dispareunia. Sólo una minoría de los millones de mujeres que usan AO se quejan de dispareunia. Además, muchas mujeres con VP de nivel 3 no usan AO.

Excluyendo otras causas de dolor vulvar

La primera parte de la terminología de consenso contiene una lista de causas reconocidas de dolor vulvar, que incluyen Candida e infecciones vaginales bacteriológicas, dermatosis, deformidades, laceraciones de nacimiento y traumatismos pasados.[2] Estos deben excluirse antes de que se pueda hacer un diagnóstico de vulvodinia.

Examen colposcópico

Los expertos en enfermedades vulvares difieren en sus opiniones sobre si el examen colposcópico de la vulva, comúnmente conocido como "vulvoscopia", debe ser parte del examen vulvar. El propósito tradicional de la colposcopia después de la aplicación de ácido acético es evaluar el cuello uterino en una paciente con prueba de Papanicolaou anormal, en busca de neoplasia intraepitelial. En la vulva, el examen a simple vista puede ser suficiente en muchos casos. Sin embargo, la colposcopia es realizada por muchos expertos

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

para magnificar el vestíbulo y buscar lesiones vulvares en mujeres con lesiones del virus del papiloma humano, sospechando neoplasia vulvar en casos de VP. Los focos vestibulares dolorosos exactos se pueden localizar con la ayuda de un colposcopio y se puede encontrar una fisura en la horquilla posterior. Encontramos que cuando las mujeres con VP de nivel 3 (grave) intentan tener relaciones sexuales, la inserción forzada del pene conduce muchas veces a una erosión o úlcera (Figura 5) en la horquilla. Esta fisura a veces sangra con el coito. Puede ser el área dolorosa más perturbadora y el síntoma de presentación de la VP.

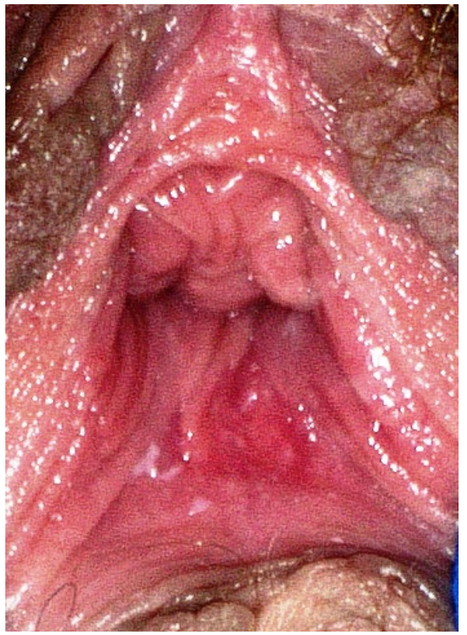


Fig. 5 Erosión en el área de las 6 en punto del vestíbulo, que con frecuencia es causada por relaciones sexuales forzadas en mujeres con PV. Puede sangrar y doler durante unos días.

Además, la magnificación colposcópica puede ayudar a excluir la presencia de neoplasia intraepitelial, inflamación, infección o cualquier otra enfermedad dermatológica de la vulva. El eritema es un hallazgo inespecífico, y aunque era uno de los clásicos «criterios clínicos de Friedrich»[16] para el diagnóstico de VP, no debe utilizarse como criterio para el diagnóstico de VP.

Examen con espéculo

Realizar un examen con espéculo de la vagina y el cuello uterino suele ser difícil o imposible debido a la sensibilidad de entrada. Puede posponerse hasta que el paciente esté más relajado o mejore con el tratamiento. Si se realizó un examen con espéculo, cualquier secreción anormal debe evaluarse para detectar vaginitis. Las mujeres que están amamantando, tomando AO o son menopáusicas pueden tener el síndrome genito urinario de la menopausia con la mucosa vaginal atrófica, que puede ser sensible y causar o exacerbar la sensibilidad vestibular. Sin embargo, la presencia de cualquier infección o atrofia vaginal no excluye la VP. Pueden coexistir con PV, en lugar de ser la causa de la misma.

El examen pélvico manual es esencial para la evaluación inicial porque puede ayudar a determinar qué factor asociado está presente y necesita atención. Insertar un dedo en la vagina es menos doloroso que dos dedos y puede ser suficiente para evaluar la vagina, el cuello uterino, el útero, la vejiga y las estructuras musculoesqueléticas pélvicas.

El examen pélvico digital es muy importante y debe incluir lo siguiente:

- Una palpación suave de la uretra y el trígono vesical. La sensibilidad de la vejiga puede sugerir una infección del tracto urinario, un síndrome de vejiga dolorosa (anteriormente cistitis intersticial) o infiltración de endometriosis.
- Palpación de las estructuras musculoesqueléticas pélvicas profundas para la presencia de puntos sensibles e hipertonicidad. Si se detectan, se puede sospechar una disfunción hipertónica del músculo del piso pélvico y se recomienda una derivación para una evaluación del piso pélvico y una posible fisioterapia de rehabilitación.
- Se debe tocar el área alrededor de la espina isquiática para detectar el ner-

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada. 2021, 14(1): 33-44

vio pudendo. La sensibilidad del nervio pudendo puede sugerir que el motivo del dolor es la neuralgia del pudendo o el atrapamiento del nervio pudendo.

- Se palpan y mueven el útero y los anexos para descartar una enfermedad pélvica inflamatoria.
- Si se sospecha endometriosis, un examen recto-vaginal puede revelar nodularidad y sensibilidad de la endometriosis.

Las laceraciones o episiotomías reparadas deben examinarse en busca de sensibilidad que pueda resultar de neuromas traumáticos que también pueden ser una fuente de dolor en mujeres que se han sometido a una cirugía vaginal previa. Sin embargo, la noción de que las laceraciones de nacimiento y las cicatrices de episiotomía son una causa de dispareunia es un mito. La dispareunia posparto es el resultado de la nueva aparición de VP, mientras que el tejido cicatricial en sí no es sensible en absoluto porque los nociceptores nerviosos se han desgarrado y destruido en estos focos.

Evaluación de la pelvis

Algunas mujeres con VP pueden tener un aumento en el tono muscular del piso pélvico.[28] Curiosamente, cuando se le pide a la paciente que contraiga el introito durante un examen pélvico, el médico apenas siente o ninguna contracción de los músculos del introito, por ejemplo, el músculo bulbocavernoso. Sin embargo, las partes internas del elevador del ano suelen estar contraídas. El mecanismo exacto por el cual la inestabilidad del piso pélvico se asocia con VP no está claro. Sin embargo, la detección de un factor musculoesquelético asociado a la VP requiere una rehabilitación fisioterapéutica de los músculos del suelo pélvico.

Además, nuestro grupo describió otra anomalía del piso pélvico en mujeres con vulvodinia provocada; la incapacidad de los ligamentos uterosacros (USL) laxos para soportar los plexos nerviosos T11/L2 y S2-4 adyacentes puede causar VP.[29,30] Estudio que el apoyo de los mecanismos de soporte de los ligamentos uterosacros conduce a un alivio temporal de la VP.[30] Por lo tanto, nuestro grupo sugiere que el apoyo temporal del fórnix vaginal posterior con un hisopo de algodón ancho o la hoja de espéculo posterior, y repetir la prueba del hisopo Q-tip[30] (Figura 6) debe ser parte del examen de rutina de todo paciente con sospecha de VP. La disminución o desaparición de la sensibilidad vestibular con esta maniobra atestigua el papel de los USL laxos en la patogenia de la VP.

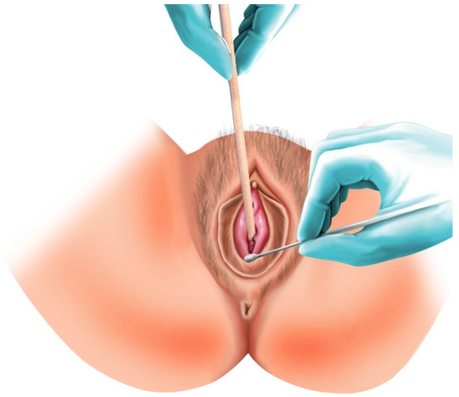


Fig.6. Se realiza la prueba del hisopo con Q-tip, mientras que el hisopo ancho se encuentra en el fórnix posterior.

Patología de la VP

No se requiere una biopsia para el diagnóstico de vestibulodinia; sin embargo, como se detalla en una publicación anterior, en Pelviperineology, [4] las tres características patológicas típicas de la vestibulodinia en la biopsia son las siguientes:

- Hiperinervación estromal: se encontró que el área de superficie de las células nerviosas del estroma era 10 veces mayor que la de los controles (p = 0,01) 33.[33]
- Inervación intraepitelial: la tinción inmunorreactiva de PGP 9.5 muestra fibras nerviosas intraepiteliales sólo en mujeres con VP. Las fibras penetran la membrana basal y continúan verticalmente más de la mitad de la distancia hasta la superficie epitelial.[34]
- Inflamación del estroma localizada alrededor de las glándulas menores vestibulares menores.[4]
- Mayor número de mastocitos estromales. Nuestro grupo demostró que 90% de los pacientes con VP tienen más de ocho mastocitos por campo de gran aumento.[33] La detección de mastocitos puede realizarse mediante tinción de Giemsa o inmunohistoquímica detectando el antígeno CD117 (c-kit).

Pruebas de suero

Se observó una relación recíproca entre el estrógeno y la inervación vaginal en roedores.[28] En mujeres con una de las condiciones asociadas con la vulvodinia, el síndrome genitourinario de la menopausia, una disminución del nivel de estradiol sérico y un alto nivel de la hormona estimulante del folículo pueden ser encontrados. Se pueden detectar niveles elevados de globulina transportadora de hormonas en suero y niveles reducidos de testosterona libre y estradiol en mujeres con VP que usan OCP28.[8]

¿Se requiere alguna prueba adicional?

En la mayoría de los casos, el examen vestibular es suficiente y no se requiere ninguna otra prueba para diagnosticar la VP. Sin embargo, pueden ser necesarias pruebas adicionales en las siguientes mujeres:

- En mujeres con dispareunia profunda asociada o dolor pélvico profundo, se debe realizar un examen de ultrasonido vaginal y posiblemente estudios de resonancia magnética para diagnosticar la endometriosis.
- La laparoscopia diagnóstica puede ser necesaria si hay evidencia significativa de endometriosis profunda.
- Si se sospecha de atrapamiento o compresión del nervio, la imagen por resonancia magnética Tesla 3 usando el "protocolo del nervio" puede contribuir.
- La colonoscopia y la tomografía computarizada con material de contraste ingerido por vía oral se pueden usar para descartar patología del tracto gastrointestinal inferior.
- Se puede realizar una cistoscopia para diagnosticar el síndrome de la vejiga dolorosa (cistitis intersticial) si la PV se asocia con dolor abdominal inferior, disuria, etc.
- Se puede utilizar un electromiograma para evaluar el tono y la fuerza de los músculos elevadores del ano cuando hay evidencia de disfunción hipertónica del piso pélvico.

Determinación del factor asociado

El cambio de paradigma que se produjo con la introducción de la terminología de consenso y los factores asociados a la vulvodinia hace necesario determinar el manejo según el factor expuesto al diagnóstico de vulvodinia provocada.

Con base en el estudio detallado anteriormente, podemos determinar los factores específicos asociados con la vulvodinia en la mayoría de los casos (Tabla 4). Si algunos factores parecen estar asociados con VP, se debe hacer un esfuerzo para establecer un factor cardinal. El tratamiento del principal factor asociado conduce muchas veces a la resolución de otros factores menores, por lo que el esfuerzo terapéutico debe concentrarse en el principal factor asociado y no ser "multidisciplinar". Este es el caso en el que una VP neuroproliferativa se trata con éxito mediante vestibulectomía; con frecuencia cualquier factor psicológico asociado se resuelve sin tratamiento exclusivo.

Además, argumentamos que uno de los acontecimientos adversos en la historia de esta afección ocurre cuando los médicos de atención médica relacionan cada dispareunia con una causa psicológica: "está en su cabeza" o como si tuviera una etiopatología "multidisciplinaria", ofreciendo un programa de tratamiento

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada. 2021, 14(1): 33-44

fijo sin importar las características únicas de la presentación específica. Este enfoque bloquea repetidamente cualquier avance en el estudio de esta condición perpleja.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de VP debe realizarse de acuerdo con un plan estructurado. El diagnóstico se basa en la comprensión de los factores asociados a VP como se describe en la terminología de consenso. Informar a la paciente del diagnóstico de VP generalmente la libera de mucha incertidumbre después de muchos años de sufrir un dolor extremo inexplicable con cada intento de coito vaginal. Es un paso necesario para adaptar un tratamiento exitoso.

Tabla 4. Determinantes de los factores asociados a la vulvodinia provocada

Factor asociado[13]		Determinantes[28]
Comorbilidades y otros síndromes dolorosos		Síndrome de la vejiga dolorosa, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y trastorno temporo-mandibular.
Genética		Antecedentes familiares de vulvodinia. Polimorfismo c.945G>C (rs222747) del gen TRPV1 y un SNP en la región promotora del gen de NGF (rs11102930).
Factores hormonales		Uso prolongado de anticonceptivos orales o síndrome genitourinario de la menopausia.[27] Estradiol sérico bajo o nivel sérico alto de hormona folicular estimulante.[28]
Inflamación		Biopsia que muestra un aumento en el número de mastocitos, reducción del número sistémico de células asesinas naturales. Historia repetida de candidiasis vulvovaginal comprobada.[23]
Músculo-esquelético		Inestabilidad de los músculos pélvicos, sensibilidad miofascial, laxitud de los ligamentos uterosacros.[29,30]
Mecanismos neurológicos	**Central (relacionados con la columna vertebral y el cerebro) (spinal and brain-related)**	Estudios de imágenes de resonancia magnética estructural y funcional que demuestran un aumento del volumen de materia gris en los ganglios basales, las cortezas sensoriomotoras y el hipocampo.
	Neuro-proliferación periférica	Biopsia que revela hiperinervación mediante tinción con PGP 9.5. [4,33,34]
Factores psicosociales		Deterioro del estado de ánimo, interpersonal, roles de afrontamiento y función sexual.
Defectos estructurales		Descenso perineal

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido
TRPV1: miembro 1 de la subfamilia V de canales catiónicos de potencial receptor transitorio
NGF: factor de crecimiento nervioso

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada.
2021, 14(1): 33-44

REFERENCIAS

1. Bornstein J. Chapter 54 - Vulvar pain and vulvodynia. In: Bornstein J, ed. *Vulvar Disease*. 2019; 343-67. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer Nature.
2. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK, *et al*. 2015 ISSVD, ISSWSH, and IPPS consensus terminology and classification of persistent vulvar pain and vulvodynia. *J Lower Gen Tract Dis* 2016; 20: 126-30.
3. Bornstein J. The consensus terminology of persistent vulvar pain and vulvodynia. *Pelviperineology* 2018; 37: 3-5.
4. Bornstein J, Palzur E. Provoked vulvodynia: a peripheral neurological pain syndrome. *Pelviperineology* 2020; 39(3): 68-76.
5. Bornstein J, Maman M, Abramovici H. Primary versus secondary vestibulitis - one disease, two variants. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 28-31.
6. van Lankveld JJDM, Granot M, Weijmar Schultz WCM, *et al*. Women's sexual pain disorders. *J Sex Med* 2010; 7: 615-31.
7. Reed BD, Harlow SD, Sen A, *et al*. Prevalence and demographic characteristics of vulvodynia in a population-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 170.e1-9.
8. Reed BD, Haefner HK, Sen A, Gorenflo DW. Vulvodynia incidence and remission rates among adult women: a 2-year follow-up study. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 231-7.
9. Reed BD, Crawford S, Couper M, Cave C, Haefner HK. Pain at the vulvar vestibule: a web-based survey. *J Low Genit Tract Dis* 2004; 8: 48-57.
10. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* 2003; 58: 82-8.
11. Arnold LD, Bachmann GA, Rosen R, Rhoads GG. Assessment of vulvodynia symptoms in a sample of US women: a prevalence survey with a nested case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 128.e1-6.
12. Harlow B, Kunitz C, Nguyen R, Rydell S, Turner R, MacLehose R. Prevalence of symptoms consistent with a diagnosis of vulvodynia: population-based estimates from 2 geographic regions. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210: 40.e1-8.
13. Bornstein J, Preti M, Simon JA, *et al*. A multisocietal definition consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *J Low Genit Tract Dis* 2019; 23: 161-3.
14. Wagenlehner FME, Frohlich O, Bschleipfer T, Weidner W, Perletti G. The integral theory system questionnaire: an anatomically directed questionnaire to determine pelvic floor dysfunctions in women. *World J Urol* 2014; 32(3): 769-81.
15. Turk DC, Galer BS, Hewitt DJ, *et al*. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003; 106: 337-45.
16. Friedrich EG. Vulvar vestibulitis syndrome. *J Reprod Med* 1987; 32: 110-4.
17. Pukall CF, Binik YM, Khalifé S, Amsel R, Abbott FV. Vestibular tactile and pain thresholds in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 2002; 96: 163-75.
18. Reed BD, Plegue MA, Harlow SD, Haefner HK, Sen A. Does degree of vulvar sensitivity predict vulvodynia characteristics and prognosis? *J Pain* 2017; 18: 113-23.
19. Pukall CF, Binik YM, Khalifé S. A new instrument for pain assessment in vulvar vestibulitis syndrome. *J Sex Marital Ther* 2004; 30: 69-78.
20. Marinoff SC, Turner ML. Vulvar vestibulitis syndrome. *Dermatol Clin* 1992; 10: 435-44.
21. Foster D, Kotok M, Huang L, *et al*. The tampon test for vulvodynia treatment outcomes research: reliability, construct validity, and responsiveness. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 825-32.
22. Reed BD, Harlow SD, Plegue MA, Sen A. Remission, relapse, and persistence of vulvodynia: a longitudinal population-based study. *J Womens Health* (Larchmt) 2016; 25: 276-83.
23. Smith EM, Ritchie JM, Galask R, Pugh EE, Jia J, Ricks-McGillan J. Case-control study of vulvar vestibulitis risk associated with genital infections. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2002; 10(4): 193-202.
24. Farmer MA, Taylor AM, Bailey AL, *et al*. Repeated vulvovaginal fungal infections cause persistent pain in a mouse model of vulvodynia. *Sci Transl Med* 2011; 3: 101-91.
25. Bornstein J, Livnat G, Stolar Z, Abramovici H. Pure versus complicated vulvar vestibulitis: a randomized trial of fluconazole treatment. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50(3): 194-7.
26. Marinoff SC, Turner ML. Hypersensitivity to vaginal candidiasis or treatment vehicles in the pathogenesis of minor vestibular gland syndrome. *J Reprod Med* 1986; 31(9): 796-9.

Bornstein, Jacob. Cuando la "vaginitis" es recurrente: Un enfoque contemporáneo para diagnosticar la vulvodinia provocada. 2021, 14(1): 33-44

27. Burrows LJ, Basha M, Goldstein AT. The effects of hormonal contraceptives on 34 female sexuality: a review. *J Sex Med* 2012; 9: 2213-23.
28. Bergeron S, Reed BD, Wesselmann U, Bohm-Starke N. Vulvodynia. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 30; 6(1): 36.
29. Petros P, Bornstein J. Re: vulvar vestibulitis may be a referred pain arising from laxity in the uterosacral ligaments: a hypothesis based on three prospective case reports. Aust N Z *J Obstet Gynaecol* 2004; 44: 484-5.
30. Schonfeld M, Petros P, Bornstein J. Mechanically supporting uterosacral ligaments for the relief of provoked vulvodynia: a randomised pilot trial. Authorea. September 16, 2020. DOI: 10.22541/au.160029751.13887485.
31. Bornstein J, Zarfati D, Petros P. Causation of vulvar vestibulitis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2005; 45: 538-9.
32. Zarfati D, Petros P. The Bornstein test- a local anaesthetic technique for testing uterosacral nerve plexus origins of chronic pelvic pain. *Pelviperineology* 2017; 36: 89-91.
33. Bornstein J, Goldshmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Obstet Gynecol Invest* 2004; 58: 171-8.
34. Bornstein J, Zarfati D, Sela S, Cohen Y, Ophir E. Involvement of heparanase in the pathogenesis of localized vulvodynia. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27(1): 136-41.

Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino

Marianela Centeno Flores* Kathy Flores Barrios**

RESUMEN

El cáncer del cuello uterino (CaCu) representa un problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, su distribución poblacional está altamente relacionada con el estatus económico. Actualmente es la segunda causa de muerte por cáncer en México de los tumores ginecológicos y noveno lugar de todos los tipos de cáncer; según Globocan, en México para el 2020 se reportaron 9 439 casos (4.8%).[1] Estudios realizados en la población mexicana han encontrado que la distribución del virus del papiloma humano (VPH) en el país es mayor en el sur de México con una tasa de 15.4-17.5 y una prevalencia del VPH 16 en dos de cada tres mujeres mexicanas.[2]

Actualmente, se asocia a 70% de los casos de CaCu, su etiología es por el VPH de alto riesgo, principalmente 16-18.[1] En 1983, en el Instituto de Virología de la Universidad de Friburgo, se descubrió que existe una fuerte asociación entre el VPH y el desarrollo de CaCu.[2] La hipótesis de que el VPH es causante del cáncer de cuello uterino permitió realizar una búsqueda del mecanismo de carcinogénesis y caracterización del virus y posteriormente el desarrollo de vacunas y pruebas que nos permitan realizar la detección de éste. Dicho descubrimiento fue la principal razón para otorgar el premio Nobel de Medicina y Fisiología, en 2008, al virólogo Harald Zur Hausen.[3] En la actualidad, estos avances nos han permitido un diagnóstico y tratamiento adecuados de lesiones preinvasivas y la prevención del cáncer.[4]

Los principales factores de riesgo asociados al VPH son el inicio de vida sexual a temprana edad, inmunosuprimidas, múltiples parejas sexuales, tabaquismo, mala nutrición y baja ingesta de folatos, antioxidantes, calcio, vitaminas A, C, D, infecciones por clamidias.

La detección con la citología es el método más idóneo para el tamizaje de CaCu y normar conducta terapéutica. En una prueba de VPH negativa de alto riesgo, el valor predictivo negativo para riesgo subsecuente de desarrollo de NIC II/III se eleva hasta 99-100%. No ameritan colposcopia y ha sido de utilidad en los ahorros de costos a nivel de salud pública. Una prueba de VPH positiva de alto riesgo nos indica una posibilidad de 327 veces más riesgo de desarrollar NIC II, NIC III o lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) que en las pacientes no portadoras de VPH.[5]

El objetivo es eliminar el cáncer de cuello uterino, a través de la extensión del esquema de vacunación a nivel nacional. En México,

* Cirujano oncólogo adscrito al Servicio de Cirugía Oncológica del Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta especialidad UMAE-T1. Calle: Doctor Javier Castellanos Coutiño 564, interior 605. C. P. 36520. Tel.: 4621155872. Correo electrónico: maricent78@gmail.com

** Coordinadora Académica COMEGIC

Centeno Flores, Marianela, Flores Barrios, Kathy. Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino. 2021, 14(1): 45-51

por primera vez en el 2012, se incluyó en el esquema nacional la vacuna contra el VPH, la cual consiste en la aplicación de dos dosis a niñas y niños de quinto año de primaria u 11 años.

Palabras clave: virus del papiloma humano, pruebas de detección de VPH, colposcopia, pruebas conjuntas

ABSTRACT

Cancer of the cervix (CaCu) represents a public health problem worldwide. However, its population distribution is highly related to economic status. It is currently the second cause of cancer death in Mexico of gynecological tumors and ninth place of all types of cancer; according to Globocan in Mexico by 2020, 9 439 cases (4.8%) were reported.[1] Studies carried out in the Mexican population have found that the distribution of the Human Papilloma Virus (HPV) in the country is higher in southern Mexico with a rate of 15.4-17.5 and a prevalence of HPV 16 in two out of every three Mexican women.[2]

Currently, it is associated with 70% of cases of CaCu, its etiology is mainly due to high-risk HPV 16-18.[1] In 1983, at the Institute of Virology of the University of Freiburg, it was discovered that there is a strong association between the HPV and the development of CaCu.[2] The hypothesis that HPV is the cause of cervical cancer allowed us to search for the mechanism of carcinogenesis and characterization of the virus and subsequently the development of vaccines and tests that allow us to detect the virus. This discovery was the main reason for awarding the 2008 Nobel Prize in Medicine and Physiology to virologist Harald Zur Hausen.[3] At present, these advances have allowed us an adequate diagnosis and treatment of preinvasive lesions and cancer prevention.[4]

The main risk factors associated with HPV are the onset of sexual life at an early age, immunosuppression, multiple sexual partners, smoking, poor nutrition and low intake of folates, antioxidants, calcium, vitamins, A, C, D, chlamydial infections.

Detection with cytology is the most suitable method for screening CaCu and regulating therapeutic behavior. A negative high-risk HPV test, the negative predictive value for subsequent risk of developing CIN II / III rises to 99-100%. They do not warrant colposcopy and it has been useful in cost savings at the public health level. A positive high-risk HPV test indicates a 327 times greater risk of developing CIN II, CIN III, or high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) than non-HPV-bearing patients.[5]

The goal is to eliminate cervical cancer, through the extension of the vaccination scheme nationwide. In Mexico, for the first time in 2012, the HPV vaccine was included in the national scheme, which consists of the application of two doses, applied to girls and boys in the fifth year of primary school or 11 years of age.

Key words: human papillomavirus, HPV tests, colposcopy, co-testing

INTRODUCCIÓN

La infección por el VPH es la infección de transmisión sexual más común a nivel mundial. En la actualidad, se han descrito 198 tipos, los cuales pertenecen a la familia *Papillomaviridae* y se caracterizan por su capacidad de producir lesiones proliferativas en las células del epitelio escamoso superficial de la piel o en mucosas. Los VPH son pequeños virus icosaédricos desnudos cuyo genoma está constituido por una molécula circular única de DNA bicatenario de aproximadamente 8 000 pares de bases. Los genotipos 6-11 son de bajo riesgo y son los responsables de las verrugas genitales y papilomatosis respiratoria. Los genotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 son un factor de riesgo para desarrollar lesiones premalignas y cáncer.

El principal objetivo de las pruebas de detección del virus del papiloma humano, consiste en realizar a una detección temprana de neoplasia intracervical de alto riesgo (NIC) II/III, recurrencia post-tratamiento no identificadas por citología; este estudio nos permite espaciar los intervalos del tamizaje en caso de descartar lesiones VPH negativo, a un seguimiento que va de 2-3 años, finalmente, invertir adecuadamente los recursos para el seguimiento de las pacientes que conforman los grupos de riesgo.

Centeno Flores, Marianela, Flores Barrios, Kathy. Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino. 2021, 14(1): 45-51

La detección del VPH se realiza mediante pruebas especiales: que nos permiten el análisis del ADN del VPH-AR y detección del ARNm E6/E7, y amplificación de un fragmento de ADN viral, con o sin genotipificación. Actualmente, existen cerca de 100 pruebas: éstas identifican de manera directa el ADN de algunos de los 13 tipos de VPH carcinogénicos: pruebas directas, captura de híbridos 2 (CH 2), CareHPV test tinción base líquida: PreservCyt (Hologic)Tinción dual P16 CINtec plus, amplificación: Cervista HPV-HR, GP5+/GP6+ bio PCR-EIA, amplificación y genotipificación de VPH 16 y VPH-18 Cervista HPV 16/18, Cobas HPV test Xpert HPV Real Time High- Risk HPV Papillo Check, Aptima, BD HPV Assay, Xpert HPV; ARN amplificación de proteínas E6/E7, Aptima HPV, Protect HPV-Proofer HV; anticuerpos monoclonales: Avantage HPV E6 Test.[4]

Qué son las pruebas conjuntas o co-testing, las pruebas conjuntas logran una mayor sensibilidad y especificidad en el cribado cervical en más del 60%. Estas pruebas nos permiten un menor número de colposcopias innecesarias.[5]

A lo largo de los años se han desarrollado múltiples técnicas para la detección del VPH. Se han clasificado en visuales (colposcopia), macroscópicas, microscópicas, moleculares.

- Visuales: la citología fue descrita en 1928 por el inmigrante griego George Papanicolaou, en ese año presentó un manuscrito, *El nuevo diagnóstico de cáncer*, donde describió “su teoría de que las células malignas, extraídas de una muestra de secreción vaginal tenían características identificables que las distinguían de otras patologías benignas. Describió los hallazgos característicos de la displasia y la malignidad, incluido el tamaño anormal de núcleos celulares, cromatina densa y fragmentada y citoplasma vacuolar, reacción leucocitaria mononuclear en respuesta a estas células marcadamente”. Sin embargo, su implicación potencial fue hasta la co-publicación de Herbert Traut, en 1941, dando el inicio de implementarlo en las medidas de salud pública como prueba de detección.[4]
  Al momento de realizar la toma de citología, se recomienda estar fuera del periodo menstrual, no obstante, éste tampoco contraindica la realización del estudio. El procedimiento se realiza bajo la visualización de un espejo vaginal, se debe llevar a cabo una visualización del cuello uterino, citología del ectocérvix y del canal vaginal con un citobrush se sugiere realizar mínimo cinco vueltas.[6,7] Posteriormente, la muestra se distribuye en una lámina de cristal y ya fijada, se visualiza bajo el microscopio en búsqueda de anomalías. En caso de una lesión evidente se procede a una toma de biopsia (figura 1).

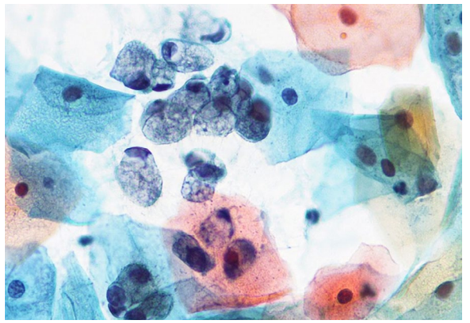


Figura 1. Citología cervical.

- Colposcopia: consiste en la visualización magnificada del cérvix, nos permite observar la condición del epitelio, que se basa en la identificación anormal de tejido por emblanquecimiento al aplicar ácido acético. El objetivo de la colposcopia es detectar lesiones de alto grado neoplasia intraepitelial cervical grado 2+, grado 3+ (NIC 2+, NIC 3+) (figura 2 a, b, c, figura 3 y figura 4) con una sensibilidad de 68.5%, la que incrementa a 95.7% cuando se realiza una biopsia. La prueba de inspección visual con ácido acético (IVAA), es la más recomendable por la OMS en países con bajo nivel socioeconómico.[5,6,8]

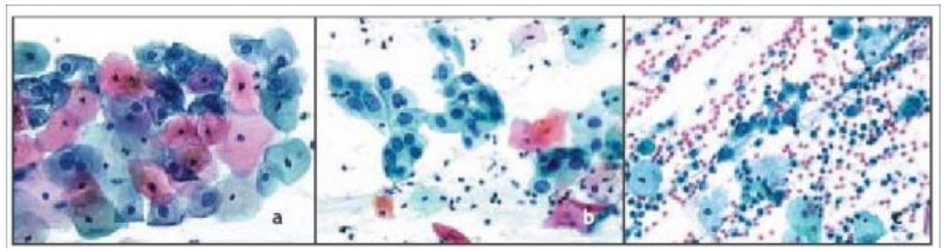


Figura: 2. a. NIC 1, b. NIC 3, c. NIC 3 x 20.

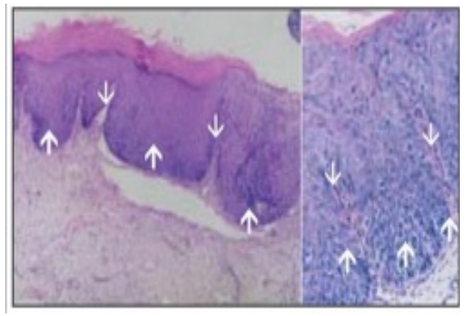


Figura 3: Presencia de cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad o en los dos tercios inferiores del epitelio, con anomalías nucleares más marcadas que en la NIC 1.

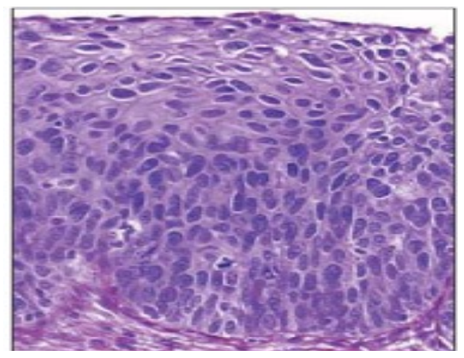


Figura 4: Las anomalías nucleares aparecen en todo el espesor del epitelio. Muchas figuras mitóticas tienen formas anormales.

- Serología: consiste en la búsqueda de anticuerpos contra las proteínas del VPH. Esta prueba ha demostrado tener una baja sensibilidad y especificidad. Actualmente su utilidad se está evaluando en la detección de anticuerpos E6 para el diagnóstico de VPH en cáncer de cabeza y cuello, para pronóstico y seguimiento.[10]
- Morfológicos: tiene alta especificidad, baja sensibilidad, operador dependiente. La presencia de coilocitos es la lesión más específica, otras lesiones sugestivas son la papilomatosis, acantosis e hipergranulosis.
- Biología molecular: alta sensibilidad, baja especificidad, consiste en la detección del ácido nucleico viral y la amplificación de las secuencias del genoma, ADN o ARN viral. Inicialmente se utilizaron el southern blot, el dot blot e hibridación in situ: alta especificidad, baja sensibilidad, se puede realizar en citología y en muestras histológicas. Nos permite observar la morfología de las células infectadas por VPH, no es útil en la detección del cáncer de cuello uterino.
- Hibridación con amplificación de señal: alta sensibilidad 96-98%, baja especificidad. Sólo indica si es positivo o negativo a VPH de alto riesgo. Es el primer método aceptado para la detección del VPH y más estudiado. CH2, la Captura de híbrido de segunda generación, aprobado por la FDA. Utiliza sondas de RNA, complementarias a una secuencia que permite sólo detectar 13 de los VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), la captura y la detección del híbrido DNA del VPH- RNA de la sonda, se realiza con un anticuerpo conjugado con la enzima fosfatasa alcalina, los anticuerpos están fijados a una microplaca de 96 recipientes. Los híbridos inmovilizados se detectan con un sustrato que reacciona con la fosfatasa alcalina y produce fotones. La luz emitida se mide en un luminómetro y se expresa como unidad relativa de luz (RLU).

Centeno Flores, Marianela, Flores Barrios, Kathy. Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino. 2021, 14(1): 45-51

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*:* actualmente es de mayor sensibilidad, es una técnica rápida y sencilla que puede aplicarse a citologías y a muestras histológicas. Detecta infecciones latentes subclínicas y activas, Existen dos métodos: 1) PCR en regiones consenso y 2) PCR específica.

"Linear Array Genotyping Test". Busca amplificación de ADN, amplificación de una secuencia específica de la región L1 Mediante un par de oligonucleótidos de amplio espectro, seguida de una hibridación con sondas específicas para tipificación individual de 37 genotipos de alto y bajo riesgo: 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84.

- AMPLICOR HPV Test (CE-IVD) es una prueba cualitativa in vitro, detecta el VPH en muestras clínicas, mediante la amplificación de ADN, por reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) e hibridación de regiones amplificadas del ADN de 13 genotipos de VPH de alto riesgo (mismos genotipos CH2), tiene alta sensibilidad para las anormalidades NIC II/III en seguimiento a largo plazo.

Las pruebas de genotipificación (HPV 16 /18) no permiten determinar con precisión cuáles lesiones de alto grado progresan a cáncer del cuello uterino. Esta falta de precisión permite que se continúe con la búsqueda de pruebas que permitan mejorar la detección de las lesiones de alto riesgo que van a progresar a CaCu. Se implementan pruebas con citología de base líquida o marcadores de progresión p16/ ki67, determinación de la oncoproteína E6.

Biomarcadores de actividad oncogénica: tienen alta sensibilidad y especificidad, son útiles en el diagnóstico de lesiones de alto grado o bajo grado, tratamiento y pronóstico. Este método se basa en la detección de la expresión de los oncogenes ARNm E6 y E7 ARNm, proteínas y marcadores de proliferación celular como el Ki-67, TOP2a, p16, marcadores de inestabilidad cromosómica (cromosoma 3q).

- **p16**: Es el biomarcador más prometedor, es una proteína del ciclo celular que se expresa en relación con la quelación de pRb, por la acción de la oncoproteína E7. Su expresión se relaciona directamente con la infección por VPH de alto riesgo.
- **Biomarcador p16-CINTec plus 616/ki-67**: Es una combinación de p16 y Ki-67 en un solo test, puede ser aplicado sobre citología convencional o citología líquida, con muestras frescas o desteñidas, co-detección de p16 y Ki-67 en la misma célula. Las células con tinción positiva para ambas proteínas muestran: tinción marrón citoplasmática, indicando sobre-expresión de p16 y tinción roja nuclear, indicando expresión de Ki-67 (figura 5). Actualmente, se recomienda ampliamente la realización del co-testing tinción dual p16 y Ki-67 como biomarcador para el triage en colposcopia y con una sensibilidad de 68 al 94.2% y una especificidad del 30.6 al 95.2%.[5]
- Las pruebas de co-testing como tinción dual p16INK4a / Ki-67 han sido las más estudiadas, entre los nuevos marcadores moleculares más específicos de la enfermedad del cáncer de cuello uterino, tiene una especificidad relativa de 1.82 (95%; IC: 1;57-2,12) con significancia estadística para el tamizaje de pacientes con ASC-US, sensibilidad de 0.95 (95%: CI 0.89-1.01) para detectar las células que han sufrido una transformación neoplásica en el curso de una infección persistente por VPH, una etapa de la carcinogénesis cervical mediada por el VPH que también se denomina infección transformadora y que morfológicamente se relaciona con una lesión CIN 2 / 3. [5,7,8,9]

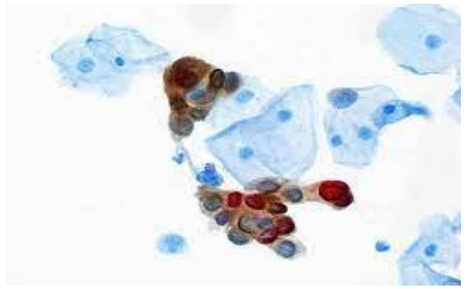


Figura 5. Tinción dual, se considera como test positivo la presencia de una o más células que expresan ambos biomarcadores. Citoplasma marrón y núcleo rojo.

En un estudio realizado en Kenia se comparan la utilidad de tres pruebas, IVAA, VPH, tinción dual, se realizó entre 18-64 años, en 701 mujeres. La tasa de positividad para VPH en las pacientes a las que se les realizó IVAA fue de 32%,[5] la pobre sensibilidad de esta prueba la hace inadecuada como prueba única para establecer el diagnóstico de VPH.[8]

En el programa de detección de Suecia se recomienda realizar la prueba de VPH a partir de los 30 años y el co-testing a partir de los 40 años.[11]

En Canadá, se realizó un estudio donde se compara la utilidad de la CINtec PLUS o cobas HPV. En este estudio, en las pacientes a las que se les realizó la prueba de CINtec plus la sensibilidad para detectar NIC 2 fue de 81.5% y frente a 94.4% de las pacientes que se realizó el estudio COBAS; la especificada fueron de 52.4% y 44.1%, respectivamente. p=0.129. Las pacientes a las que se remiten estudios de colposcopia con historia de LSIL la prueba podría servir como un predictor de CIN2+ con alta sensibilidad, en mujeres mayores de 30 años. Los resultados demostraron que ambas pruebas son útiles en pacientes con LSIL.[12]

En México, se realizó un estudio donde se analizaron los costos y resultados de cuatro tipos de pruebas de VPH. 1) citología convencional, 2) detección del virus de papiloma humano de alto riesgo y citología, 3) VPH-ar como tamizaje primario y tipificación de VPH-16/18, citología en base líquida e inmunotinción para p16/Ki67 y 4) evaluación conjunta con VPH-AR y citología en base líquida como tamizaje primario y tipificación de VPH-16/18 e inmunotinción para p16/Ki67. Todos los casos fueron pacientes NIC 2/3 o cáncer del cuello uterino. En este estudio se concluye que la detección de VPH y la tipificación VPH 16/18 junto con la inmunotinción para p16 / KI67 son la mejor alternativa para la detección de lesiones de alto grado y CaCu.[13]

La realización de pruebas de VPH en el hombre no está recomendada actualmente por el Centro Americano para el Control y Prevención de Enfermedades. Según una revisión de la literatura realizada entre el 1 enero de 1980 y 1 marzo 2018 sobre la utilidad de la detección del virus de papiloma humano en hombres.[14]

RECOMENDACIONES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto erradicar el CaCu en 2030. Para este gran logro se recomienda lo siguiente:

- Vacunación contra el VPH en 90% de las mujeres menores de 15 años.
- Pruebas de tamizaje, detección del VPH al 70% de las mujeres a los 35-45 años.
- Diagnosticar y tratar a 90% de las pacientes con lesiones de alto grado.

CONCLUSIONES

Las pacientes que son enviadas a colposcopia requieren de estudios adicionales, la sola prueba de ácido acético no es suficiente para el cribado, sometiendo a las pacientes a estudios y procedimientos innecesarios, la utilidad de las diferentes pruebas existentes ha demostrado un aumento en la detección del VPH y lesiones de alto grado, que nos permita realizar un tratamiento oportuno, otorgando un mejor pronóstico a la paciente y disminuir las tasas de mortalidad por CaCu. Las pruebas co-testing son las que han demostrado amplia utilidad en el screening de estas pacientes, por su alta sensibilidad. Por lo que es necesario incluir estas pruebas en los sistemas de salud. La aplicación de más de una prueba aumenta la detección del CaCu, la prueba del VPH-AR, la tipificación del VPH, la prueba de LBC y la inmunotinción son las alternativas menos costosas en México para la detección del cáncer cuello útero.

Centeno Flores, Marianela, Flores Barrios, Kathy. Técnicas utilizadas en la de detección de VPH y prevención del cáncer de cuello uterino. 2021, 14(1): 45-51

REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Mexico. Source: Globocan 2020.
2. Francisco Javier Ochoa Carrill, Diana Beatriz Guarneros de Regil, María Teresa Velasco Jiménez. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención Human papillomavirus infection in women and its prevention. *Gaceta Mexicana de Oncología*. volum 14. núm. 3, pp. 157-163. 2015.
3. Harald Zur Hausen. Biography. Facts. Nobel Prize.org. Nobel Media AB 2021. Tue. 1 de junio de 2021.
4. Swailes AL, Hossler CE, Kesterson JP. Pathway to the Papanicolaou smear: The development of cervical cytology in twentieth-century America and implications in the present day. *Gynecol Oncol*. 2019 Jul;154(1):3-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.04.004.
5. Organización Panamericana de la Salud. OPS/OMS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cervicouterino. Manual para gerentes de programas de salud. Washington, DC: OPS, 2016.
6. Brian Hilton Brown, John A. Tidy. *La precisión diagnóstica de la colposcopia: una revisión de la metodología de investigación y el impacto en los resultados de la garantía de calidad*. Septiembre de 2019, volumen 240, pp. 182-186.
7. Huo X, Sun H, Cao D, *et al*. Evaluación de marcadores correlacionados con lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado como estrategia de clasificación para la colposcopia después de la prueba conjunta. *Onco Targets Ther*. 2021; 14: 2075-2084.
8. Orang'o EO, Were E, Rode O, *et al*. Conceptos novedosos en la detección del cáncer de cuello uterino: una comparación de la IVAA, la prueba del ADN del VPH y la citología de tinción dual p16 INK4a / Ki-67 en el oeste de Kenia. *Agente infeccioso de cáncer*. 2020; 15: 57.
9. Puerto de Amaya, Myriam Beatriz, *et al*. Inmunotinción dual p16INK4a/ki-67 en citología vaginal en medio líquido. Prueba piloto de complemento diagnóstico. *Universitas Médica*, 61.
10. Torres-Ibarra L, Lorincz AT, *et al*. Adjunctive testing by cytology, p16/Ki-67 dual-stained cytology or HPV16/18 E6 oncoprotein for the management of HPV16/18 screen-positive women. *Int J Cancer*. 2021 May 1;148(9):2264-2273. Doi: 10.1002/ijc.33414.
11. Ratnam, Sam y col. "Pruebas de VPH CINtec PLUS y cobas para el triaje de mujeres canadienses remitidas a colposcopia con antecedentes de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado: hallazgos basales". *Investigación sobre el virus del papiloma (Amsterdam, Países Bajos)* vol. 10 (2020):
12. Jans L, Zetterström K, Bergengren L, Helenius G. The value of adding a single co-test in HPV primary screening. *Prev Med*. 2021 May 11;149:106617.
13. Beal CM, Salmerón J, Flores Y, *et al*. Cost analysis of different cervical cancer screening strategies in Mexico. *Salud Pública Méx*. sep-oct 2014; 56 (5):429-501.
14. A Vives, M. Consentino J Palou. Evaluación del virus del papiloma humano en varones: primera revisión exhaustiva de la literatura. *Actas Urológicas Españolas*, 2020-03-01, vol. 44, núm. 2, pp. 86-93.

IMAGEN GLOBAL

COMUNICACIÓN PARA LÍDERES Y ORGANIZACIONES

GESTIÓN DE REDES SOCIALES

REALIZAMOS

- Revistas especializadas
- Revistas institucionales
- Libros
- Boletines
- Catálogos
- Manuales
- Gacetas

5538.4009 | 5440.6955

imagenglobal.org/

Para mayor información