

El asa diatérmica como tratamiento de primera intención para riesgo de persistencia de neoplasia intraepitelial cervical

Disminuye cuatro veces el riesgo de este padecimiento vs. la crioterapia

- Dr. Carlos Villegas Cruz¹
- Dr. Ventura Enrique Niño-Parra²
- Dr. Rogelio Armando Lozano Galván³
- Dr. Carlos Félix Arce⁴
- Dr. Daniel Humberto Méndez Lozano⁵
- Dr. Hugo Alfredo Rangel Nava⁶

Resumen

- **Palabras claves**

Neoplasia intraepitelial cervical, cono con asa diatérmica, crioterapia.

- **Objetivo**

Este estudio compara la eficacia de la crioterapia vs. cono cervical con asa diatérmica en el tratamiento de neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC).

- **Materiales y métodos**

Es un estudio caso control realizado en 120 pacientes tratadas de lesiones premalignas del cerviz, durante 2002 y 2003 en el Servicio de Displasias del Hospital de Gineco-Obstetricia de Garza García, Nuevo León; y en quienes se realizó seguimiento a un año. Se trataron 54 pacientes (45%) con cono cervical con asa diatérmica en el grupo A; y 66 pacientes (55%), con crioterapia en el grupo B.

- **Resultados**

Se presentó un caso de persistencia en el grupo de asa diatérmica; y 16 casos, en el grupo de crioterapia ($p < 0.0004$). Recurrieron las lesiones en 2 pacientes en el grupo de asa diatérmica; y en 8 pacientes, en el grupo de crioterapia (NS). Sólo se presentaron como complicaciones 3 casos de sangrado posterior al tratamiento en el grupo de cono cervical.

- **Conclusión**

El realizar cono cervical con asa diatérmica muestra ser una alternativa terapéutica con menor persistencia en NIC en comparación con la crioterapia.

Introducción

El 99.5% de los casos de cáncer de cerviz invasor se encuentra asociado a la infección por el virus del papiloma humano (VPH).^{1,2} La prevalencia del virus entre la población general en mujeres asintomáticas es de entre el 4 al 22%.³ Hasta la fecha se han encontrado cerca de 150 tipos diferentes de VPH,¹ pero sólo se han definido 17 de ellos como de alto riesgo.⁴

El VPH contiene un genoma a base de ADN de doble cadena circular con un tamaño de aproximadamente 8 kb. Con una estructura molecular compleja a base de 3 oncogenes, E5, E6 y E7, que modulan la transformación; dos proteínas reguladoras, E1 y E2, que

1, 3, 4, 5, 6 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital San José Tec de Monterrey.
Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.
2 Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Servicio de Displasias,
Hospital Materno-Infantil, Secretaría de Salud Nuevo León.

modulan la transcripción y la replicación; y 2 proteínas estructurales, L1 y L2, que conforman la cápside viral.⁴

La presencia de una elevada tasa de infección por VPH en mujeres jóvenes es la principal causa para el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LIEBG).⁵ Estudios previos han demostrado que la alta prevalencia de VPH en las jóvenes es ocasionado por la vulnerabilidad de un cerviz inmaduro al tener un epitelio columnar y metaplásico a diferencia del epitelio escamoso de la mujer adulta. Este delgado epitelio columnar permite el fácil acceso a la infección hacia la capa basal a través de microabrasiones; este tipo epitelial con su rápida replicación y diferenciación es el hospedero para el VPH, ya que la replicación del VPH y sus patrones de transcripción dependen de la diferenciación de los queratinocitos,⁶ presentándose un alto nivel de expresión de las proteínas virales y ensamblaje viral únicamente en los queratinocitos diferenciados en el estrato espinoso y granuloso del epitelio escamoso. En un periodo muy variable, que puede abarcar desde semanas hasta meses de la infección, se presentan las lesiones, lo que indica la capacidad del virus para evadir el sistema inmune.⁷

La persistencia de la infección por VPH está estrechamente relacionada al desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) y a la presencia del cáncer invasor; aún es controversial si la presencia de LIEBG es indispensable para el desarrollo de LIEAG.⁵

Se ha propuesto que las variantes intratipo en el genoma del VPH podrían alterar su potencial oncogénico. Esto por el hallazgo de variantes en el VPH que difieren en menos de 2% del tipo de secuencia viral de referencia en los genes E6, E7, L1 y L2, y en más del 5% en la región larga de control (RLC).⁸ Algunas variantes del VPH16 presentan diferencias en su comportamiento biológico; el análisis de los genes E6, E7 y de la RLC del VPH16 involucrados de manera crítica en la regulación viral y celular han mostrado que las variantes intratipo en su secuencia pueden alterar sus propiedades biológicas.⁹⁻¹¹ El hecho de que estas variantes intratipo en el VPH puedan diferenciar el comportamiento biológico y su capacidad oncogénica podrían explicar la alta incidencia de cáncer cervical invasor en algunos países. También la presencia de infección con múltiples tipos virales de VPH está asociada con una persistencia de las lesiones.¹

El tratamiento temprano y efectivo de las lesiones precursoras del cáncer de cerviz es prioritario en la prevención de esta neoplasia. La ablación de la zona de transformación ha sido el tratamiento estándar de las lesiones intraepiteliales escamosas del cerviz que se comprueban con biopsia.¹² Tomando en cuenta que el tratamiento de las NIC reduce el riesgo de cáncer invasor en un 95%,¹³ se han propuesto diversos tipos de tratamiento para este tipo de lesiones, desde la vigilancia a las pacientes, así como la intervención tanto con métodos ablativos como la crioterapia o el uso del láser, o métodos excisionales como el cono cervical con asa diatérmica.

El uso de la crioterapia se basa en la propiedad de los gases para absorber el calor cuando se expande súbitamente.¹⁴ El progresivo descenso de la temperatura ocasiona un cambio de estado del agua intracelular con la cristalización y ruptura de las membranas celulares. Las proteínas citoplasmáticas son desnaturizadas y la sustracción del agua conduce a una concentración tóxica de los electrolitos. Además, la estasis vascular contribuye a la necrosis aséptica del epitelio. Se reporta que se necesita una profundidad de lesión de 4.8 mm para lograr ablación de 99.7% de las lesiones NIC 3.¹⁵ En estudios previos se ha mostrado que con ciclos de crioterapia de 3-5-3 minutos sólo se logra una profundidad de lesión promedio de 2.74 mm, la cual sólo se amplía a 2.88 mm al dar ciclos de 5-5-5 minutos.¹⁴ Su uso se ha visto favorecido por la facilidad de manejo del equipo, disponibilidad, baja tasa de complicaciones y bajo costo.¹⁶

Este estudio determina la frecuencia de la persistencia y recurrencia de la neoplasia intraepitelial cervical después del tratamiento con crioterapia y asa diatérmica.

Material y métodos

Se realizó un estudio caso control de 217 casos de pacientes con estudio colposcópico y diagnóstico por biopsia de lesiones intraepiteliales cervicales, durante el periodo de octubre 2002 a junio 2003 en el Servicio de Displasias del Hospital de Gineco-Obstetricia de Garza García, Nuevo León. Se compararon los resultados en las revisiones por colposcopia en las pacientes a quienes se les realizó cono cervical con asa diatérmica o crioterapia para valorar la persistencia y recurrencia de las lesiones.

Los criterios para incluir pacientes en el presente estudio fueron los siguientes: pacientes con ausencia de embarazo, con diagnóstico probado por biopsia de lesión intraepitelial cervical. El criterio para no incluir pacientes en el estudio fue la presencia de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los criterios de exclusión incluyeron el que las pacientes no cumplieran con 2 revisiones post tratamiento, a los 6 y 12 meses. Para el grupo A de asa diatérmica se incluyeron 54 pacientes, 48 con lesiones de bajo grado y 6 con lesiones de alto grado. En el grupo B de crioterapia se incluyeron 66 pacientes que cumplían con los criterios establecidos, 61 con lesiones intraepiteliales de bajo grado y 5 con lesiones intraepiteliales de alto grado. (Ver Tabla 1).

A todas las pacientes se les informó de la diversas opciones de tratamiento como vigilancia, crioterapia o realización del cono cervical con asa diatérmica, fueron las pacientes quienes decidieron el tratamiento que recibirían, se obtuvo el consentimiento informado en todos los casos.

Se les realizó colposcopia a todas las pacientes desde su visita inicial y durante su seguimiento, en todos los casos por el mismo observador. La evaluación colposcópica se realizó después de la aplicación de ácido acético al 5% y se identificó la unión escamocolumnar. A todas las pacientes se les tomó biopsia con pinza para comprobar el diagnóstico previo al tratamiento.

Para realizar la crioterapia se aplicaron 2 ciclos de óxido nitroso de 3 minutos de duración con descanso de 5 minutos entre ambos ciclos, de acuerdo a la técnica descrita por De Palo,¹⁷ hasta lograr una bola de hielo de 5 mm con un equipo Leisegang LM-900. El cono cervical se realizó con la técnica descrita por De Palo,¹⁷ se utilizó un equipo Cooper 1,000 a 50 watts con asas de 2 x 0.8 cm ó 1 x 1 cm de acuerdo a los hallazgos colposcópicos. Previo al procedimiento se aplicó anestesia local a base de lidocaína con epinefrina (36 mm / 0.018mg) en el radio de las 12, 3, 6 y 9, 1 mililitro en cada uno.

Para el presente estudio se definió persistencia como la enfermedad detectada en los siguientes 6 meses al tratamiento y recurrencia como la enfermedad detectada después de 6 meses de tratamiento.

Las pacientes fueron evaluadas colposcópicamente a los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento. Se evaluaron en las revisiones establecidas la presencia de

Tabla 1. Pacientes tratadas con asa diatérmica vs. crioterapia

Edad	Cono con asa	Crioterapia
16 – 24	17	24
25 – 29	17	20
30 – 35	10	16
36 – 49	10	6
Total	54	66

Tabla 2. Pacientes con lesiones

	Cono con asa	Crioterapia
Lesión bajo grado	48 (44.03%)	61 (55.96%)
Lesión alto grado	6 (54.54%)	5 (45.45%)

Tabla 3. Pacientes con persistencia y recurrencia

	Cono con asa	Crioterapia
Persistencia	1 (1.8%)	16 (29.6%)
Recurrencia	2 (3.03%)	8 (12.1%)
P < 0.0004. NS = No significativo.		

las siguientes complicaciones: infección, sangrado < 24 horas de tratamiento, sangrado > 24 horas de tratamiento y estenosis cervical.

Se calcularon las frecuencias de los datos y las diferencias entre los casos se estimaron con la prueba de χ^2 .

Resultados

Durante un periodo de ocho meses se evaluaron en el Servicio de Displasias del Hospital de Gineco-Obstetricia de Garza García, Nuevo León, 217 casos de pacientes de entre 16 a 49 años de edad con diagnóstico por biopsia de NIC, se excluyeron 97 casos por no cumplir con los criterios establecidos; se analizaron finalmente 120 pacientes. Se presentaron inicialmente 109 pacientes con lesiones de bajo grado, de las cuales 48 fueron tratadas con asa diatérmica y 61 con crioterapia. Once pacientes tuvieron lesiones de alto grado, de la cuales se trataron 6 con asa diatérmica y 5 con crioterapia. (Ver Tabla 2).

Tras el seguimiento colposcópico hubo persistencia de lesiones por VPH en 16 pacientes a quienes se les realizó crioterapia, éstas 16 con diagnóstico previo de LIEBG; y en un solo caso en quienes se les realizó cono cervical con asa diatérmica previo diagnóstico

de LIEAG ($p < 0.0004$). Hubo recurrencia de las lesiones por VPH en 8 pacientes tratadas con crioterapia, 6 con diagnóstico previo de LIEBG y 2 con diagnóstico de LIEAG. Y recurrencia sólo en 2 pacientes tratadas con cono cervical, con diagnóstico previo de LIEBG ($p = NS$). (Ver Tabla 3).

De las 16 pacientes tratadas con crioterapia en quienes persistieron las lesiones, 11 tuvieron persistencia de las lesiones hasta los 12 meses, los 11 casos con diagnóstico de LIEBG. Sólo se reportó como complicación el sangrado > 24 horas en 3 casos en el grupo de cono cervical con asa *versus* cero casos en el grupo de crioterapia. En el resto de los parámetros no se reportaron casos.

No se reportó ningún caso de adenocarcinoma *in situ* o carcinoma escamoso microinvasor en las muestras obtenidas de los conos cervicales.

Discusión

En el presente estudio se emplearon la crioterapia y el asa diatérmica para tratar LIEBG y LIEAG, en ambos grupos se evaluó la persistencia y la recurrencia para determinar cuál de los métodos provee mejores resultados en un corto plazo en la población general.

Estudios previos muestran tasas de efectividad similares tanto con el uso de la crioterapia, asa diatérmica y láser para el tratamiento de lesiones premalignas del cerviz,¹²⁻¹⁸ así como similares tasas de complicaciones, principalmente sangrado, estenosis cervical e infección.¹² Se han reportado tasas de persistencia y recurrencia de 24% para la crioterapia y de 16% para el asa diatérmica, respectivamente, pero sin diferencia significativa entre los 2 tratamientos.¹²

Aun y que las recomendaciones generales respecto al tratamiento de las LIEBG indican la vigilancia de estas lesiones,^{19,20} es importante que durante el seguimiento se tenga en mente la posibilidad que se desarrolle una LIEAG, o que ésta ya existiera previamente y no había sido identificada durante la citología, colposcopia o biopsia. Otros estudios han demostrado que las pacientes con LIEBG con seguimiento citológico tienen mayor riesgo de desarrollar una LIEAG a largo plazo.²¹⁻²³ Con lo que se demuestra que aun el seguimiento no deja a la paciente libre de riesgo. Además de que el seguimiento no siempre se puede lograr por un mal apego de las pacientes a este tipo de tratamiento, en el estudio de Haltz et al. se demostró el apego de 219 pacientes con diagnóstico por biopsia de NIC I a quienes se les realizó crioterapia o manejo

expectante con seguimiento citológico cada 4 meses hasta tener 3 resultados normales; únicamente 37% de las pacientes completaron el seguimiento, 30.1% se transfirieron o fueron referidas y 32.9% no se presentaron al seguimiento.²⁴ Por esta razón se ha recomendado el tratamiento inmediato en este tipo de lesiones en pacientes en quienes no es posible tener un adecuado seguimiento.^{25,26}

La población mexicana en quienes vemos principalmente estas lesiones precursoras del cáncer de cerviz son mujeres jóvenes que iniciaron su vida sexual a edad temprana y en las que un alto porcentaje han tenido paridad al momento del diagnóstico de estas lesiones, por lo que el tratar a todas las pacientes desde su visita inicial es prioritario.

A pesar de que se ha recomendado el uso de la crioterapia como tratamiento de primera elección en este tipo de lesiones en países en vías de desarrollo por la facilidad de uso y que puede ser realizado por diverso personal de salud, además de que en costo-efectividad se ha mostrado a la crioterapia como mejor tratamiento sobre el asa diatérmica^{27,28} –en particular en aquellas pacientes en quienes no se puede dar un seguimiento adecuado– debemos de considerar la opción que sea más efectiva en el corto plazo.

Conclusión

El presente estudio obtuvo una disminución de cuatro veces en el riesgo de persistencia de la infección por VPH, fue más alta que en estudios previos en casos en que se utilizó la crioterapia. Esto demuestra que en este tipo de pacientes jóvenes con lesiones premalignas, en quienes es necesario un tratamiento temprano y efectivo por la dificultad en el seguimiento, el procedimiento con el asa diatérmica es una opción aceptable de tratamiento temprano y efectivo. Sólo se presentaron 3 casos de sangrado después de 24 horas postratamiento en el grupo de cono cervical con asa.

En estudios posteriores se deberá valorar el tamaño de la lesión como un factor predisponente a la persistencia y recurrencia de las lesiones, así como el tipificar el ADN del VPH para de esta manera determinar si en particular algún tipo de VPH es predominante en la persistencia de las lesiones.

En conclusión, el realizar cono cervical con asa diatérmica muestra ser una alternativa terapéutica con menor persistencia en NIC en comparación a la crioterapia.

Referencias bibliográficas:

- 1.- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-27.
- 2.- Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Muñoz N, Villa LL. HPV type distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. *Vaccine* 2006; S24: 26-34.
- 3.- Burchell AN, Winer RL, De Sanjose S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; S24: 52-61.
- 4.- De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
- 5.- Moscicki AB. Human papilloma virus, papanicolau smears and the college female. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:163-77.
- 6.- Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolau smears diagnosed in northern New England. *Pediatrics* 1999;103(3):539-46.
- 7.- Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 2006;16:139-49.
- 8.- Lizano M, De la Cruz E, Carrillo A, Garcia A, Ponce de Leon S, Dueñas A, et al. *Gynecology Oncology* 2006;102:230-5.
- 9.- Stoppler MC, Ching K, Stoppler H, Clancy K, Schlegel R, Ice-nogle J. Natural variants of human papillomavirus type 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation. *J Virol* 1996;70(10):6987-93.
- 10.- Kammer C, Warthorst U, Torres-Martinez N, Wheeler CM, Pfister H. Sequence analysis of the long control region of human papillomavirus type 16 variants and functional consequences for P97 promoter activity. *J Gen Virol* 2000;81(Pt 8):1975-81.
- 11.- Chakrabarti O, Veerarahavalu K, Tergaonkar V, Liu Y, Androphy EJ, Stanley MA, et al. Human papillomavirus type 16 E6 amino acid 83 variants enhance E6-mediated MAPK signaling and differentially regulate tumorigenesis by notch signaling and oncogenic Ras. *J Virol* 2004;78(11):5934-45.
- 12.- Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
- 13.- Allam M, Paterson A, Thomson A, Ray B, Rajagopalan C, Sarkar G. Large loop excision and cold coagulation for management of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;88:38-43.
- 14.- Santos CL, Torres J, Sanchez J, Dasgupta A, Jeronimo J. Lack of effectiveness of CO2 cryotherapy for treatment of CIN. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:44-45.
- 15.- Abdul-Karim FW, Fu YS, Reagan JW, Wentz WB. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1980;60(2):210-4.
- 16.- Sankaranarayanan R, Rajkumar R, Esmey PO, Fayette JM. Effectiveness, safety and acceptability of see and treat with cryotherapy by nurses in a cervical cancer screening study in India. *British Journal of Cancer* 2007;96:738-43.
- 17.- De Palo G. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. 2ª. Edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 315-320.
- 18.- Gunasekera PC, Phipps JH, Lewis BV. Large-loop excision of the transformation zone compared to carbon dioxide laser in the treatment of CIN : a superior mode of treatment. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97:995-98.
- 19.- Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287(16):2120-9.
- 20.- Cox JT. Management of women with cervical cancer precursors lesions. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2002;29:787-816.
- 21.- Robertson JH, Woodend BE, Crozier EH, Huttcjhinson J. Risk of cervical cancer associated with mild dyskaryosis. *BMJ* 1988;297:18-21.
- 22.- Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long term follow up. *Obstet Gynecol* 1986;67:665-69.
- 23.- Luthra UK, Prabhakar AK, Seth P, et al. Natural history of precancerous and early cancerous lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1987;31:226-34.
- 24.- Hartz LE, Fenaughty AM. Management choice and adherence to follow up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet Gynecol* 2001;98(4):674-8.
- 25.- Wright TC, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Gen Trac Dis* 2003;7(3):154-167.
- 26.- Duncan ID. NHS cervical screening programme: guidelines for clinical practice and programme management. Oxford: National Coordinating Network; 1992.
- 27.- Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999;353:857-9.
- 28.- Persad VL, Pierotic MA, Guignon FB. Management of cervical neoplasia: A 13 year experience with cryotherapy and laser. *J Low Gen Trac Dis* 2001;5(4):199-203.

Correspondencia:
 Dr. Carlos Villegas Cruz
 Email: villegas.dr@gmail.com