



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER AGUASCALIENTES

TESIS:

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO
DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO (SIO₂) + SELENITA DE
SODIO+ ACIDO CÍTRICO (DEFLAGYN®) EN LA REMISIÓN Y
REEPITELIZACIÓN CERVICAL EN INFECCIONES VPH
ASOCIADAS A “NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL”
GRADO I (NIC I) Y “CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE
SIGNIFICADO INDETERMINADO” (ASC-US).**

QUE PRESENTA

DRA. LAURA ELIZABETH HERNÁNDEZ LOMAS

**PARA OBTENER EL GRADO DE POSTGRADO EN GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA**

ASESOR

DR. OMAR OSWALDO CAMARILLO CONTRERAS

COMITÉ TUTORAL

DR. JAVIER GONGORA ORTEGA

DR. DANIEL ELY BRAVO AGUIRRE

Aguascalientes, Ags febrero 2024

AUTORIZACIONES



Aguascalientes
Gente de trabajo y soluciones
El gigante de México
GOBIERNO DEL ESTADO 2022-2027

ISSEA Secretaría de
Salud

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

AGUASCALIENTES, AGS. 20 DE OCTUBRE DEL 2023.

A QUIEN CORRESPONDA:

EL COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, BASADO EN LOS ESTATUTOS CONTENIDOS EN EL MANUAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD, HA TENIDO A BIEN REVISAR EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN INTITULADO.

“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS A CORTO Y MEDIANO PLAZO DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO + SELENITA DE SODIO + ACIDO CÍTRICO EN LA REMISIÓN Y REEPITELIZACIÓN CERVICAL EN INFECCIÓN DE VPH ASOCIADA A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I (NIC I)”

OTORGANDO EL DICTAMEN DE “ACEPTADO” NÚMERO DE REGISTRO: **11 ISSEA-023/11**

INVESTIGADOR(ES) DE PROYECTO:

Dr. Laura Elizabeth Hernández Lomas

ASESORES:

Dr. Omar Oswaldo Camarillo Contreras

LUGAR DE DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN:

Hospital de la Mujer

TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Clínica, para la obtención del grado de Especialista en Ginecología y Obstetricia

ESPERANDO QUE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN REDUNDE EN BENEFICIO A NUESTRA POBLACIÓN, QUEDAMOS A SUS ÓRDENES.

ATENTAMENTE:


DR. JAVIER GÓNGORA ORTEGA
SECRETARIO TÉCNICO
C.C.P.- ARCHIVO



 449 9 10 79 00

 www.issea.gob.mx

 Margil de Jesús No. 1501
Fracc. Las Arboledas





AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES A 21 DE DICIEMBRE DE 2023
ASUNTO: CARTA DE VOTO APROBATORIO INDIVIDUAL

Estimado:

Dr. En Farm. Sergio Ramírez González
Decano del Centro de Ciencias de la Salud

At'n MCB. E Silvia Patricia González Flores
Secretaría de Investigación y Posgrado
Del Centro de Ciencias de la Salud

PRESENTE

Por medio del presente como **ASESOR DESIGNADO** del estudiante **LAURA ELIZABETH HERNÁNDEZ LOMAS** con ID 165172 quien realizo la tesis titulada: **ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO (SiO₂) + SELENITA DE SODIO+ ACIDO CÍTRICO (DEFLAGYN ®) EN LA REMISIÓN Y REEPITELIZACIÓN CERVICAL EN INFECCIONES VPH ASOCIADAS A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I (NIC I) Y CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el **Artículo 175, apartado II del Reglamento General de Docencia** doy mi consentimiento de que *la versión final del documento ha sido revisada* y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que pueda proceder a imprimirla así como continuar el proceso administrativo para la obtención de grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

Atentamente:

Dr. Omar Oswaldo Camarillo Contreras
Jefe de Enseñanza, Capacitación e
Investigación
Hospital de la Mujer Aguascalientes



**ASUNTO: CARTA DE VOTO APROBATORIO
COMITÉ TUTORAL**

**DR. EN FARM. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTE

Por medio del presente como **Miembros del Comité Tutorial** del estudiante **LAURA ELIZABETH HERNÁNDEZ LOMAS** con **ID 165172** quien realizo la tesis titulada: **ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO (SiO2) + SELENITA DE SODIO+ ACIDO CÍTRICO (DEFLAGYN®) EN LA REMISIÓN Y REEPITELIZACIÓN CERVICAL EN INFECCIONES VPH ASOCIADAS A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I (NIC I) Y CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS)**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia damos nuestro consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que nos permitimos emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Ponemos lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, le enviamos un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 05 de enero de 2024

Dr. Omar Oswaldo Camarillo Contreras

Tutor de tesis

Dr. Javier Góngora Ortega

Asesor de tesis

Dr. Daniel Ely Bravo Aguirre

Asesor de tesis



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 26/01/24

NOMBRE: HERNANDEZ LOMAS LAURA ELIZABETH **ID** 165172

ESPECIALIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA **LGAC (del posgrado):** GINECOLOGIA

TIPO DE TRABAJO: () Tesis () Trabajo práctico

TÍTULO: ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS A CORTO PLAZO DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO (SiO₂) + SELENITA DE SODIO+ ACIDO CÍTRICO (DEFLAGYN®) EN LA REMISIÓN Y REEPITELIZACIÓN CERVICAL EN INFECCIONES VPH ASOCIADAS A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I (NIC I) Y CELULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASC-US)

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): OPCIÓN TERAPEÚTICA EN LA REMISIÓN Y REEPITELIZACIÓN CERVICAL DE LAS LESIONES PRECURSORAS DE BAJO GRADO ASOCIADAS A INFECCIÓN POR VPH EN PACIENTES CON USO DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO + SELENITA DE SODIO + ÁCIDO CÍTRICO

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí X
No _____

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:


MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:


DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi madre por emprender junto conmigo este viaje que ha sido largo y arduo, por su apoyo inalcanzable en momentos de debilidad, por ser mi guía constante, el pilar de mi vida. Por su amor incondicional, y su fe inquebrantable en mí. Gracias por ser la luz en mis momentos de oscuridad, a ti te debo todo mi ser, jamás existirán suficientes palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí.

En este camino largo, debo una parte de mi agradecimiento a todos aquellos médicos internos de pregrado que trabajaron a mi lado en mis primeros meses de inicio de esta etapa, gracias por su paciencia y apoyo. Gracias a la Dra. Verónica García, por ser mi residente de mayor jerarquía sin hacerme sentir inferior, por apoyarme laboralmente, por sus palabras de aliento, por su trato humano, digno ejemplo de liderazgo.

Quiero agradecer a cada una de las personas involucradas en el logro de este trabajo, al personal de trabajo social del Hospital de la Mujer por su apoyo en la recolección de pacientes, al Dr. Javier Góngora por su asesoría en el análisis metodológico y estadístico, al Dr. Cesar Arturo Sánchez por su apoyo en colposcopia.

Así mismo agradezco a aquellas personas cuyos comentarios y acciones, me proporcionaron una fuente de motivación para superarme, a ellos les debo parte de mi persistencia ante el escepticismo y mi resiliencia ante el desaliento. Gracias por ser el mejor ejemplo para recordarme que los principios humanos y los valores, así como la educación, no siempre van ligados de un grado académico.

Por último, gracias al Dr. Omar Camarillo, por apoyarme constantemente en la elaboración de este trabajo, compartir su tiempo y su conocimiento, por hacerme hincapié en una sola cosa: lo correcto.

“He puesto mi corazón y mi alma en mi trabajo, y he perdido mi mente en el proceso”

- Vincent Van Gogh

INDICE GENERAL

RESUMEN	4
INTRODUCCION	8
CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO	10
CAPITULO 2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS	23
CAPITULO 3. ANTECEDENTES HISTORICOS	27
CAPITULO 4. JUSTIFICACION	31
4.1 MAGNITUD E IMPACTO	31
4.2 APLICABILIDAD	32
4.3 FACTIBILIDAD	32
CAPITULO 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
5.1 Pregunta de investigación	33
CAPITULO 6. OBJETIVOS	34
6.1. Objetivo general	34
6.2. Objetivos particulares	34
CAPITULO 7. MATERIALES, PACIENTES Y METODOS	34
7.1 Métodos	34
7.2 Material	34
7.3 Tipo, diseño y características del estudio	34
7.4 Población en estudio	34
7.5 Operacionalización y descripción de las variables	34
7.5.1 Variable independiente	34
7.5.2 Variables dependientes	34
7.5.3 Variable interviniente	35
7.6 Selección de la Muestra	37
7.7 Análisis estadístico	37
7.8 CRITERIOS DE SELECCIÓN	38
7.8.1 Criterios de inclusión	38
7.8.2 Criterios de exclusión :	38
7.8.3 Criterios de eliminación	38
7.9 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	38

7.9.1. Instrumentos	38
7.9.2. Logística	39
7.10. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	40
7.10.1 Recursos humanos	40
7.10.2 Recursos materiales	40
7.10.3 Recursos financieros	40
7.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS	42
CAPITULO 8. RESULTADOS	43
DISCUSIONES	53
CONCLUSIONES	55
GLOSARIO	56
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	57
ANEXOS.....	61

INDICE DE TABLAS

Cuadro 1. Probabilidad de regresión, persistencia y progresión a NIC 3	13
Cuadro 2. Factores de riesgo para infección por VPH y cáncer cérvico uterino.	14
Cuadro 3. Características de las vacunas aprobadas para VPH.....	16
Cuadro 4. Sistema de clasificación Bethesda.	17
Cuadro 5. Sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas de tamizaje.	18
Tabla 1. Score de Swede.....	20
Tabla 2. Contingencia Swede inicial comparacion de paciente con farmaco y sin farmaco.....	45
Tabla 3. Contingencia Swede de control a 3 meses comparacion de paciente con farmaco y sin farmaco.....	46
Tabla 4. Resultados citológicos y colposcopicos en ambos grupos de estudio	50
Tabla 5. Contingencia Swede inicial comparacion de paciente con farmaco y sin farmaco (análisis por segundo colposcopista).....	51
Tabla 6. Contingencia Swede control a los 3 meses comparacion de paciente con farmaco y sin farmaco (análisis por segundo colposcopista).....	52

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Conducta Terapéutica según el diagnostico de lesiones intraepiteliales.....	22
Figura 2. Control post tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical.	23

INDICE DE GRAFICAS

Grafica 1. Edad.	43
Grafica 2. Displasia cervical	44
Gráfica 3. Índice de Swede inicial.....	44
Gráfica 4. Índice de Swede de 2 puntos.	47
Gráfica 5. Índice de Swede de 3 puntos	48
Gráfica 6. Índice de Swede de 4 puntos.	48
Gráfica 7. Resultados de citología cervical de control del grupo farmacológico	49
Gráfica 8. Resultados de citología cervical de control del grupo control	50

RESUMEN

Introducción. En el mundo el cáncer cervicouterino es el cuarto cáncer más común en la mujer y el 5to en su totalidad a nivel mundial, siendo característico de países en desarrollo donde su población se considera de alto riesgo. Hasta 99% de los cánceres cervicouterinos surgen a partir de infecciones persistentes por virus del papiloma humano de alto riesgo, siendo el mayor factor de riesgo para el desarrollo de una lesión escamosa intraepitelial.

Recientemente ha surgido un tratamiento tópico para las neoplasias intraepiteliales cervicales que favorece la regresión de las mismas, este fármaco (Deflagyn®) está compuesto por selenita de sodio, dióxido de silicio y ácido cítrico. Actualmente, no existen estudios en Latinoamérica sobre los efectos de dicho fármaco.

Objetivo general. Comparar los efectos de DEFLAGYN® en la reepitelización cervical contra pacientes en vigilancia citológica colposcópica.

Pacientes, material y métodos. Se realizó un ensayo clínico no aleatorio en paralelo con grupos pareados con una muestra total de 20 pacientes de entre 25 a 35 años de edad VPH positivas con diagnóstico de: NIC I y ASC-US de reciente diagnóstico menor a 1 año, sin tratamiento previo para displasia cervical.

Se realizó un análisis comparativo mediante una supervisión citológica y colposcópica utilizando el índice de Swede, de forma trimensual en ambos grupos valorando la regresión y reepitelización de las lesiones cervicales.

Resultados. Del grupo farmacológico 80% presentó resultados citológicos negativos para malignidad a los 3 meses de control, y solo 20% de ellas permanecieron positivas para NIC I en los resultados de control. A la revisión colposcópica 100% demostró una remisión basada en el índice de Swede.

En el grupo control, 100% presentó resultados citológicos negativos a los 3 meses de control. A la revisión colposcópica 33.3% presentó una progresión y 50% una persistencia acorde al índice de Swede.

Conclusiones. Los resultados del estudio demostraron la efectividad del fármaco (Deflagyn®) en la remisión de las lesiones intraepiteliales, así como su prevención en la progresión de las mismas al ser evaluadas clínicamente mediante colposcopia utilizando el índice de Swede.

Palabras clave. Deflagyn ®, silicio, VPH.

ABSTRACT

Introduction. Cervical cancer is the fourth most common cancer in women around the world and the 5th overall worldwide, it being characteristic of developing countries, where their population is considered of high risk. Up to 99% of cervical cancers arise from persistent high-risk human papillomavirus infections, being this the major risk factor in the development of a squamous intraepithelial lesion.

Recently, a topical treatment for cervical intraepithelial neoplasia has emerged that promotes their regression. This drug (Deflagyn®) is composed of sodium selenite, silicon dioxide and citric acid. Currently, there are no studies in Latin America on the effects of this drug.

General objective. Compare the effects of DEFLAGYN® on cervical reepithelialization against patients undergoing colposcopic cytological surveillance.

Patients, material and methods. A non-randomized clinical trial was performed in parallel with paired groups with a total sample of 20 patients in an age range of 25 to 35 years HPV positive with a diagnosis of: CIN I and ASC-US of recent diagnosis less than 1 year, without previous treatment for cervical dysplasia.

A comparative analysis was performed through cytological and colposcopic supervision using the Swede index, on a quarterly basis in both groups, assessing the regression and re-epithelialization of the cervical lesions.

Results. Of the pharmacological group, 80% presented negative cytological results for malignancy at 3 months of control, and only 20% of them remained positive for CIN I in the control results. At the colposcopic review, 100% demonstrated remission based on the Swede index.

In the control group, 100% presented negative cytological results after 3 months of control. At the colposcopic review, 33.3% showed progression and 50% showed persistence according to the Swede index.

Conclusions. The results of the study demonstrated the effectiveness of the drug (Deflagyn®) in the remission of intraepithelial lesions, as well as its prevention in their progression when evaluated clinically by colposcopy using the Swede index.

Keywords. Deflagyn ®, silicon, HPV.

INTRODUCCION

El cáncer cervicouterino se considera a nivel mundial el cuarto más común en la mujer y el 5to en general, presentando un total de 604127 casos nuevos en 2020 a nivel global y una mortalidad de 341831 por año, siendo un 85% en países/zonas en desarrollo y bajos recursos. ⁽¹⁾

El cáncer cervicouterino es la neoplasia más frecuente en Latinoamérica y es característico de países en desarrollo, donde su población se considera de alto riesgo, debido a factores como la presencia del Papiloma Virus 16-18, multiparidad, relaciones sexuales tempranas. Como factores de riesgo también se mencionan cada vez más frecuentemente al tabaquismo y la ingestión baja de nutrientes especialmente el ácido fólico y la vitamina A.

En México desde 2006 se considera la 2da causa de muerte por cáncer en la mujer. Habiéndose observado en 2012 una casuística estimada de 13,960 casos al año con una incidencia de 23.3/100000 habitantes. Para 2018 se estimaba una ocurrencia de 8000 casos al año con una incidencia de 11/100000 y una mortalidad de 5.8/11000 (9/100000 en 2000- 6.21 en 2013), y en 2020 una incidencia de 9439 casos al año y una mortalidad de 45,92%. ⁽⁴⁾

En los informes de la Secretaría de Salud del Estado de Aguascalientes en el año 2021 se presentaron 59 casos nuevos de cáncer cervicouterino y 39 defunciones por la misma patología.

Se ha calculado una incidencia hasta 2018 para Virus de Papiloma Humano por cada 100000 habitantes en la población de 15 a 59 años una prevalencia global de 40.0%, con 41.8% en hombres y 38.4% en mujeres y una prevalencia de enfermedad clínicamente significativa en 24.2% para hombres y 19.9% en mujeres. ⁽⁵⁾

El cáncer cervicouterino es una enfermedad altamente prevenible, ya que se conoce el factor etiológico infeccioso y la historia natural del mismo: la enfermedad por virus de papiloma humano, este virus ADN de doble cadena se caracteriza por una morfología circular con 8000 pares de bases, no cuenta con envoltura si no con una nucleocápside icosaédrica de 72 capsómeros. Proviene de la familia Papovaviridae, quienes son altamente afines a células escamosas del tracto urogenital (e.g. vagina, vulva, cuello uterino y ano), así como los epitelios oral y nasal. ⁽⁶⁾

El VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, “cerca del 80% de las personas sexualmente activas han contraído VPH en alguna etapa de la vida”. Se considera que la infección por genotipos de VPH de alto riesgo (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58 y 59) es una condición *Sine qua non* para el desarrollo de cáncer cervicouterino, siendo el 16 y 18 causa del 70% del cáncer cervicouterino. ⁽⁷⁾

En su fisiopatología el ciclo de infección del VPH va en estrecha relación con la diferenciación del queratinocito, su huésped habitual. ⁽⁶⁾

“El VPH penetra las células supra basales del epitelio cervical donde por transcripción y represión viral, esta represión es la que permite al virus escaparse del reconocimiento y la vigilancia inmune del huésped”. ⁽⁶⁾

“Como el VPH infecta queratinocitos no puede alcanzar los órganos linfoides regionales y las células de Langerhans a cargo de la inducción de la inmunidad de células T dependientes una vez infectadas con VPH no demuestran la expresión genética viral, la impresión de células T antivirales dependen de la presentación cruzada de antígenos virales por las células de Langerhans”. ⁽⁶⁾

“Un número alto del aclaramiento de infecciones por VPH y lesiones premalignas VPH positivos; indica en general, que la respuesta inmune producida por las células de Langerhans como presentación de células antigénicas en el epitelio es capaz de producir una respuesta inmune eficiente contra el VPH. La ignorancia del huésped por la infección de VPH permite que este virus replique su ciclo y de paso a VPH persistente, mientras el VPH progresa su programa de replicación también progresa”.⁽⁶⁾

“Algunas de las proteínas producidas por el VPH han demostrado ser inmunosupresoras, la E6 inhibe la interacción de la célula epitelial con la célula dendrítica el cual es un componente vital para la defensa contra agentes infectocontagiosos y el cáncer; la E6 y la E7 bloquean la producción de interferon1 en las células infectadas el cual es un mecanismo de defensa contra los virus”, sin embargo la mayoría de las infecciones van a ser eliminadas o aclaradas por el sistema inmune, puesto que se ha visto que hasta un 80.7% de mujeres estudiadas presentan una aclaración de la infección en un periodo promedio de 19 meses, sin embargo en casos de genotipos VPH 16 el periodo aproximado de aclaramiento ha sido en promedio de hasta 22 meses. ⁽⁶⁾

CAPITULO 1. MARCO TEÓRICO

El cáncer cervicouterino se define como el “crecimiento anormal de las células que se encuentran en el cuello uterino”; por lo general se desarrolla de forma lenta a lo largo del tiempo comenzando con cambios en las células del cuello uterino conocidos como displasias o lesiones precursoras, es decir la pérdida de la capacidad de una adecuada maduración del epitelio debido a alteraciones en la morfología de sus componentes. ⁽⁸⁾

“De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020, esta enfermedad tuvo una incidencia de 604 mil nuevos casos al año y 342 mil muertes”. ⁽²⁾

Según datos reportados por el GLOBOCAN, en 2021 la incidencia de cáncer cervicouterino en México fue de 9 439 (4.8%) con una mortalidad de 4 335 casos (4.8%) y una prevalencia a cinco años de 25 026 casos, siendo el segundo cáncer más frecuente seguido del cáncer de mama. ⁽⁹⁾

De acuerdo al boletín del sistema nacional de vigilancia epidemiológica emitido por la secretaria de salud, en 2022, el estado de Aguascalientes reporto 38 nuevos casos confirmados de tumor maligno de cérvix.

Alrededor del 99% de los canceres cervicouterinos surgen a partir de infecciones persistentes por virus del papiloma humano de alto riesgo. “Este virus pertenece al grupo de virus con tropismo por los epitelios; infectan predominantemente la piel y las membranas mucosas. ⁽³⁾ Pertenece a cinco de 18 géneros de la familia Papillomaviridae; alfa, beta, gamma, mu y nu. Se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 nm a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud, contiene nueve o 10 regiones codificantes, denominadas zonas abiertas de lectura, las cuales son secuencias de nucleótidos que codifican proteínas no estructurales (enzimas) involucradas en la regulación de las funciones virales, así como proteínas estructurales involucradas en la producción de las diferentes partículas del virus”. “Aquellas que codifican proteínas no estructurales son conocidas como genes de expresión temprana o E ("early") y las que codifican proteínas estructurales se denominan genes de expresión tardía o L ("late"), de acuerdo a si son expresados antes o después de la síntesis del ADN destinado a ser ensamblado en las partículas de progenie viral”. ⁽³⁾

Los genes E6 y E7 han sido los más estudiados debido a su interacción directa con la expresión de genes p53 y Rb y su efecto como oncogenes o genes transformantes, así mismo se ha tenido importante estudio para el análisis inmunológico de los genes L1 y L2 los cuales codifican para las proteínas de la cápside. ⁽³⁾

Hasta el momento se han identificado alrededor de 200 genotipos de VPH. La *Agency for Research on Cancer* designándose como carcinógenos 12 variantes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, de los cuales, el VPH-16 resulta tener mayor capacidad oncogénica, con una causalidad de más del 50% del cáncer cervicouterino, mientras que el VPH-18 presenta una casuística de alrededor de 10% de los cánceres cervicales, sin embargo, presentando una importancia particular en el desarrollo del adenocarcinoma. Las variables 31, 33 y 45 han sido asociadas hasta en un 5% de los cánceres cervicales, mientras que el VPH-18 y el VPH-45 se han relacionado mayoritariamente con casos de cáncer cervicouterino en mujeres jóvenes” ⁽³⁾

La fisiopatología de la infección VPH inicia con la adhesión de viriones a células del epitelio escamoso, de acuerdo a la forma en que esto ocurra pueden ocurrir dos variables: infección productiva o latente. ⁽³⁾

En la forma productiva la replicación viral ocurre en células escamosas ya diferenciadas principalmente, en las capas intermedia y superficiales, lo cual se asocia con una intensa actividad de replicación del ADN viral, producción de proteínas de la cápside y ensamblaje de nuevos viriones, lo que produce los cambios celulares característicos a nivel epitelial: acantosis, atipia nuclear, vacuolización citoplásmica y binucleación. ⁽³⁾

En la forma latente la infección ocurre principalmente en las células inmaduras del epitelio escamoso, causando que el ADN viral permanezca dentro de la célula en forma circular libre sin replicarse. Por lo que no habría cambios identificables en la citología “(la detección viral en este tipo de infecciones solo puede hacerse por métodos moleculares)”. ⁽³⁾

“La progresión de una infección persistente de VPH al cáncer cervicouterino requiere varios pasos claves. Este virus puede infectar tanto las células basales como las parabasales o las células de reserva, las cuales tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse a epitelio escamoso, glandular o neuroendocrino.”

“Primero, la infección persistente de las células basales epiteliales permite el establecimiento de un cromosoma en anillo a partir del cual las proteínas se amplifican mientras que la producción de viriones ocurre en el epitelio en maduración. La ruptura del anillo a menudo en la región reguladora E2 permite la integración de E6 y E7 (responsables de la pérdida del control de la proliferación celular) en el genoma del huésped.¹⁰Morfológicamente, esta lesión se identifica como una lesión de bajo grado, las cuales usualmente regresan o se mantienen igual por largo tiempo”.⁽³⁾

“Cuando la expresión de estos genes ocurre en la población de células que aún pueden dividirse, da como consecuencia el inicio de la proliferación celular a través del epitelio, que se traduce en una maduración escamosa desorganizada, con sobrecrecimiento de células basales. Estos cambios son interpretados morfológicamente como una lesión epitelial de alto grado”.⁽³⁾

“Por otra parte, la oncoproteína E6 del VPH 16 se une a la p53 dando lugar a su degradación, su importancia radica en que esta proteína actúa como represor o controlador del crecimiento y diferenciación celular, mientras que la proteína E7 parece impedir la regulación del crecimiento celular mediante una unión competitiva con la ciclina A1, la proteína p107 y con la proteína del retinoblastoma (pRb), que regulan la progresión de las células desde la fase G1 a la fase S2. Esto causa una importante pérdida del control de la proliferación celular y da como resultado una proliferación no controlada”.⁽³⁾

Mientras que el porcentaje de mujeres que en algún punto desarrollaran infección por VPH es alta, la mayoría de las mujeres infectadas con VPH de alto riesgo no desarrollaran cáncer cervical.⁽¹⁰⁾

La mayoría de las infecciones se eliminan inmunológicamente, y las mujeres que eliminan el virus tienen riesgo bajo de progresión a cáncer o reaparición de NIC 2. Para que el virus del VPH sea eliminado, requiere el reconocimiento de la infección por medio de inmunidad celular. Cabe mencionar que aproximadamente la mitad de las nuevas infecciones se eliminan dentro de 6 meses, la otra mitad restante se eliminará al final del primer año. Este aclaramiento se asocia con una mayor densidad de células CD8+ y menor densidad de células T reguladoras en estroma subyacente. El tratamiento cervical acelera el aclaramiento y reduce el riesgo de adquisición de nuevas infecciones por VPH después del tratamiento.⁽¹⁰⁾

Las mujeres infectadas a una edad avanzada normalmente no desarrollan enfermedad preinvasiva o cáncer de vagina; sin embargo, el aumento de la edad puede dar lugar a la senescencia inmune que sugiere que algunas infecciones por VPH en mujeres mayores se derivan de la reactivación de infecciones latentes previamente adquiridas.⁽¹⁰⁾

Aunque la presencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) predice el riesgo de desarrollar posteriormente una lesión de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grado, incluso en mujeres con resultados normales en la citología, en la mayoría de los casos, las infecciones persistentes por VPH inicialmente provocan alteraciones detectables en la citología y, posteriormente, se manifiestan como lesiones visibles en la colposcopia con un aumento en la superficie antes de transformarse en cáncer invasivo.

Diversos estudios han explorado la progresión natural de la NIC, enfocándose en la regresión, persistencia y avance de la enfermedad, revelando que la mayoría de las lesiones de bajo grado son temporales y, en la mayoría de los casos, regresan a la normalidad en plazos relativamente cortos o no evolucionan hacia formas más graves. En contraste, es más probable que la NIC de alto grado evolucione hacia cáncer invasivo, aunque algunas de estas lesiones también pueden persistir o retroceder. El lapso medio para que los precursores progresen a cáncer invasivo oscila entre 10 y 20 años.⁽¹¹⁾

Probabilidad de regresión, persistencia y progresión de NIC			
Categoría NIC	Regresión	Persistencia	Progresión a NIC 3
NIC 1	57%	32%	11%
NIC 2	43%	35 %	22 %
NIC 3	32%	56%	

Cuadro 1. Probabilidad de regresión, persistencia y progresión a NIC 3. **Tomado** de J. Sellors, R. Sankaranarayanan. 2003. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes.⁽¹¹⁾

Aunque los determinantes de la persistencia y progresión de la infección por VPH a cáncer invasivo son poco conocidos, la infección por VPH de un cuello uterino sometido a metaplasia activa aumenta el riesgo, como se ve reflejado en el inicio temprano de la primera relación sexual.

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran:

Factores de riesgo para infección por VPH y cáncer cervicouterino	
Infección por virus del papiloma humano	Cáncer cervicouterino
<ul style="list-style-type: none"> ● Múltiples parejas sexuales ● Pareja sexual de alto riesgo ● Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual ● Susceptibilidad inmunológica, VIH ● Tabaquismo ● Multiparidad ● Factores sociales: analfabetismo 	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicio de vida sexual activa antes de los 18 años ● Infección por VPH oncogénicos ● Susceptibilidad inmunológica ● Susceptibilidad genética ● Incumplimiento en las acciones de tamizaje ● Uso de anticonceptivos hormonales ● Antecedente de exposición a Dietilestilbestrol

Cuadro 2. Factores de riesgo para infección por VPH y cáncer cérvico uterino. ⁽¹²⁾

La vacunación contra el VPH ha demostrado ser una estrategia eficaz como prevención primaria en el desarrollo de cáncer cérvico uterino al generar una respuesta serológica mayor tras su exposición comparada con la respuesta generada por una infección natural.

Actualmente existen 3 vacunas seguras y efectivas precalificada por la OMS. “La vacuna Tetravalente fue aprobada a nivel internacional en 2006, la Bivalente en 2007 y la Nonavalente en 2014”. ⁽¹³⁾

En México, se implementó la vacuna Bivalente con el objetivo de inmunizar a mujeres adolescentes de 12 a 16 años en municipios con un Índice de Desarrollo Humano (IDH) más bajo. A partir de 2012, se inició la vacunación de niñas en quinto grado de

primaria y de 11 años que no estaban escolarizadas en todo el país. El esquema de vacunación consiste en tres dosis administradas a intervalos de 0, 6 y 60 meses entre cada una de ellas.¹³ Este esquema fue modificado en 2014, a la aplicación de 2 dosis con un intervalo de 0 y 6 meses, reduciendo costos de adquisición de vacunas, aumentando accesibilidad y cobertura. Se incluyó la vacunación a mujeres de 11 a 49 años de edad con diagnóstico de VIH, con un esquema de tres dosis aplicadas a los 0, 1 y 6 meses.⁽¹³⁾

Sin embargo, el 11 de abril de 2022, la OMS emitió un comunicado oficial recomendando una dosis única para mujeres entre 9 y 20 años, mientras en casos de 21 años y más se recomienda un esquema de dos dosis con un intervalo de 6 meses.⁽¹³⁾

Por otro lado, la Sociedad Americana Contra El Cáncer (ACS) no recomienda la vacunación para las personas mayores de 26 años justificando que esta es más eficaz al inicio de la adolescencia, pero su eficacia comienza a disminuir a partir de los 18 años.⁽¹⁴⁾

Características de las vacunas aprobadas para la prevención de VPH			
Características	Bivalente (Cervarix ®)	Tetravalente (Gardasil ®)	Nonavalente (Gardasil -9 ®)
Espectro protector	VPH alto riesgo 16 y 18	VPH alto riesgo 16 y 18, bajo riesgo 6 y 11	VPH de alto riesgo 16,16, 31,33,45,52,58 y bajo riesgo 6 y 11
Eficacia y efectividad	Efectividad del 64.9% y 80.8%	Eficacia del 97.6%, 96.3%, 100% y 91.4% respectivamente. Efectividad 98.2% en vacunadas no infectadas por VPH.	Eficacia del 100%

Indicación	Niñas y adolescentes a partir de 10 años Mujeres trans de 11 a 49 años.	Niñas y adolescentes a partir de 10 años Mujeres trans de 11 a 49 años.	*No está indicada en el programa oficial de vacunación en el país Niñas y adolescentes a partir de 10 años Mujeres trans de 11 a 49 años.
Disponibilidad	Actualmente en desabasto	Disponible	Disponible

Cuadro 3. Características de las vacunas aprobadas para VPH. Tomado de Centro Nacional para la Salud de la infancia y la adolescencia. (2022). Actualización del esquema de vacunación contra Virus del Papiloma Humano en niñas / adolescentes femeninas y en la población de mujeres cis y trans que viven con VIH ⁽¹³⁾

El objetivo de la prevención secundaria en cáncer cervicouterino es “la detección de lesiones precancerosas que aún pueden ser tratables como NIC 2, NIC 3 y adenocarcinoma in situ, disminuyendo así la incidencia y la mortalidad de cáncer cervicouterino”. ⁽¹⁴⁾

Se ha observado que las mujeres con múltiples factores de riesgo y que tienen un seguimiento adecuado muestran un riesgo relativamente bajo, las mujeres con bajo riesgo con un cribado inadecuado muestran un riesgo elevado. ⁽¹⁴⁾

La OMS aprueba los siguientes métodos de tamizaje:

a) **“Pruebas de ADN de VPH:** Esta prueba identifica el grupo de virus de alto riesgo oncogénico. Puede realizarse mediante auto toma o toma asistida”.

La prueba de PCR para VPH presenta una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo elevado, es decir que con un resultado negativo solo se necesita realizar la siguiente prueba en un lapso mínimo de 5 años ⁽¹⁵⁾ generando una protección de al menos 60-70% contra cáncer cervicouterino a partir de los 30 años. ⁽¹⁶⁾

b) **Citología:** Es un estudio microscópico de una muestra de células exfoliadas de la zona de transformación del cuello uterino para identificar cambios o alteraciones en la morfología celular. Se clasifica en convencional o en base líquida. También se le conoce como prueba de Papanicolaou. ⁽⁸⁾

El sistema Bethesda es un método creado en Maryland, Bethesda en el Instituto Nacional del Cáncer en 1988 gracias a la iniciativa de un grupo de profesionales que se reunieron con la idea de elaborar un formato de reporte claro, uniforme y reproducible entre los laboratorios de citología e histología para la citología ginecológica, y a su vez, que reflejara los conocimientos más actualizados sobre las neoplasias cervicales.

Actualmente con su última renovación 2015 se utiliza de la siguiente manera:

Anormalidades en células epiteliales, especificando si estas son escamosas o glandulares. ⁽¹⁷⁾

Sistema Bethesda	
Anormalidades del epitelio escamoso	Anormalidades del epitelio glandular
a. Células escamosas atípicas	a. Células glandulares atípicas
b. Células escamosas atípicas de significación indeterminado	b. Células glandulares atípicas a favor neoplasia
c. Células escamosas atípicas que no excluyen una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)	c. Adenocarcinoma endocervical in situ
d. Lesión intraepitelial escamosa	d. Adenocarcinoma endocervical
i. Lesión intraepitelial de bajo grado	e. Adenocarcinoma endometrial
ii. Lesión intraepitelial de alto grado	
e. Carcinoma de células escamosas	

Cuadro 4. Sistema de clasificación Bethesda.

c) **Inspección visual con ácido acético:** En esta prueba se utiliza ácido acético diluido sobre el cérvix con la finalidad de exponer lesiones aceto-blancas. ⁽¹⁸⁾

Sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas de tamizaje			
	Citología	Inspección visual	PCR
Sensibilidad	47-62 %	Ácido acético 67 -79% Lugol 78- 98%	84 a 100%
Especificidad	60-95 %	Ácido acético 49 - 86% Lugol 73- 91%	64 a 95%

Cuadro 5. Sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas de tamizaje. (19)

La Sociedad Americana de Cáncer y la OMS hace la siguiente recomendación: “todas las personas con cérvix deben comenzar a realizar tamizaje para cáncer cervicouterino a los 25 años, el cual deberá realizarse con detección de VPH. En caso de no estar disponible prueba PCR para VPH se deben someter a otros métodos de tamizaje”.

(2)

“En México las guías recomiendan realizar tamizaje para cáncer cervicouterino iniciando a partir de los 25 años de edad hasta los 69 años, realizando citología cervical en el rango de 25-34 años de edad de manera trianual, posteriormente realizar prueba molecular de VPH al menos una vez en la vida a partir de los 35 años y hasta los 69 años”.

(8)

“La colposcopia es la técnica estándar de evaluación del cuello uterino ante un resultado de citología anormal o un resultado positivo para virus de alto riesgo. Este examen orienta, mediante la identificación de imágenes anormales del epitelio del cuello uterino, la toma de la biopsia y, según su resultado, el paso que se debe seguir”.

“Las imágenes observadas provienen de la visualización con el colposcopio de la mucosa y el tejido conectivo subyacente en condiciones basales y después de la aplicación de colorantes biológicos: ácido acético al 5 % y Lugol 1%”.

“La aplicación del ácido acético al 3 o 5% causa hinchazón del tejido epitelial, en particular del epitelio cilíndrico y de cualquier zona del epitelio escamoso anormal. Causa un precipitación o coagulación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas”. “Cuando se aplica al epitelio escamoso normal, ocurre poca coagulación en la capa de células superficiales, donde los núcleos son escasos; las zonas de neoplasia intraepitelial cervical experimentan una coagulación máxima debido a su mayor contenido de proteínas nucleares que impiden el paso de la luz a través del epitelio, como resultado, el patrón vascular subepitelial queda oculto y se vuelve difícil de ver, al tiempo que el epitelio toma un color blanco. Esta reacción se denomina acetoblanqueo”.⁽¹¹⁾

“El fundamento de la prueba de Schiller es que el epitelio escamoso metaplásico original y el epitelio escamoso metaplásico maduro recién formado contienen glucógeno, en tanto que la NIC y el cáncer invasor contienen escaso o ningún glucógeno. Por su parte, el yodo es glucofílico y, en consecuencia, la aplicación de una solución yodada da lugar a la captación de yodo por los epitelios que contienen glucógeno. Así pues, el epitelio escamoso normal que si contiene glucógeno se tiñe de color castaño caoba o negro tras la lugolización, si se trata de un epitelio escamoso metaplásico inmaduro puede no teñirse con el yodo o bien teñirse de manera parcial. Las zonas de NIC y de cáncer invasor no captan el yodo al carecer de glucógeno, por lo que se ven como zonas gruesas de color amarillo mostaza o azafrán”.⁽¹¹⁾

Aunque la colposcopia es un procedimiento relativamente sencillo, tiene una limitada capacidad diagnóstica debido a la subjetividad bajo la cual se realiza su interpretación.⁽²⁰⁾

Como un método para reducir la subjetividad del estudio, se han desarrollado índices colposcópicos que tienen como propósito sistematizar la evaluación de las lesiones por medio de puntuación basada en características asociadas a un probable diagnóstico histológico, lo que facilita al usuario seleccionar las lesiones predictivamente más graves con el fin de tomar una biopsia. Un ejemplo de estas es la escala Swede. Esta escala permite al observador asignar a cada criterio un puntaje de 0, 1 o 2 para un total máximo de 10 puntos.

Con base en el puntaje total se clasifica la lesión en una de tres categorías:

1. Normal o lesión intraepitelial de bajo grado: 0 a 4 puntos.
2. Lesión intraepitelial de alto grado bajo riesgo de malignidad: 5 a 6 puntos.

3. Lesión intraepitelial con alto grado de malignidad o cáncer invasor: 7 a 10 puntos. ⁽²¹⁾

ESCALA DE SWEDE			
Evaluación/ puntaje	0	1	2
Toma de ácido acético	Ausente o transparente	Nublado, lechoso	Distinto o blanco opaco
Márgenes y superficie	Ausente o transparente	Ahusado pero irregular, aserrado, satélites geográficos	Ahusado pero regular, niveles diferentes en la superficie y efecto de "arremangado"
Vasos	Fino, regular	Ausente	Vasos toscos o atípicos
Tamaño de la lesión	<5mm	5-15mm o 2 cuadrantes	>15mm o 3 a 4 cuadrantes o endocervical no definible
Tinción de yodo	Café	Total o parcialmente amarillo	Diferente a amarillo

Tabla 1 Score de Swede, adaptado de Rahman, Z., Yadav, G. & Tripathi, U. The Diagnostic Efficacy of Swede Score for Prediction of Pre-invasive Cervical Lesions: A Prospective Hospital-Based Study ⁽²¹⁾

Tratamiento

La conducta terapéutica ante las lesiones intraepiteliales depende de su diagnóstico, integrando resultados de citología, colposcopia, biopsia y análisis de ADN-VPH, además de la información clínica. ⁽²²⁾ Las denominación y tipificación de las lesiones intraepiteliales entre bajo grado (LIEBG) y alto grado (LIEAG) se da por el menor o mayor riesgo de evolución hacia carcinoma in situ y carcinoma invasor.

“NIC 1. Si el diagnóstico final en una mujer es NIC 1, el manejo clínico puede seguir uno de los siguientes cursos:

(a) tratar de inmediato la lesión o

(b) seguir a la mujer citológica o colposcópicamente a los 6 y 12 meses y luego tratarla si la lesión es persistente o progresiva después de 18 a 24 meses y, si se produce regresión, darla de alta.”

El elevado número de casos de ASC-US y LIEBG que presentan remisión espontánea parece ser suficiente para justificar su observación sin tratamiento alguno. Por otro lado, en caso de haber realizado crioterapia o LEEP, debe darse un seguimiento entre 9 y 12 meses después del tratamiento. Se ha observado que en cualquiera de los dos tratamientos la curación del cérvix es macroscópicamente evidente 3 o 4 semanas después del procedimiento, mientras que los aspectos citológico y colposcópico reflejaran los efectos curativos o regenerativos hasta haber pasado aproximadamente tres meses. ⁽¹¹⁾

Se recomienda una repetición de citología a los 6 y 12 meses o un test VPH PCR a los 12 meses en el protocolo de seguimiento del NIC de la Sociedad Americana de Colposcopia (ASCCP). ⁽²²⁾

NIC 2-3. Todas las mujeres con lesión intraepitelial escamosa de alto grado deben recibir un tratamiento escisional ya sea mediante crioterapia o cono LEEP. Actualmente se realiza de preferencia mediante asa diatérmica con anestesia local y de forma ambulatoria. ⁽²²⁾

Hay muy pocas indicaciones para realizar una conización clásica con bisturí en quirófano.

El tratamiento escisional permite el estudio histológico exhaustivo que permita diagnosticar un carcinoma oculto inicialmente invasivo en aproximadamente un 1% de los casos. ⁽²²⁾

En cualquiera de los casos se debe dar un seguimiento entre 9 y 12 meses después del tratamiento, ⁽¹¹⁾ ya que se estima que entre el 5 y 30% de los casos pueden presentar una enfermedad residual o recurrente. ⁽²²⁾

En caso de efectuar un cono LEEP por NIC cualquiera que sea el grado y el informe histopatológico indica la probabilidad de una escisión incompleta de los bordes exocervicales o endocervicales, se debe efectuar una cuidadosa evaluación en tres visitas de seguimiento con citología y colposcopia a los 3, 9 y 15 meses. Si existen pruebas

histológicas ya sea de legrado endocervical o colposcópicas de una lesión persistente, y los límites pueden verse y están dentro del alcance de un cono de LEEP, se puede efectuar entonces ese procedimiento. De otro modo, debe realizarse una conización con bisturí convencional para asegurar la remoción completa de la lesión. Si los resultados son normales en las tres visitas de seguimiento, la paciente puede reingresar a un programa de tamizaje, o ser seguida una vez en tres o cinco años.

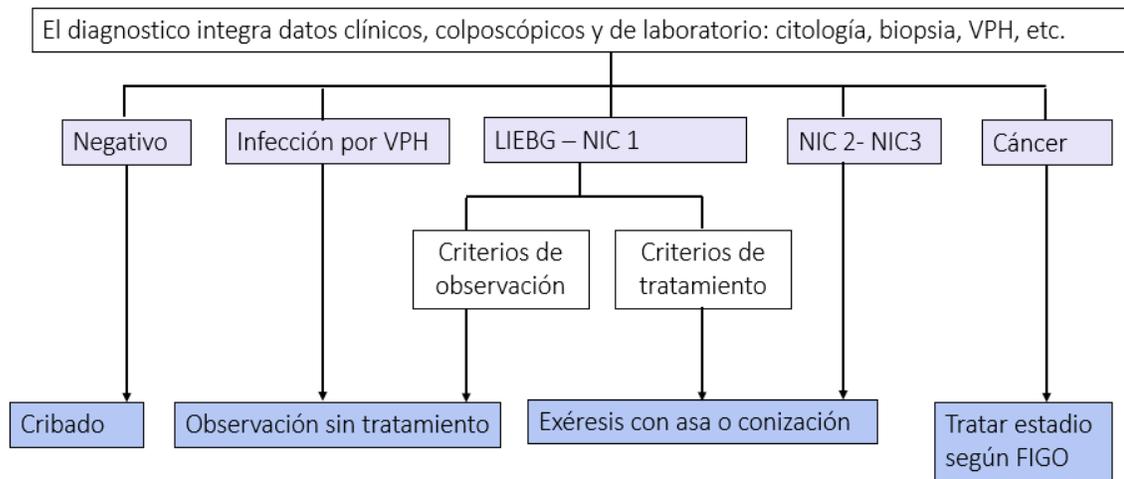


Figura 1. Conducta Terapéutica según el diagnóstico de lesiones intraepiteliales. Adaptado de Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2006). Prevención del cáncer del cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 49 Supl 2:5-62. ⁽²²⁾

Primer control: a los 3 meses de márgenes afectados
Y a los 6 meses con márgenes libres

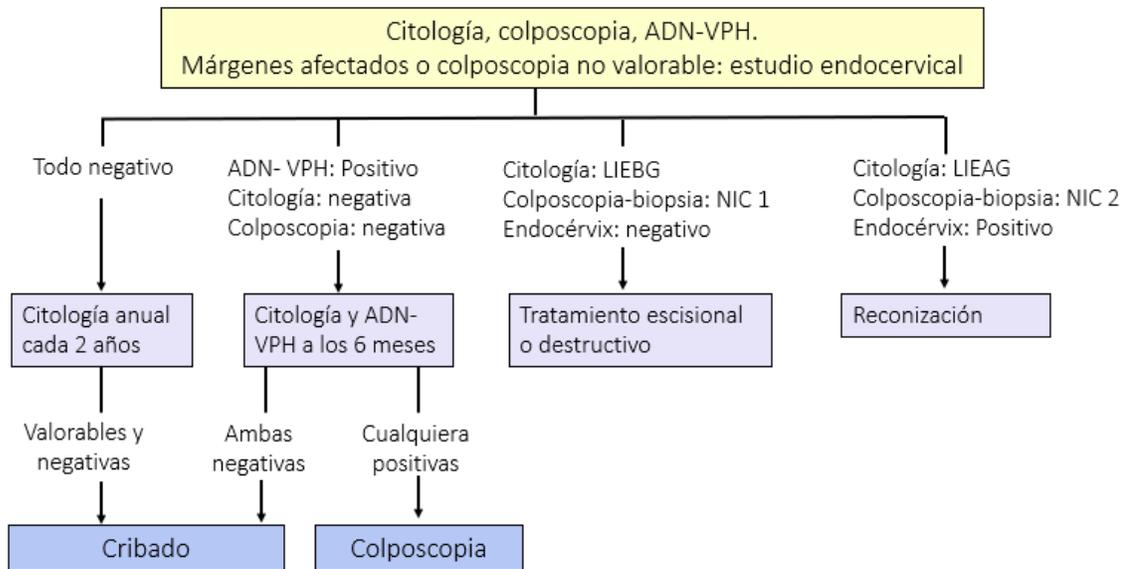


Figura 2. Control post tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Adaptado de Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2006). Prevención del cáncer del cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 49 Supl 2:5-62. ⁽²²⁾

CAPITULO 2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde 2001, la ASCCP ha liderado consensos para definir los lineamientos estándar para el tratamiento de mujeres estadounidenses con resultados anormales en las pruebas de detección de VPH y neoplasia intraepitelial cervical. ⁽²⁾

Actualmente, el pilar de la vigilancia de estas lesiones es la prueba del VPH, que por regla general se realiza primero 6 meses después del tratamiento y se propone después a largo plazo. ⁽²³⁾

Las neoplasias intraepiteliales escamosas se dividen en bajo grado y alto grado; si bien las lesiones de bajo grado no son consideradas como premalignas, es frecuente observar un predominio de VPH de alto riesgo que justifique su seguimiento, en cambio las lesiones de alto grado si tienen un riesgo de progresión a malignidad y por tanto un tratamiento.

Existen dos líneas de tratamiento para las neoplasias intraepiteliales escamosas cervicales, una es la vigilancia expectante o tratamiento tópico en caso de lesiones de bajo grado, la otra consiste en un tratamiento quirúrgico que puede ser ablativo (crioterapia, ablación laser o termorregulación) o escisional (cono con bisturí en frío o cono LEEP).

Aunque los procedimientos quirúrgicos suelen ser los más utilizados, se sabe que presentan mayor número de complicaciones como estenosis cervical, alteraciones en el moco cervical, remoción o destrucción del colágeno de la matriz celular y riesgo de parto pretérmino; así mismo pueden presentar grandes dificultades en los países de bajos y de medianos ingresos, ya que se necesita corriente eléctrica o un suministro continuo de gases medicinales (dióxido de carbono o nitrógeno). Por otro lado, las terapias tópicas para la NIC no producen estas complicaciones y limitaciones, tienen la ventaja de retardar el crecimiento tumoral y estimular la respuesta inmune frente al patógeno, favoreciendo un aclaramiento del virus, lo que conduce a la regresión de las lesiones NIC. ⁽²⁴⁾

Si bien son menos eficaces que los tratamientos escisionales, las terapias tópicas tienen el potencial de disminuir el cáncer cervical mediante la eliminación de barreras o como terapia adjunta al tratamiento quirúrgico para incrementar su eficacia. ⁽²⁵⁾

Existen diferentes agentes tópicos con acciones antiproliferativas, inmunomoduladores, antivirales, hormonales, herbales, etc, de los cuales los más utilizados son el 5 fluro uracilo, cidofovir al 2%, ácido transretinoico e imiquimod.

Terapias antiproliferativas

El 5 fluro uracilo (5-FU) es un anti metabolito análogo de la pirimidina que actúa inhibiendo la enzima diana timidilato sintasa e impide la incorporación del metabolito 5-FU en el ADN, lo que resulta en la interrupción de la síntesis y función del ADN resultando ser un tratamiento efectivo para NIC. A pesar de que el 5-FU demostró 93% de regresión versus 56% para el placebo en un estudio en 2014 por Rahangdale et al; un estudio realizado por Sidhu et al encontró una regresión menos eficaz del 67% para el 5 FU comparado con el placebo en un 72%. ⁽²⁴⁾

Durante décadas, los estudios observacionales demostraron una eficacia del 5-FU en el tratamiento de enfermedades producidas por infecciones por VPH, previamente limitado su uso por los efectos secundarios como ardor, eritema, erosión, dolor y úlceras

crónicas producidos por los regímenes de múltiples aplicaciones diarias. Posteriormente se cambió la pauta de tratamiento a una aplicación cada dos semanas por 16 semanas. ⁽²⁵⁾

Inmunomoduladores

El imiquimod es un inmunomodulador agonista de los receptores toll like (TLR7) con efecto antitumoral y antiviral que induce la regulación del interferón y la activación de las células dendríticas. La actividad antiviral puede ser estimulada a través de la inducción de citocinas, como interferón- α (IFN- α), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interleucinas (IL 6). ²⁴ Aunque su uso más frecuente se enfoca en el tratamiento de verrugas genitales y displasia vulvar/vaginal, también se ha estudiado su uso como terapia médica para el tratamiento de LIEAG cervical.

Se utiliza como crema tópica en concentraciones de 1 y 5% con aplicaciones de 3 a 7 veces a la semana durante 16 semanas. Dentro de las reacciones locales se incluyen eritema, prurito, escoriación, erosión, edema y costras; aunque su porcentaje de absorción sistémica es mínimo, pueden producirse reacciones como fatiga, cefalea, náuseas y mialgias. ⁽²⁵⁾

En un ensayo controlado aleatorio por Grimm et al (2012), se observó una regresión histológica del 73% con imiquimod versus 39% placebo, $p < 0.05$, y un aclaramiento del VPH del 60% con imiquimod versus 14% placebo, $p < 0.05$. ⁽²⁵⁾

El ácido transretinoico es un metabolito activo de la vitamina A perteneciente a la familia de los retinoides, los cuales son esenciales para el crecimiento, diferenciación y muerte celular. Varios retinoides han demostrado inhibir la proliferación de las células implicadas en el cáncer cervical. Los ácidos retinoicos pueden aumentar o disminuir la expresión del EGF (factor del crecimiento epidérmico). Las células infectadas por VPH sobreexpresan receptores para EGR y son más sensibles a los retinoides comparado con las células normales. El aumento de la sensibilidad de las células que contienen VPH puede explicar la reversión de las lesiones premalignas y displasias del cuello uterino por ácido retinoico. ⁽²⁴⁾

En una revisión de Cochrane de 5 estudios que utilizaron retinoides para el tratamiento de NIC, demostró que los retinoides no son efectivos en la prevención de progresión de cualquier grado de NIC. ⁽²⁵⁾

El ácido tricloroacético es un análogo del ácido acético, químicamente destructivo que cauteriza y erosiona la piel y las mucosas, resultando en una destrucción física de los tejidos mediante coagulación de proteínas, la naturaleza destructiva de este producto frecuentemente se extiende por debajo de la lesión para abarcar la infección viral subyacente. ⁽²⁴⁾

Antivirales

Cidofovir es un nucleósido fosfonato acíclico con actividad de amplio espectro contra virus DNA que ha probado su eficacia como tratamiento en distintas lesiones vulvares y no genitales inducidas por VPH, así como otros virus como herpes, molusco contagioso y adenovirus. Este medicamento se incorpora al ADN viral reduciendo la capacidad del VPH permitiendo a las células su reparación del ADN. En un estudio por Van Pachterbeke et al., Cidofovir demostró ser activo contra NIC 2 en mujeres inmunocompetentes demostrando un aclaramiento histológico del 61% comparado con 20% en el grupo placebo. ⁽²⁴⁾

Lopinavir y ritonavir son una combinación de inhibidores de proteasa estudiados por su tratamiento potencial para NIC. En un estudio realizado por Hampson et al 2016, con 23 mujeres no infectadas por VIH con citología LIEAG, cada mujer se colocó una capsula combinada de lopinavir/ritonavir vía vaginal dos veces al día por 2 semanas, las citologías de control a las 12 semanas demostraron una regresión del 82% a LIEBG o no displasia. ⁽²⁴⁾

Hormonales

La progesterona vaginal ha demostrado su efecto en el tratamiento de NIC 1 al incrementar la presencia de células de Langerhans a nivel vaginal, las cuales son críticas en la respuesta inmune local al VPH. En un estudio de 2010, 40 mujeres con NIC 1 fueron tratadas con 400 mg de progesterona micronizada al día durante 10 días al mes por 6 meses. El grupo de progesterona experimento menos regresión histológica (30%) que el grupo control (38%). ⁽²⁵⁾

La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide suprarrenal que tiene funciones inmunomoduladoras y antitumorales. En un estudio piloto de 12 personas con NIC 1 tratadas con DHEA vaginal durante 3 meses, se informó una regresión del 83% siendo bien tolerada. ⁽²⁵⁾

Terapias herbales

Existen algunos agentes que se han utilizado en el tratamiento local de la NIC: el ácido betulínico, perteneciente a la clase de compuestos orgánicos conocidos como triterpenoides; ácido glicirricínico, un compuesto de glucósido triterpénico extraído de la raíz de la planta de regaliz *Glycyrrhiza glabra*; y Praneem, un extracto de semilla de *Azadirachta*, revelo en un estudio en 2009 una eliminación del VPH 16 de alto riesgo en un 60% comparado con un 10% del grupo placebo. ⁽²⁴⁾ ⁽²⁵⁾

Los betaglucanos son glúcidos que se encuentran en la pared celular de las bacterias, hongos, algas, levaduras y plantas como la avena y la cebada utilizada en ocasiones como medicina. Pueden estimular el sistema inmune aumentando las sustancias químicas que previenen infecciones. Median su actividad antitumoral mediante la activación o el aumento del sistema inmunitario del huésped a través de la activación de leucocitos y producción de citosinas inflamatorias. Se ha demostrado que el betaglucano aumenta la regresión espontánea de anomalías citológicas de bajo grado.

Existe un interés creciente en el estudio y desarrollo de alternativas en el tratamiento médico de las lesiones intraepiteliales escamosas debido a su seguridad, costo y menor cantidad de complicaciones. Al realizar una búsqueda de ensayos aleatorios, los agentes tópicos estudiados más prometedores son el imiquimod, 5-FU y cidofovir.

CAPITULO 3. ANTECEDENTES HISTORICOS

El virus del papiloma humano es uno de los patógenos de transmisión sexual más común llegando a producir infecciones hasta en un 85-90% de las personas sexualmente activas. Este virus afecta predominantemente a las células epiteliales del área anogenital y, mediante la incorporación del ADN del VPH al genoma del huésped de las células basales del epitelio escamoso del cuello uterino, se producen cambios displásicos en el epitelio cervical expresados en distintos grados de malignidad que, sin tratamiento, pueden progresar a un carcinoma invasivo del cuello uterino. ⁽²⁶⁾

Aunque la conización continúa siendo el tratamiento estándar en las lesiones de alto grado, en la actualidad aún no existe un tratamiento no quirúrgico aceptado para la NIC leve a moderada. ⁽²⁷⁾

Si bien se han empleado distintos métodos para el tratamiento de lesiones relacionadas con infecciones por el virus del papiloma humano, ninguna de ellas ha sido bien aceptada ya sea por los efectos adversos (imiquimod, interferón) o bien por presentar una respuesta insatisfactoria (té verde, 5-FU).⁽²⁷⁾

Otros tratamientos corrosivos como el ácido tricloroacético al 85% en forma ambulatoria demostraron resultados prometedores, no obstante, los síntomas vasovagales producidos inmediatamente después del tratamiento no eran despreciables.⁽²⁷⁾

De acuerdo con guías actuales, en situaciones de NIC 1 y/o infección de VPH de alto riesgo, es posible un enfoque expectante donde se realice toma de citología cervical y frotis de VPH en un lapso de 6-8 meses. Alternativamente, se puede usar la terapia local con un inmunoestimulante.⁽²⁶⁾

Recientemente se ha desarrollado un gel vaginal hidrocoloide acuoso que contiene agentes activos como el dióxido de silicio, selenita de sodio y ácido cítrico. Su respuesta está dada por la capacidad del dióxido de silicio para unirse a proteínas, lípidos y lipoproteínas de forma no específica, que le permite unirse a agentes patógenos, mientras que el ácido cítrico confiere propiedades antioxidantes de suma importancia ya que se ha observado que el estrés oxidativo inducido por las infecciones e inflamación juega un rol importante en la carcinogénesis abriendo nuevas puertas de opciones de tratamiento.

La investigación sugiere que el estrés oxidativo es clave para la integración del ADN en el VPH, permitiendo la transformación maligna del epitelio cervical. Este proceso de estrés oxidativo del ADN aumenta la progresión de NIC 1 a NIC 3, por esta razón, cualquier tratamiento temprano para NIC 1 de alto riesgo y NIC 2 con un antioxidante y adsorbente tópico puede ser buena opción para prevenir la progresión de la NIC.⁽²⁷⁾

Un análisis retrospectivo realizado por The Sigmund Freud University demostró que una porción elevada de pacientes tratados con el gel vaginal, mostraron mejoras significativas en el frotis cervical a las 16 semanas (70.7% vs 10.8%) sugiriendo que la aplicación del gel vaginal podría aumentar la remisión espontánea de las muestras de frotis cervical anormal.⁽²⁷⁾

En 2020, se realizó un ensayo multicéntrico, controlado, prospectivo, dos brazos, que comparó la eficacia del gel en lesiones NIC 1 y NIC 2. El estudio fue realizado en 3

centros ginecológicos de República Checa donde se analizaron 216 pacientes del 9 de mayo de 2017 al 29 de julio de 2018.

Los criterios de inclusión fueron mujeres entre 25-60 años, diagnóstico histológico de NIC 1 y citología con ASC H, ASC-US y LIEAG asociadas a citología positiva para p16 y prueba de embarazo negativa. ⁽²⁷⁾

Los criterios de exclusión fueron enfermedad oncológica o inmunológica, enfermedad crónica viral hepatitis, tratamiento con inmunosupresores, lactancia, alergia a los componentes del gel y colposcopia con hallazgos de enfermedad invasiva. ⁽²⁷⁾

La muestra total se dividió en 2 grupos de 108 pacientes cada uno, las pacientes del grupo control se sometieron a una investigación sin tratamiento siguiendo la estrategia de esperar y observar. El otro grupo fue sometido a un tratamiento con periodos de 3 meses de aplicación intravaginal de 5ml de gel diariamente. ⁽²⁷⁾

La investigación comprendió un periodo de tratamiento de 3 meses y una duración de seguimiento de 6 meses desde el inicio del tratamiento mediante examen histológico, citológico y oncomarcadores como parte del seguimiento tales como p16 y tinción dual p16/ki-67 ⁽²⁷⁾

Los resultados demostraron una prevalencia significativamente mayor de NIC 1 en el grupo control (84.3%) en contraste con el grupo activo (51.9%). Después de 3 meses de tratamiento, el examen histológico general y la regresión citológica, fue mayor en el grupo activo (72.2%) comparado con el grupo control (25%). Respecto a la infección por VPH-ar, 94 de 108 pacientes fueron positivas para VPH al inicio del estudio en el grupo activo, tras 3 meses de tratamiento, tan solo 43 pacientes continuaron positivas para VPH mostrando una reducción del 45.7% en el grupo activo. El aclaramiento ocurrió en el 54.3% de las pacientes. Por otro lado, en el grupo control, 85 de 108 pacientes fueron positivas para VPH al inicio, después de 3 meses de tratamiento se observó un incremento con un total 90 pacientes positivas para VPH. Considerando las pacientes negativas para VPH al inicio del estudio, el número de pacientes de nueva positividad para VPH a los 3 meses fue 0 en el grupo activo, mientras que en el grupo control hubo 14 casos nuevos de VPH.

Por último, se observó una negativización de hasta 83% de la expresión del gen p16/ki67 asociados con la tasa de replicación viral. ⁽²⁷⁾

Durante el periodo de tratamiento, 17 pacientes reportaron efectos adversos locales como irritación vaginal, ardor, spotting, hemorragia transvaginal, así como dolor abdominal.

El producto investigacional de este estudio consiste en DEFLAGYN® (dióxido de silicio (SiO₂) + selenita de sodio+ ácido cítrico), el cual con un triple efecto 1) Adsorción de patógenos por el dióxido de silicio, 2) unión del mismo dióxido de silicio micronizado a patógeno y 3) efecto antiinflamatorio de selenita sódica y ácido cítrico.

Han comprobado una disminución del estado proinflamatorio de múltiples patógenos, partículas proinflamatorias en el cérvix y por tanto facilitando el proceso de regresión espontánea de las lesiones de bajo grado resultados PAP III y PAP IIID.

Probando la efectividad de DeflaGyn® en gel vaginal, su primer estudio realizado en Austria, comparó la tasa de remisión de pacientes tratadas con DeflaGyn® contra aquellas de única observación en un periodo de 3 a 4 meses. Se observó una remisión de lesiones clasificadas PAP III (ASC US, ASC H) en un 77% y de un 71% en pacientes PAP IIID (NIC I, NIC II) contra un 6 y 11% de remisión espontánea en el mismo marco de tiempo para pacientes sin tratamiento adyuvante. ⁽²⁸⁾

En 2022, se realizó un estudio en cultivos de células de adenocarcinoma cervical (HeLa), las cuales se incubaron con diferentes concentraciones de Deflagyn para cada experimento. Durante el ensayo se evaluaron las siguientes variables: ⁽²⁶⁾

a) viabilidad celular, a través de un ensayo luminométrico de viabilidad celular de ATP, b) especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares, detectadas con sondas fluorescentes de diacetato de 2,7-diclorodihidrofluoresceína (H₂DCF-DA), c) genotoxicidad, mediante un ensayo de electroforesis en gel alcalino unicelular (Comet Assay). d) apoptosis, utilizando el método de tinción doble con naranja de acridina/bromuro de etidio. Por último, se utilizó yoduro de 3,3'-dihexiloxacarbocianina para determinar el potencial de membrana mitocondrial.

Los resultados demostraron, que las células que contenían mayor dosis de DeflaGyn® mostraron mayor efecto citotóxico, así mismo incrementaron la producción intracelular de ROS, el daño al ADN incremento y el potencial de membrana mitocondrial disminuyó a mayor concentración.

CAPITULO 4. JUSTIFICACION

El cáncer cervical se posiciona en el cuarto más común en la mujer y quinto a nivel mundial, siendo la neoplasia más frecuente en Latinoamérica. ⁽¹⁾

Se sabe que hasta un 85-90% de las personas con vida sexual activa contraerán en algún momento el virus del papiloma humano; en México, la prevalencia de VPH en mujeres con citología normal se ha estimado que puede ser del 9.1% al 40.9%, ⁽²⁹⁾ y aunque la infección por VPH puede ser transitoria y remitir de forma espontánea, existen situaciones en las que la respuesta inmune de la persona afectada es inadecuada siendo incapaz de controlar la infección y progresar a una lesión precancerosa.

En México, en el 2022 se reportaron 23 813 casos totales de displasia cervical leve y moderada, y 3,876 casos de displasia severa y CaCu In Situ.

La displasia cervical y la infección por VPH representan una afección socialmente importante al considerarse lesiones precursoras para el desarrollo de cáncer cervicouterino, el cual tiene una tasa de mortalidad aproximada de 5.7 defunciones por 100,000 mujeres.

A lo largo del tiempo, se han empleado distintas terapias tópicas como tratamiento de las displasias cervicales, con la finalidad de disminuir las posibles complicaciones que surgen a partir de los tratamientos quirúrgicos, no obstante, algunas de ellas han demostraron pocos resultados alentadores, por lo que hasta la fecha no existe un tratamiento no quirúrgico aceptado para el tratamiento de la displasia cervical.

Recientemente ha surgido una alternativa de tratamiento tópico para las neoplasias intraepiteliales cervicales que favorece la regresión de las mismas, (Deflagyn®) compuesto por selenita de sodio, dióxido de silicio y ácido cítrico, sin embargo, los estudios disponibles sobre la eficacia de Deflagyn ® son limitados.

4.1 MAGNITUD E IMPACTO. De acuerdo al sistema nacional de vigilancia epidemiológica, en el 2022, tan solo en el estado de Aguascalientes se reportaron 71 casos totales de displasia cervical leve y moderada, y 29 casos de displasia cervical severa y CaCu In Situ.

Debido a la elevada frecuencia de infecciones por VPH y su asociación con la NIC en la población femenina, así como su relevancia en el ámbito médico y la búsqueda por encontrar alternativas no quirúrgicas como parte del tratamiento de la displasia cervical, es importante realizar más estudios de calidad sobre la eficacia de Deflagyn®.

Este no solo se consideraría el primer estudio de farmacología en nuestra institución con un buen respaldo académico, sino que también sería el primer estudio del producto de investigación en México y América Latina.

La opción terapéutica podría eventualmente acortar el tiempo de espera de vigilancia cervical en lesiones de bajo grado y por consiguiente un cambio en el paradigma terapéutico.

4.2 APLICABILIDAD. El hospital de la Mujer de Aguascalientes es un hospital de referencia de segundo nivel que cuenta con un servicio de displasias equipado con equipo de colposcopia que recibe en promedio 373 casos al año de pacientes con resultado citológico anormal, atendidas por personal colposcopista capacitado, por lo que se vuelve una institución con facultad para llevar a cabo dicha investigación en la cual las participantes tienen la posibilidad de recibir tratamiento alternativo completo, así como una vigilancia estrecha de los avances y resultados, siendo este estudio una ventana de oportunidad para modificar los lineamientos previamente establecidos para la vigilancia y manejo de pacientes con resultados citológicos anormales.

4.3 FACTIBILIDAD. El estudio es factible ya que se cuenta con recursos humanos y materiales suficientes para su desarrollo bajo los términos de ética correspondientes. Se cuenta con donación del fármaco de parte del patrocinador, así como la autorización por escrito de las participantes bajo consentimiento informado.

El estudio se realiza en un tiempo óptimo que permite realizar los estudios correspondientes gracias a un sistema de laboratorio y equipo de colposcopia para su seguimiento y análisis de resultados.

CAPITULO 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial se estimaba que en 2022 existían alrededor de 604,127 casos de cáncer cervicouterino, con una incidencia variable de acuerdo al desarrollo económico de cada país, presentando una incidencia de hasta 18.8 por cada 10,000 habitantes en países de bajos ingresos con una mortalidad de hasta 12.4 por cada 100,000 habitantes.

En México, en 2022 se diagnosticó un total de 28, 084 casos de displasia de diferentes grados, siendo de estas, 3876 casos de displasia severa o CaCu In Situ, y se diagnosticaron 3,038 casos nuevos de cáncer cérvico uterino, es decir, una incidencia de

12.6 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad de hasta 5.7 por cada 100,000 habitantes.

En Aguascalientes, se tiene identificado en 2022 un total de 393 casos de displasias recibidos en el hospital de la mujer, y 44 casos nuevos de cáncer cérvico uterino recibidos.

Cada una de estas pacientes requiere un presupuesto de hasta 91 064 pesos mexicanos por año en cáncer cervicouterino, con seguimientos que pueden durar hasta por más de 30 años y costos activos de tratamiento por hasta 10 años consecutivos. Así mismo, el seguimiento citológico y colposcópico de una paciente con displasia cervical o diagnóstico de VPH positivo, puede extenderse hasta más de 2 años acorde a la progresión o regresión de la lesión, requiriendo del recurso físico y humano de un laboratorio de citología, y la atención semestral de al menos un médico certificado en colposcopia, así como todos los estudios de gabinete que se desprenden del seguimiento.

Es importante mencionar no solamente el costo económico de la atención de estas pacientes, si no del costo psicológico y emocional en cada una de estas que puede causar la larga espera de un seguimiento citológico-coprocópico por dos años.

Actualmente no se cuenta dentro de las guías de atención de tamizaje y diagnóstico de las displasias cérvico uterinas con algún tratamiento no quirúrgico efectivo que reduzca el tiempo de seguimiento o que prevenga la progresión a lesiones de alto grado en pacientes con displasia leve.

Consideramos que una regresión temprana de las lesiones de bajo grado puede implicar un seguimiento acortado, rápida certeza diagnóstica para las pacientes, disminución de la incidencia de lesiones de alto grado y CaCu, por tanto, una reducción de todos los recursos humanos, físicos y financieros para la atención de estas pacientes.

5.1 Pregunta de investigación

¿La aplicación del fármaco dióxido de silicio (sio₂) + selenita de sodio+ ácido cítrico (Deflagyn ®) genera resultados superiores en la remisión y reepitelización cervical en infecciones VPH asociadas a neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), comparado con la observación estándar?

CAPITULO 6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general. Comparar los efectos de DEFLAGYN® en la reepitelización cervical en pacientes con diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (ASC-US, NIC I) contra pacientes con el mismo diagnóstico en manejo expectante, mediante una vigilancia citológica colposcópica dentro del Hospital de la Mujer de Aguascalientes en un lapso de 3 meses posteriores al inicio del tratamiento farmacológico .

6.2. Objetivos particulares

- Analizar y determinar el promedio y desviaciones estándar de tiempo de regresión/ progresión de la lesión cervical
- Evaluar reincidencia en pacientes con displasia* a posteriori (base de datos).

CAPITULO 7. MATERIALES, PACIENTES Y METODOS

7.1 Métodos: Se realizará un ensayo clínico no aleatorio en paralelo con grupos pareados a un año en pacientes VPH positivas con diagnóstico de algunas de las siguientes lesiones: NIC I, ASCUS, de reciente diagnóstico, sin tratamiento previo (CONO LEEP/ ESFEROLISIS), con una edad de 25-35 años.

7.2 Material: Colposcopio y equipo para toma de citología, fármaco de estudio DEFLAGYN para 3 meses para grupo de estudio, cámara para colposcopio.

7.3 Tipo, diseño y características del estudio

Ensayo clínico no aleatorio en paralelo con grupos pareados con base en el puntaje obtenido en la escala de Swede.

7.4 Población en estudio

Paciente femenina de 25 a 35 años, sin antecedente de tratamientos previos por displasia cervical con diagnóstico reciente (< 1 año) de lesión de bajo grado NIC I o ASCUS.

7.5 Operacionalización y descripción de las variables

7.5.1 Variable independiente: Uso de fármaco Deflagyn ®

7.5.2 Variables dependientes: Progresión de la lesión, regresión de la lesión, tiempo de regresión, tiempo de progresión, cambio de estado (NIC/ ASCUS), reacción adversa a tratamiento, muerte, aparición de otra patología cervical.

7.5.3 Variable interviniente:

Edad, IVSA, Tabaquismo, alcoholismo, AHF, APP, otras infecciones asociadas. Uso o no uso del fármaco de estudio.

Descripción y operacionalización de las variables				
Variable	Definición operativa	Atributo	Escala/ Propiedad	Valores que admite la variable
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento del individuo hasta el momento del estudio.	Cuantitativa	Discreta	Años
Diagnostico citológico inicial	Proceso en el que se diagnostica una enfermedad o lesión mediante un análisis celular.	Cualitativa	Ordinal	1.Negativa para malignidad. 2.Anormalidad de las células epiteliales: -Escamosas. ASCUS, AGUS, ASC-H, LIEBG, LIEAG -Glandulares. 3. Otros
Antecedentes heredofamiliares de importancia	Registro de enfermedades y/o afecciones que se han presentado en los miembros de una familia.	Cualitativa	Ordinal	-Crónico degenerativos: Diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica -Oncológicos -Inmunológicos
Antecedentes personales patológicos	Enfermedades o acontecimientos	Cualitativa	Ordinal	-Alérgicos -crónico degenerativos.

	relevantes que presentó o presenta un paciente.			-Inmunológicos -Oncológicos
Toxicomanías	Consumo repetido de una droga que trae consigo una necesidad imperiosa de seguir utilizando la distancia	Cualitativa	Nominal	Tabaquismo: si, no Alcoholismo: si, no
Inicio de vida sexual activa	Edad de inicio de la actividad sexual	Cuantitativa	Discreta	Años
Número de gestas	Número de embarazos que ha presentado una mujer.	Cuantitativa	Discreta	Embarazos totales
Método de planificación familiar	Estrategias utilizadas para decidir de forma libre y responsable el número de hijos y el momento en que los tendrá	Cualitativa	Nominal	-Definitivo (Otb, vasectomía). -Temporal (barrera, hormonales)
Score de SWEDE	Sistema de puntuación diseñado para mejorar el valor predictivo de la colposcopia	Cuantitativa	Discreta	1. Normal o lesión intraepitelial de bajo grado: 0 a 4 puntos; 2. Lesión intraepitelial de alto grado: 5 a 6 puntos; 3. Lesión intraepitelial de alto grado o cáncer invasor: 7 a 10 puntos.
Uso de Deflagyn		Cualitativa	Nominal	Si No
	Proceso en el que se diagnostica una enfermedad o lesión	Cualitativa	Ordinal	1.Negativa para malignidad.

Resultado de citología de control a 3 meses	mediante un análisis celular.			2. Anormalidad de las células epiteliales: -Escamosas. ASCUS, AGUS, ASC-H, LIEBG, LIEAG -Glandulares. 3. Otros
--	-------------------------------	--	--	--

7.6 Selección de la Muestra

Tipo de muestreo: Por conveniencia.

Tamaño de la muestra

-10 pacientes con uso de fármaco.

-10 pacientes control con vigilancia citológica colposcópica.

7.7 Análisis estadístico

En el Hospital de la Mujer de la ciudad de Aguascalientes, Aguascalientes se realizará un estudio farmacológico piloto tipo ensayo clínico no aleatorio en paralelo con grupos pareados, el cual consiste en la comparación de dos grupos de estudio con un grupo control para un total de 20 pacientes, durante un periodo de un año para evaluar los cambios generados por el fármaco de estudio en lo que respecta a regresión y reepitelización de las lesiones cervicales asociadas a VPH a través de resultados citológicos y puntajes del índice de Swede en cada visita designada para esto.

El análisis colposcópico dependerá del sistema de Índice de Swede para sistematización de hallazgos colposcópicos y el sistema Bethesda para hallazgos citológicos.

Se analizarán los datos demográficos particulares de cada paciente, así como las variables previamente comentadas y como resultado principal la velocidad de regresión de las lesiones reportadas al ingreso a estudio. Esto mediante un análisis de intercuartiles bajo

una muestra no paramétrica de grupos independientes por prueba de U de Mann-Whitney, variables cualitativas por prueba exacta de Fisher y χ^2 .

7.8 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.8.1 Criterios de inclusión

1. Paciente con resultado positivo de lesión de bajo grado por citología referida al Hospital de la Mujer.
2. Edad 25 a 35 años cumplidos a la fecha del ingreso a estudio.
3. Deseo de participar.
4. Paciente residente de la ciudad de Aguascalientes.

7.8.2 Criterios de exclusión:

1. Paciente derechohabiente de otra institución.
2. Paciente con antecedente de displasia con anterioridad (recurrencia).
3. Paciente fuera de rango etario.
4. Paciente de fuera de la ciudad.
5. Paciente con antecedente de tratamientos quirúrgicos que incluyan cérvix.
6. Paciente embarazada.

7.8.3 Criterios de eliminación

1. Suspensión o abandono de seguimiento/ tratamiento
2. Deseo personal de abandonar el protocolo
3. Progresión a cáncer cervicouterino/ diagnóstico tardío (ENDPOINT)
4. Intervención quirúrgica en cérvix o tratamientos quirúrgicos por displasia durante estudio
5. Diagnóstico de embarazo durante aplicación de medicamento.

7.9 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

7.9.1. Instrumentos

Formulario de reporte de colposcopia (anexo A)

El formulario consta de 8 apartados principales, dentro de los cuales se encuentra la siguiente información:

- Ficha de identificación. Nombre de la participante, edad, fecha de nacimiento, fecha y hora de evaluación.
- Diagnóstico inicial. Diagnóstico citológico inicial.
- Antecedentes. Antecedentes heredofamiliares relevantes, antecedentes personales patológicos de la participante, toxicomanías, antecedentes gineco obstétricos (gestas, IVSA, FUM, MPF).
- Exploración física. Exploración física general de la paciente con énfasis en la exploración ginecológica a la colposcopia.
- Score de Swede. Puntaje total del índice de Swede en cada revisión clínica.
- Impresión diagnóstica. Diagnóstico obtenido acorde al puntaje
- Plan y pronóstico. Plan a seguir acorde al puntaje obtenido en el índice de Swede en las participantes del grupo farmacológico y el grupo control (aplicación de fármaco, manejo expectante con vigilancia citológica colposcópica)
- Imágenes. Imágenes obtenidas durante la colposcopia en las siguientes modalidades: natural, Hinselmann, filtro verde, prueba de Schiller.

7.9.2. Logística

Se realizará enrolamiento de 10 pacientes candidatas a uso de medicamento de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión, en su visita #1, se realizará la toma de colposcopia inicial y adiestramiento para la aplicación del medicamento de la siguiente manera:

El set Deflagyn ® consta de un frasco de 150 ml con 28 aplicadores desechables.

-Debe colocarse un aplicador previamente cargado con Deflagyn ® vía vaginal todos los días por 28 días, posteriormente debe suspenderse por 3 días y reiniciar nuevamente por otros 28 días y dejar de usar por otros 3 días. Posteriormente continuar con el tercer ciclo de tratamiento.

-No debe utilizarse el gel Deflagyn ® mientras se encuentra menstruando (aproximadamente 3-5 días del ciclo. No es necesario dejar de usar el tratamiento por otros 3 días, ya que la menstruación cuenta como interrupción del tratamiento

Terminado el enrolamiento de pacientes usuarias de medicamento se procederá al mismo proceso para 10 sujetos de control las cuales se realizará en visita #1 únicamente toma de colposcopia.

Posteriormente y manera mensual se procederá a una visita de evaluación de aplicación y conformidad de uso de producto para las pacientes usuarias de fármaco, mismas visitas donde se entregarán sus dosis subsecuentes.

Llegado el 3er mes desde inicio de aplicación se procederá a visita #2, en esta se procederá a toma de citología y colposcopia para ambos grupos de estudio.

Este proceso se repetirá de manera trimestral a los 6, 9 y 12 meses.

En el periodo inmediato al mes 3 se procederá a análisis preliminar de datos y publicación de tesis.

Posterior a visita de 12 meses se procederá a registro/entrega de resultados finales

Método: Supervisión citológica y colposcópica trimensual de grupos control vs grupo con fármaco de estudio (Deflagyn ® intravaginal 3 meses).

Los resultados de colposcopia serán evaluados utilizando el índice de Swede por dos médicos colposcopistas con la finalidad de evitar sesgo en los resultados.

7.10. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

7.10.1 Recursos humanos: médico residente a cargo, 2 médicos colposcopistas, médico anatomopatólogo, medico investigador.

7.10.2 Recursos materiales: donación de fármaco para 10 pacientes (3 viales por paciente), equipo para toma de citología, laboratorio de patología, 1 colposcopio, cámara de colposcopio, computadora, impresora, insumos de oficina.

7.10.3 Recursos financieros: el material para la toma de citología y los insumos necesarios para la colposcopia fueron proporcionados por el Hospital de la Mujer Aguascalientes previamente autorizado por la Dirección Médica del hospital; la donación del fármaco Deflagyn ®, así como el costo total para el procesamiento de las muestras de citología fueron financiados por laboratorios Corne S.A. de C.V.

CALENDARIO DE VISITAS: Ver anexo B

CRONOGRAMA DE ESTUDIO

Actividad	Año	2023												
		Mes	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Captación de pacientes	P		X											
	R													
Entrega de medicamento	P		X	X	X									
	R													
Visitas de seguimiento	P					X			X			X		
	R													
Integración y análisis de información obtenida	P												X	
	R													
Entrega de resultados preliminares	P													X
	R													
Entrega de resultados finales	P												X	
	R													
	2024	Ene	Feb	Mar										
Visitas de seguimiento extra	P	X												
	R													

7.11 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este ensayo clínico fase 4, con fármaco ya previamente aprobado por las instancias locales COFEPRIS y ya en stock en las farmacias de la nación, no presenta ninguna violación de los protocolos de Helsinki o Ginebra, en lo que respecta al respeto de individualización de la paciente de forma que se asegurara bajo el consentimiento informado (anexo C) se entienda la implicación de esta estudio sobre su embarazo, con información específica y clara donde queda como entendido que el único objetivo de su estudio con para fines de investigación, respecto a los datos obtenidos se usarán de forma anónima y únicamente con fines estadísticos del estudio.

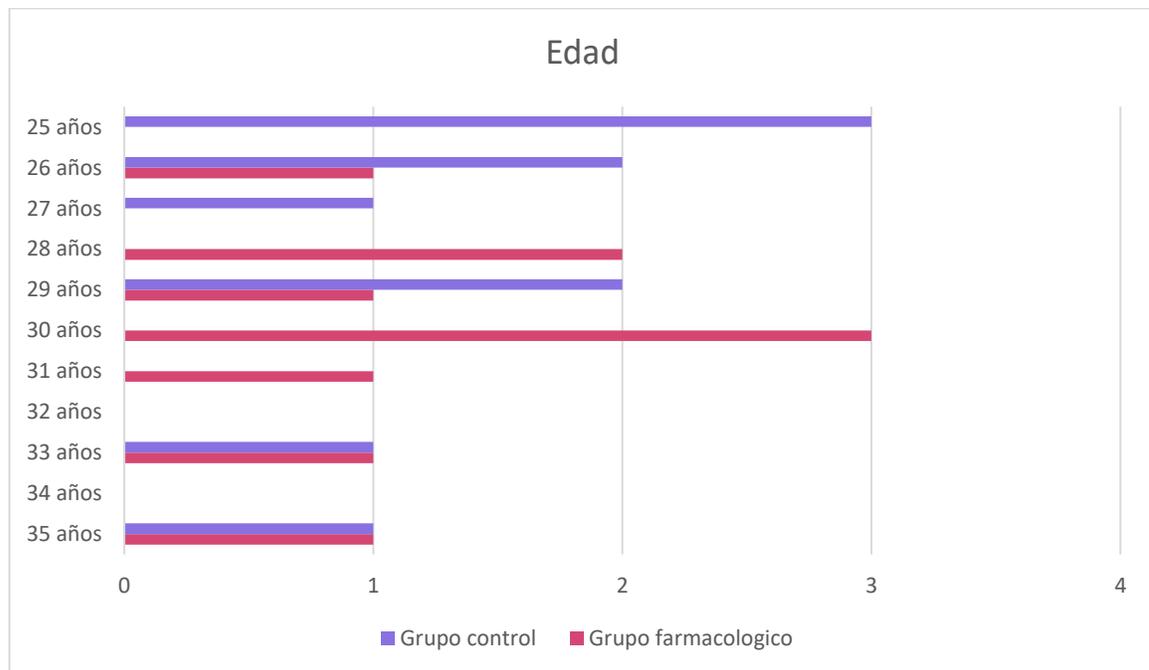
La participación en este seguimiento será únicamente bajo manifestación por escrito de la paciente mediante consentimiento informado.

CAPITULO 8. RESULTADOS

Se seleccionaron 20 pacientes entre 25-35 años de edad con diagnóstico reciente de displasia cervical de bajo grado en el Hospital de la Mujer Aguascalientes dividiéndolas en 2 grupos, cada uno de ellos con una muestra de 10 pacientes, el primer grupo recibió tratamiento farmacológico con Deflagyn® por un periodo de 12 semanas, mientras que el grupo control se mantuvo únicamente en vigilancia y seguimiento citológico coproscópico.

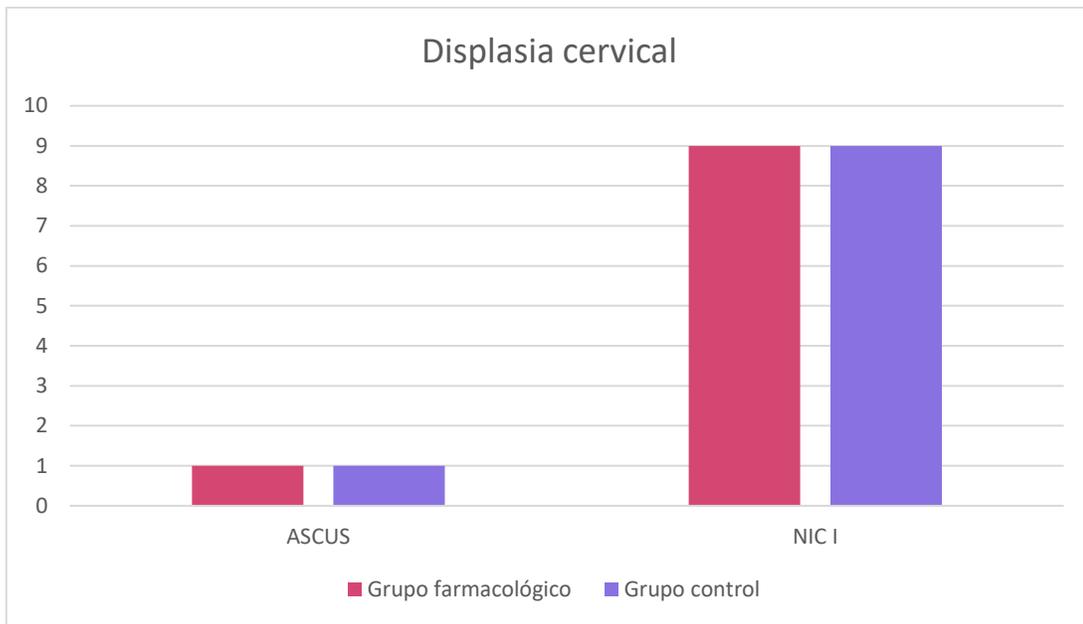
Ambos grupos recibieron seguimiento a los 3 meses posteriores del inicio del tratamiento. Se obtuvieron los siguientes resultados.

Edad: El rango de edad seleccionado fue entre 25 -35 años de edad, con mayor frecuencia y un promedio de edad de 30 años en el grupo farmacológico. Por otro lado, la edad más frecuente en el grupo control fue de 25 años de edad con un promedio de 28 años.



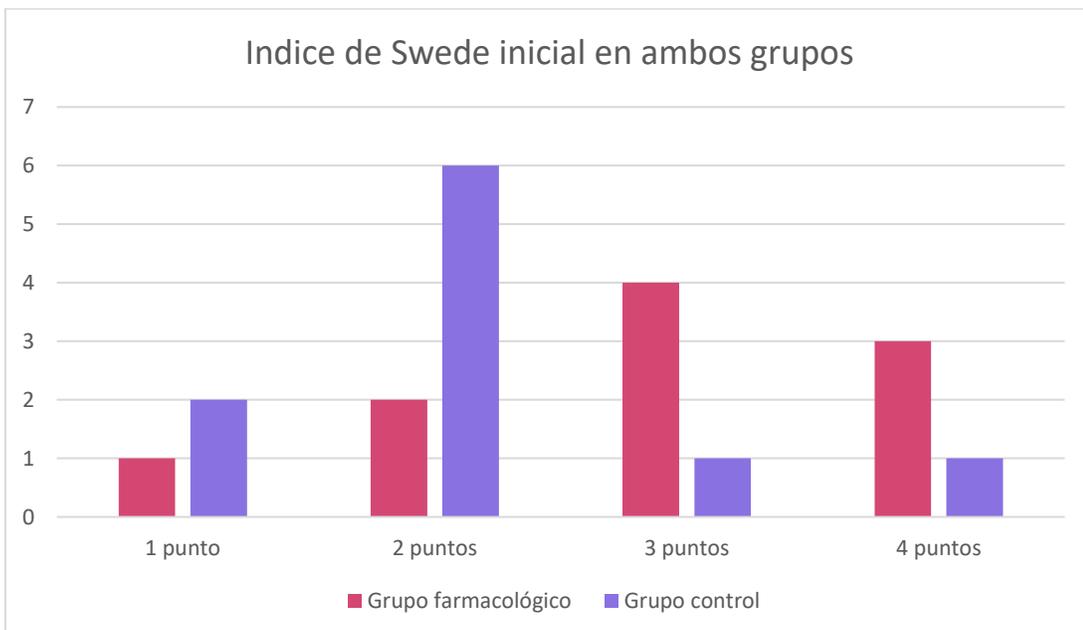
Grafica 1. Edad. Se muestran la frecuencia de edad de las participantes del estudio pertenecientes al grupo farmacológico y el grupo control.

Displasia cervical. La lesión escamosa intraepitelial de bajo grado analizada fue NIC I y ASCUS, siendo la más frecuente NIC I tanto para el grupo farmacológico como el grupo control en un 90% (n=18) de los casos en ambos grupos.



Grafica 2. Displasia cervical. Se muestra el número total de pacientes con neoplasia cervical intraepitelial leve (NIC I) y ASC-US en ambos grupos de estudio.

Índice de Swede. El puntaje del índice de Swede más frecuente observado en el grupo farmacológico fue 3 puntos en un 40% (n=4) de las pacientes, mientras que en el grupo control el puntaje más frecuente fue de 2 puntos en un 60% (n=6) de las pacientes.



Gráfica 3. Índice de Swede inicial. Se observa la cantidad total de pacientes del grupo farmacológico y el grupo control agrupadas acorde al puntaje obtenido del índice de Swede inicial.

Se realizó un análisis estadístico mediante herramienta SPSS sobre las variables del índice de Swede comparando los grupos usuaria del medicamento en estudio contra el grupo control, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 2. Contingencia SWEDE INICIAL COMPARACION DE PACIENTE CON FARMACO 1 O SI (S) Y SIN FARMACO 2 O NO (N)

	GRUPO DE ESTUDIO		Total
	DEFLAGYN	CONTROL	
SWEDE INICIAL 1	1	2	3
2	2	6	8
3	4	1	5
4	3	1	4
Total	10	10	20

Pruebas de chi cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.133(a)	3	.162
Razón de verosimilitudes	5.407	3	.144
Asociación lineal por lineal	3.200	1	.074
N de casos válidos	20		

Teniendo una X^2 de Pearson con un valor de Sig. Asintomática bilateral de .162, no se comprobó diferencia entre ambos grupos al inicio del estudio, resultando en que ambos grupos son estadísticamente similares para su análisis metodológico, motivo por el cual se considera que la muestra control es apta para compararse con el grupo de estudio.

Tabla 3. Contingencia SWEDE DE CONTROL A 3 MESES COMPARACION DE PACIENTE CON FARMACO 1 O SI(S) Y SIN FARMACO 2 O NO (N)

	GRUPO DE ESTUDIO		Total
	DEFLAGYN	CONTROL	
SWEDE DE CONTROL 0	4	0	4
1	4	0	4
2	1	2	3
3	1	3	4
4	0	1	1
Total	10	6	16

Pruebas de chi-cuadrado

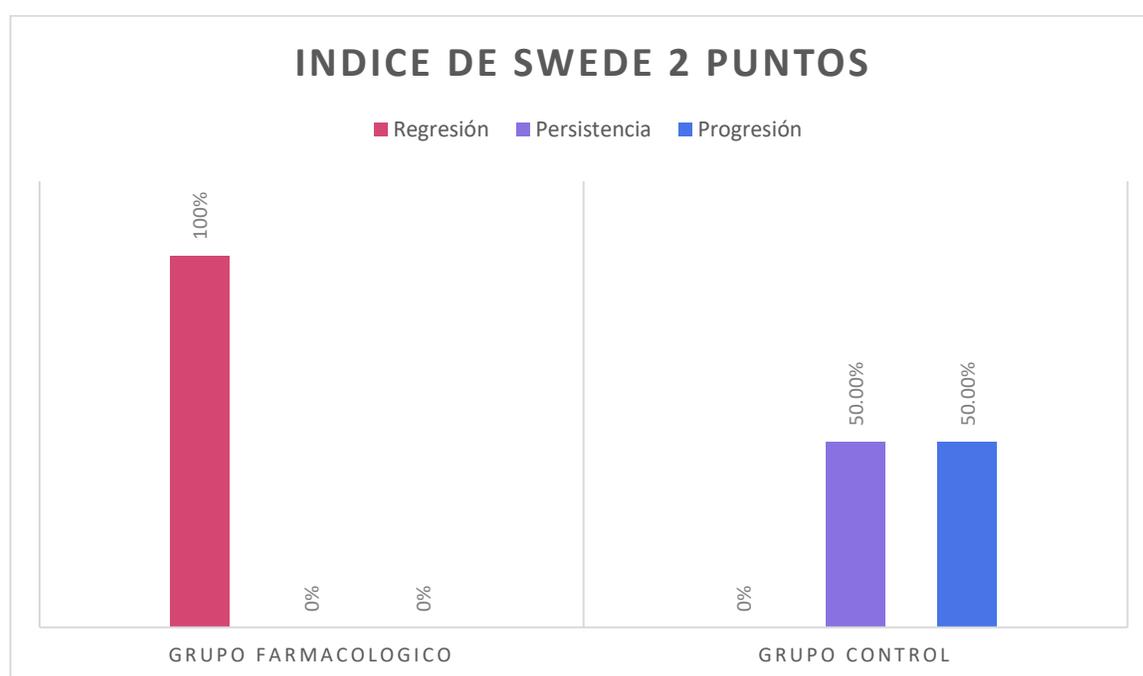
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.956(a)	4	.041
Razón de verosimilitudes	12.852	4	.012
Asociación lineal por lineal	8.165	1	.004
N de casos válidos	16		

10 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .38.

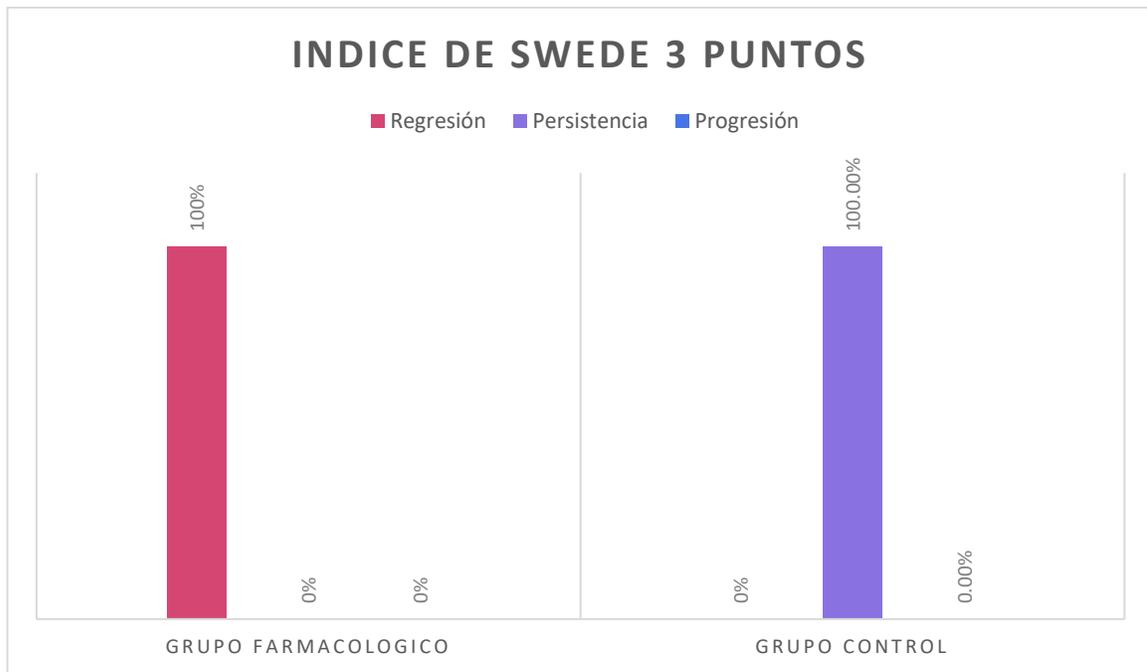
Teniendo una X^2 de Pearson con un valor de Sig. Asintomática bilateral de .041, se considera una diferencia significativa, esto debido a que comparativamente a los 3 meses entre el grupo control y el grupo usuario de Deflagyn®, se observó una regresión clínica más marcada en el usuario farmacológico. Cabe mencionar que se presenta un sesgo por el volumen restringido de pacientes y un grupo control menor a los 3 meses, por falta de seguimiento de las pacientes, sin embargo, a la evaluación promedio de los sujetos de estudio la regresión se considera significativa.

A continuación, se muestran los resultados por separado de acuerdo al puntaje del índice de Swede inicial en ambos grupos donde se muestra que porcentaje de pacientes presentaron regresión, persistencia o progresión del puntaje.

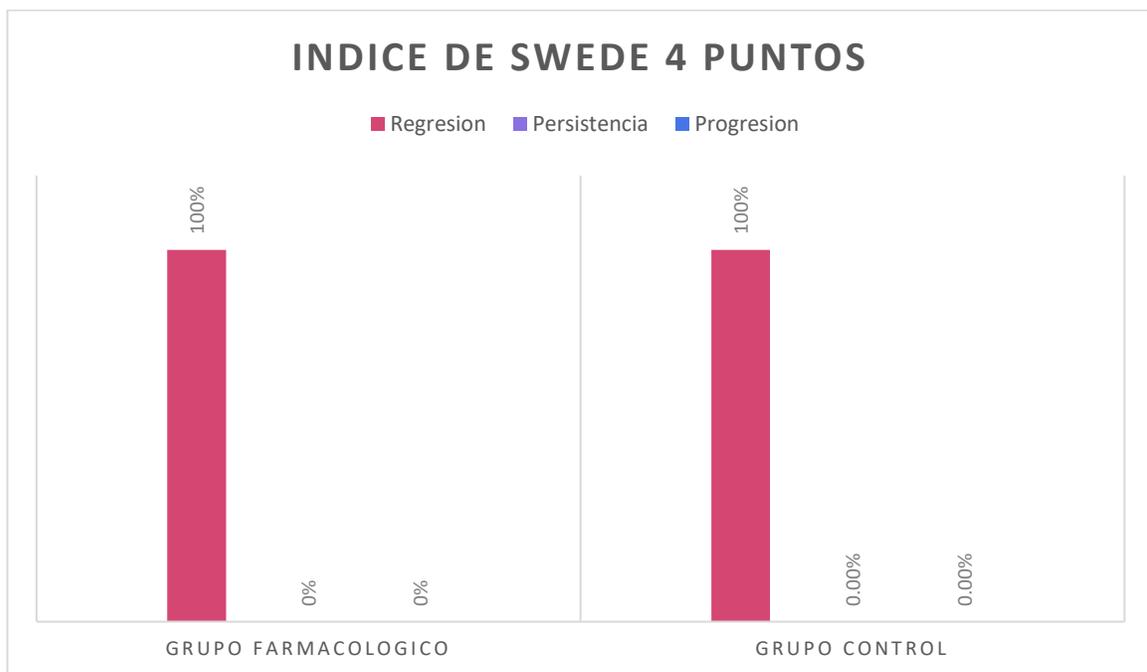
Se entiende por regresión aquellas pacientes que presentaron una disminución en el puntaje del Índice de Swede a los 3 meses de seguimiento, persistencia: aquellas pacientes cuyo puntaje inicial y de control fue el mismo, por último, progresión: pacientes en quienes su puntaje a los 3 meses de vigilancia fue mayor comparado con el puntaje inicial.



Gráfica 4. Índice de Swede de 2 puntos. Del total de pacientes pertenecientes al grupo farmacológico con un índice de Swede inicial de 2 puntos (n=2), el 100% presentó una regresión colposcópica al disminuir su puntaje inicial. En cambio, del total de pacientes del grupo control (n=4) con un puntaje inicial de 2, 50% (n=2) presentó una persistencia colposcópica al tener 2 puntos en el índice de Swede a los 3 meses, 50% (n=2) presentó una progresión colposcópica al tener un puntaje mayor respecto al inicial.



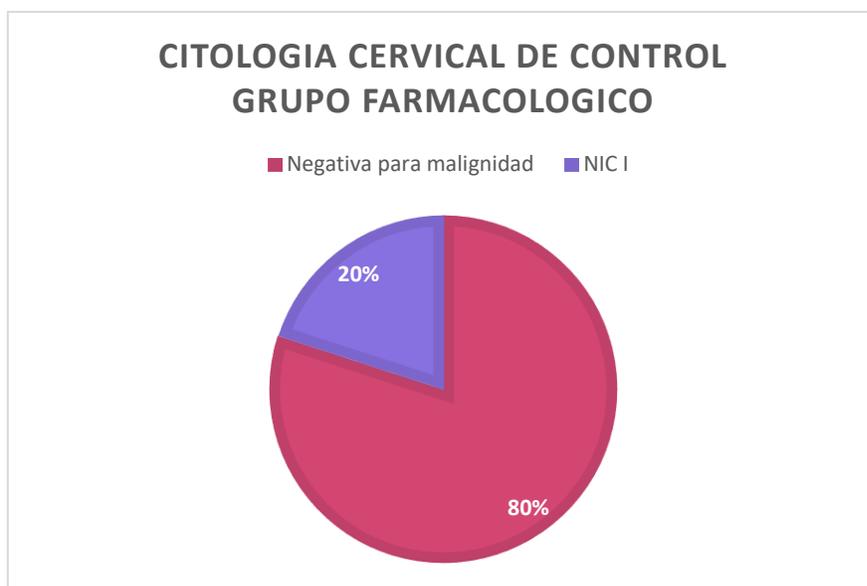
Gráfica 5. Índice de Swede de 3 puntos. En el grupo farmacológico, 100% (n=4) de las pacientes presentaron una regresión colposcópica al disminuir su puntaje inicial. Así mismo, se observó una persistencia colposcópica en el 100% (n=1) de las pacientes del grupo control al continuar con un índice de Swede de 3 puntos posterior a los 3 meses de vigilancia.



Gráfica 6. Índice de Swede de 4 puntos. En ambos grupos de estudio, tanto en el grupo farmacológico (n=3), como en el grupo control (n=1), se observó una regresión en el 100% de los casos al tener un índice de Swede de control menor al inicial.

Citología cervical. Se tomo citología de control a los 3 meses en ambos grupos de estudio. Del total de pacientes del grupo farmacológico, 80% (n=8) de ellas presentaron negativización en los resultados de citología cervical, si bien el porcentaje restante (n=2) tuvo persistencia de alteración en la citología cervical, no hubo progresión de la lesión escamosa intraepitelial preexistente, pero sí se observó una disminución del Índice de Swede inicial de 2 y 4 puntos en estas pacientes.

En el grupo control, tan solo 6 pacientes acudieron a consulta de seguimiento, de las cuales hasta el momento todas cuentan con resultados negativos para malignidad.



Gráfica 7. Resultados de citología cervical de control del grupo farmacológico. Del total de pacientes pertenecientes al grupo farmacológico (n=10), 80% presento resultados citológicos negativos para malignidad a los 3 meses de control, tan solo 20% de ellas permanecieron positivas para neoplasia intraepitelial cervical I en los resultados de control.



Gráfica 8. Resultados de citología cervical de control del grupo control. Del total de pacientes pertenecientes al grupo control que acudieron a consulta de seguimiento (n=6), hasta el momento 100% presento resultados citológicos negativos para malignidad a los 3 meses de control.

TABLA 4. RESULTADOS CITOLÓGICOS Y COLPOSCÓPICOS EN AMBOS GRUPOS DE ESTUDIO						
Numero de paciente	Índice de Swede		Índice de Swede (2do colposcopista)		Citología	
	Inicial	Control	Inicial	Control	Inicial	Control
Grupo farmacológico						
1	1 pto	0 pts	0 pts	0 pts	NIC 1	Negativa
2	3 pts	0 pts	3 pts	0 pts	ASC-US	Negativa
3	3 pts	1 pto	4 pts	1 pto	NIC 1	Negativa
4	4 pts	3 pts	4 pts	0 pts	NIC 1	Negativa
5	2 pts	0 pts	1 pto	0 pts	NIC 1	Negativa
6	4 pts	1 pto	4 pts	0 pts	NIC 1	Negativa
7	3 pts	1 pto	3 pts	1 pto	NIC 1	NIC 1
8	2 pts	1 pto	1 pto	0 pts	NIC 1	Negativa
9	4 pts	0 pts	4 pts	0 pts	NIC 1	NIC 1
10	3 pts	2 pts	3 pts	2 pts	NIC 1	Negativa
Grupo control						
11	2 pts	3 pts	3 pts	3 pts	NIC 1	Negativa
12	1 pto		1 pto		NIC 1	
13	2 pts		1 pto		NIC 1	
14	2 pts		1 pto		NIC 1	
15	4 pts	3 pts	4 pts	3 pts	NIC 1	Negativa
16	3 pts	3 pts	3 pts	3 pts	NIC 1	Negativa
17	2 pts	2 pts	3 pts	2 pts	NIC 1	Negativa
18	2 pts	4 pts	2 pts	3 pts	NIC 1	Negativa
19	1 pto		0 pts	0 pts	NIC 1	
20	2 pts	2 pts	2 pts	2 pts	ASC-US	Negativa

Tabla 2. Resultados citológicos y colposcopicos en ambos grupos de estudio. *Rosa: persistencia citológica de la lesión escamosa intraepitelial; anaranjado: progresión clínica colposcópica, morado: persistencia de lesión colposcópica.*

SEGUNDO ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó un segundo análisis estadístico mediante herramienta SPSS sobre las variables de índice de Swede usando los datos de un segundo colposcopista cegado a los grupos estudiados, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 5. Contingencia SWEDE INICIAL COMPARACION DE PACIENTE CON FARMACO 1 O SI(S) Y SIN FARMACO 2 O NO (N) (ANALISIS POR SEGUNDO COLPOSCOPISTA)

		DEFLAGYN S/N		Total 1
		1	2	
SWEDE INICIAL CIEGO	0	1	1	2
	1	2	3	5
	2	0	2	2
	3	3	3	6
	4	4	1	5
Total		10	10	20

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.000(a)	4	.406
Razón de verosimilitudes	4.901	4	.298
Asociación lineal por lineal	1.274	1	.259
N de casos válidos	20		

a10 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.00.

Nuevamente teniendo una χ^2 de Pearson con un valor de Sig. Asintomática bilateral >0.04 , en este caso de .406, nuevamente determinando la similitud estadística de ambos grupos, reforzando que la muestra control fue apta en un principio para compararse con el grupo de estudio.

Tabla 6. Contingencia SWEDE CONTROL A LOS 3 MESES COMPARACION DE PACIENTE CON FARMACO 1 O SI(S) Y SIN FARMACO 2 O NO (N) (ANALISIS POR SEGUNDO COLPOSCOPISTA)

Recuento

	GRUPO DE ESTUDIO		Total
	DEFLAGYN	CONTROL	
SWEDE DE CONTROL 0 CEGADO	7	0	7
1	2	0	2
2	1	2	3
3	0	4	4
Total	10	6	16

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13.156(a)	3	.004
Razón de verosimilitudes	17.351	3	.001
Asociación lineal por lineal	11.560	1	.001
N de casos válidos	16		

A 8 casillas (100.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .75.

Teniendo una X^2 de Pearson con un valor de Sig. Asintomática bilateral de .004, se observa una diferencia estadísticamente más significativa entre ambos grupos, mostrando de manera más marcada una mayor regresión en el grupo de Deflagyn ® contra el grupo control, sin embargo, persistiendo en la misma línea dentro de la hipótesis.

DISCUSIONES

El cáncer cervicouterino continúa siendo un problema de salud pública relevante por su alta incidencia a nivel mundial, así como su impacto en la morbilidad y mortalidad de las mujeres.

La detección temprana y el tratamiento oportuno de las lesiones precursoras de cáncer cérvico uterino representan un desafío importante, de tal forma que sea asequible para toda la población, implementando estrategias que disminuyan los recursos materiales y económicos, así como una disminución de los efectos adversos producidos por las distintas líneas de manejo.

Aunque existen opciones quirúrgicas bien establecidas para el manejo de lesiones precursoras de alto grado, en el caso de las lesiones de bajo grado se ha optado por un manejo expectante debido a que hasta un 57% tendrán una regresión, no obstante, su asociación con un predominio de VPH de alto riesgo hace justificable su seguimiento, por ende, existe un interés creciente en realizar estudios sobre tratamientos farmacológicos que comprueben su efectividad.

Si bien existen opciones quirúrgicas bien establecidas para el manejo de lesiones precursoras de alto grado, las complicaciones a corto y largo plazo derivadas del mismo, son considerables, a pesar de eso hasta la fecha no existe una alternativa no quirúrgica que haya demostrado su efectividad sobre las lesiones precursoras de bajo grado.

Actualmente existe un tratamiento tópico que resulta prometedor para la remisión y re epitelización cervical de lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado.

Con base en el estudio realizado, se observa que el uso del fármaco de estudio Deflagyn®, demuestra una disminución significativa en el puntaje obtenido del índice de Swede inicial en el 100% de los casos, así como una negativización en los resultados de citología cervical a tan solo 3 meses de su aplicación en el 80% de los casos.

Por otro lado, en aquellas pacientes pertenecientes al grupo control, si bien se observaron resultados negativos en las citologías de control, el puntaje del índice de Swede se mantuvo igual en algunas participantes, inclusive se observó un aumento del puntaje previo, lo cual no se presentó en el grupo farmacológico.

A pesar de que la tasa de negativización citológica fue similar en ambos grupos, la regresión clínica reflejada en la colposcopia fue mayor en el grupo farmacológico.

Considerando que la sensibilidad y especificidad de la colposcopia es del 70-90% aproximadamente comparado con la citología cervical con una sensibilidad y especificidad del 45-60%, así como una tasa de falsos negativos hasta del 20 – 50%, los resultados se consideran favorecedores.

Al comparar los resultados de estudios previos realizados en Austria y Republica Checa en 2020, ⁽²⁷⁾ con los resultados de este estudio, podemos observar que la tasa de negativización en el grupo farmacológico es similar en ambos estudios (70 – 80%), sin embargo, los resultados del grupo control reportados por los estudios europeos reportan una tasa de negativización citológica menor (10-25%), en tanto que el grupo control de nuestro estudio demostró una tasa de negativización mayor a los estudios previamente reportados; esta discrepancia abre pie de página a otros estudios donde se analicen las variables que puedan interferir en la diferencia de resultados como puede ser el genotipo predominante en cada región, ya que en la población mexicana se han reportado los serotipos de VPH 16,18, 31, 45 y 58 con mayor frecuencia, mientras que en el sur de Europa y España, el genotipo 18 es menos frecuente y lo son más el 31, 33 y el 66; por tanto, el desconocimiento del genotipo presente en cada paciente resulta en una limitante del estudio mismo.

CONCLUSIONES

Acorde con la literatura, existen registros de estudios realizados desde hace más de 40 años (Silman 1981, imiquimod) en búsqueda de encontrar una alternativa farmacológica para el tratamiento de lesiones escamosas intraepiteliales, no obstante, ninguno ha demostrado suficiente eficacia y seguridad farmacológica que logre estandarizar su uso.

Los resultados del estudio demostraron la efectividad del fármaco (Deflagyn®) en la remisión de las lesiones intraepiteliales, así como su prevención en la progresión de las mismas al ser evaluadas clínicamente mediante colposcopia utilizando el índice de Swede, así como una ventaja al no presentar efectos adversos propios del fármaco. Partiendo de estos resultados, se puede encontrar utilidad del fármaco en pacientes que presenten dificultad para la regresión clínica, o bien, pacientes con displasias de bajo grado persistentes.

Así mismo, dado que la regresión clínica es evidente en un periodo de tres meses, puede ser utilizado en pacientes donde la citología es negativa para malignidad y a la colposcopia se encuentra anormal con un Índice de Swede de 4 puntos, con la finalidad de evitar su progresión y por tanto su clasificación como lesión escamosa intraepitelial de alto grado, convirtiéndose así en una discrepancia citológica colposcopia que amerite la realización de cono cervical.

Pese a que los resultados del estudio se consideran clínicamente significativos, no existen ensayos clínicos suficientes que comprueben su eficacia a largo plazo para ser recomendado como tratamiento primario para la infección por VPH y lesiones cervicales de bajo grado en pacientes latinoamericanas, por lo que se sugiere un seguimiento posterior en ambos grupos del estudio, con la finalidad de registrar el efecto de regresión de las lesiones intraepiteliales, así como una ampliación de la muestra.

GLOSARIO

- **Virus del papiloma humano.** Microorganismos pertenecientes a la familia de los *papillomaviridae* que infectan la piel y mucosas pudiendo producir tumores epiteliales benignos o malignos, varían en su tropismo tisular, su asociación con distintas lesiones y su potencial oncogénico.
- **Displasia o lesión precursora.** Pérdida de la capacidad de maduración del epitelio, con alteraciones en la morfología de sus componentes.
- **Citología.** Estudio microscópico de una muestra de células exfoliadas de la zona de transformación del cuello uterino para identificar cambios o alteraciones en la morfología celular. Se clasifica en convencional o en base líquida. También se le conoce como prueba de Papanicolaou.
- **Colposcopia.** Al procedimiento exploratorio instrumentado bajo magnificación iluminada estereoscópica, a través del cual se puede observar la zona de transformación del cuello uterino, el tracto genital inferior y ano, con fines de orientación diagnóstica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, J. A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* (2018) Nov; 68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Instituto de salud para el bienestar. Dia mundial de la prevención del cáncer del cuello uterino. (Citado el: 2022/03/26). <https://www.gob.mx/insabi/articulos/dia-mundial-de-la-prevencion-del-cancer-del-cuello-uterino-26-de-marzo?idiom=es>
3. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán S, Barboza O, González-Ramírez R. Biología del virus del papiloma humano y técnicas de diagnóstico. (2010). *Medicina Universitaria.* Elsevier. 12(49):231-238
4. Isla-Ortiz D, Palomares E, Millie-Loera JE, Ramírez N, Mohar A, Meneses A. et al. Cervical Cancer in Young Women: Do They Have a Worse Prognosis? A Retrospective Cohort Analysis in a Population of Mexico. *Oncologist* (2020). Sep;25(9):e1363-e1371. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0902.
5. Lewis R, Laprise JF, Gargano J, Unger E, Querec T, Cheeson H. et al. Estimated Prevalence and Incidence of Disease-Associated Human Papillomavirus Types Among 15- to 59-Year-Olds in the United States. *Sex Transm Dis.* (2021) Apr 1;48(4):273-277. doi: 10.1097/OLQ.0000000000001356
6. Pérez CH, Amaya M P, López A, Delgado A, Plata S. M. (2016). Frecuencia de virus del papiloma humano en atipia de células escamosas de significado indeterminado: Serie de casos. *Revista Repert. Med. Y Cirugía.* 23(4), 283–289. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v23.n4.2014.699>
7. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, McAllister DA, et. Al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health.* (2021) Feb;9(2):e161-e169. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30459-9.
8. CENETEC. Prevención, Detección, Diagnóstico y Tratamiento de Lesiones Precursoras del Cáncer de Cuello Uterino en Primer y Segundo Nivel de Atención. Guía de Práctica Clínica, Secretaria de Salud, México. 1–133 (2018).

9. GLOBOCAN. (2022). Cancer Today. Citado el 08/09/2023. chrome-extension://efaidnbnmnnibpcajpcglclefindmkaj/https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf
10. Creasman W, Mutch D, Sujata K, Mannel R. (2023). Clinical gynecologic oncology 10a edición. Editorial Elsevier. 1-19.
11. J. Sellors, R. Sankaranarayanan. (2003). La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes. PAHO OMS.
12. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. (2015). Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. Rev Med Inst Mex Seguro Soc.;53 Supl 2:S154-61.
13. Centro Nacional para la Salud de la infancia y la adolescencia. (2022). Actualización del esquema de vacunación contra Virus del Papiloma Humano en niñas / adolescentes femeninas y en la población de mujeres cis y trans que viven con VIH. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/es/articulos/actualizacion-de-esquema-de-vacunacion-contra-virus-del-papiloma-humano-vph-319938>
14. Fontham E, Wolf A, Church T, Etzioni R, Flowers Ch, Herzig A. et al. (2020). Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. CA. Cancer J. Clin. Sep;70(5):321-346. doi: 10.3322/caac.21628.
15. World Health Organization. (2021).Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem and its associated goals and targets for the period 2020 – 2030. United Nations General Assembly vol. 2.
16. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et. al. (2020) Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). Br J Cancer. Aug;123(4):510-517. doi: 10.1038/s41416-020-0920-9.
17. Moreno MC. (2017). Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el Sistema Bethesda 2014. Rev Obs. Ginecol VenezRev Obs. Ginecol Venez 77, 58–66.
18. World Health Organization (WHO). (2021).Guideline For Screening and Treatment of Cervical Pre-cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention. WHO.

19. L. Denny, R. Sankaranarayanan. (2006). Secondary prevention of cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* Nov;94 Suppl 1:S65-S70. doi: 10.1016/S0020-7292(07)60012-5.
20. Mora-Enriquez. (2019). Evaluación de la concordancia interobservador de la escala de Swede para imágenes colposcópicas digitales. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, Vol. 70, págs. 94-102.
21. Rahman Z, Yadav G, Tripathi U. (2020). The Diagnostic Efficacy of Swede Score for Prediction of Pre-invasive Cervical Lesions: A Prospective Hospital-Based Study. *J Obstet Gynaecol India.* Dec;70(6):497-502. doi: 10.1007/s13224-020-01344-2.
22. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2006). Prevención del cáncer del cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 49 Supl 2:5-62.
23. Le Lous M, Lecointre L, Canlorbe G, Baldauf J-J, Uzan C, Lavoué V, et.al. (2020), Tratamiento de las neoplasias intraepiteliales escamosas y glandulares del cuello uterino. *EMC Ginecología-Obstetricia.* Vol 56, Issue 4. Octubre. 1-23. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(20\)44315-2](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(20)44315-2)
24. Mutumbo A, Simoens C, Tozin R, Bogers J, Van Geertruyden. Et al. (2019). Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. 8:132. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1050-4>.
25. Desravines N, Miele K, Carlson R, Chibwasha C. Chibwasha C. (2020). Topical therapies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2–3: A narrative review. *Gynecologic Oncology Reports.* Jul 2; 33:100608. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.gore.2020.100608>
26. Gokmen A, Kiran G, Kocyigit A, Uckardes N, Metin E. (2022). DeflaGyn® has cytotoxic, genotoxic and apoptotic effects on human adenocancer cells: an in vitro study. *International Journal of Gynecological cancer.* Vol 32, Issue Suppl 2. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2022-ESGO.20>
27. Major A, Vladimír Dvořák, Jana Schwarzová, Aleš Skřivánek, Tomáš Malík. (2020). Efficacy and safety of an adsorbent and anti-oxidative vaginal gel on CIN1 and 2, on high-risk HPV, and on p16/Ki-67: a randomized controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05816-8>

28. Huber J, Pötsch B, Gantschacher M, Templ, M. (2016). Routine Treatment of Cervical Cytological Cell Changes. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Oct;76(10):1086-1091. doi: 10.1055/s-0042-105286.

29. Juárez-González K, Paredes-Cervantes V, Martínez-Salazar M, Gordillo-Rodríguez S, Vera-Arzave C, Martínez-Meraz M, et.al. Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, (2021). 58(3), 243-249. doi: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M20000027>

ANEXOS

ANEXO A. FORMULARIO DE REPORTE DE COLPOSCOPIA:

Nombre: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX Edad: xx
Fecha y Hora: XXXXXX

FN: XXXXXXXXXXXX

DIAGNOSTICO INICIAL:

AHF: _____ APP:

Toxicomanías:

AGO: IVSA _____ Gestas _____ FUM _____; MPF; _____.

EF

Básica:

IMPRESIÓN DIAGNOSTICA: _____

SCORE DE SWEDE: _____

Plan: _____

PRONOSTICO: Reservado a evolución.



Natural



Hinselmann



Filtro Verde



Schiller

ANEXO B. CALENDARIO DE VISITAS

Calendarización de eventos a realizar durante protocolo de estudio			
Nombre de Visita	Fecha a partir de selección	Procedimientos a realizar durante visita de pacientes con producto de investigación	Procedimientos a realizar durante visita de pacientes sin producto de investigación
V1 (Selección)	Día 1	Ofrecemos a paciente opción de tratamiento de acuerdo a criterios de selección y exclusión, se procede a revisión de citología criterio de inclusión y se procede a colposcopia y toma de imágenes muestra, se entrega primer mes de tratamiento	Ofrecemos a paciente opción de seguimiento trimensual de acuerdo a criterios de selección y exclusión, se procede a revisión de citología criterio de inclusión y se procede a colposcopia y toma de imágenes muestra
V2 (entrega de fármaco)	1er mes	Se entrega fármaco para segundo mes y se realiza encuesta de satisfacción, análisis de correcta aplicación del producto de investigación	NA
V3 (entrega de fármaco)	2do mes	Se entrega fármaco para tercer mes y se realiza encuesta de satisfacción, análisis de correcta aplicación del producto de investigación	NA
V4	3er mes	Se realiza encuesta de satisfacción, análisis de correcta aplicación del producto de investigación, se procede a toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra	Se realiza toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra
Análisis Interino	5to mes	Se realiza revisión comparativa de resultados de citología y se anexan a matriz de datos, no se realiza visita presencial	Se realiza revisión comparativa de resultados de citología y se anexan a matriz de datos, no se realiza visita presencial
V5	6to mes	Se realiza encuesta de satisfacción, análisis de correcta aplicación del producto de investigación, se procede a toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra	Se realiza toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra
Análisis preliminar	8vo mes	Se realiza revisión comparativa de resultados de citología y se anexan a matriz de datos, no se realiza visita presencial, se obtienen datos base para publicación de tesis	Se realiza revisión comparativa de resultados de citología y se anexan a matriz de datos, no se realiza visita presencial, se obtienen datos base para publicación de tesis
V6	9no mes	Se realiza encuesta de satisfacción, análisis de correcta aplicación del producto de investigación, se procede a toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra	NA
V7	12vo mes	Se realiza encuesta de satisfacción, análisis de correcta aplicación del producto de investigación, se procede a toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra	Se realiza toma de citología y colposcopia con toma de imágenes muestra
Análisis de datos final	13vo mes	Análisis final de datos a un año de evaluación, comparación de datos de ambos grupos de estudio	Análisis final de datos a un año de evaluación, comparación de datos de ambos grupos de estudio

ANEXO C. CONSENTIMIENTO INFORMADO

“CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ENSAYO CLÍNICO

Título del estudio:

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LOS EFECTOS A CORTO Y MEDIANO PLAZO DEL FÁRMACO DIÓXIDO DE SILICIO (SiO₂)+ SELENITA DE SODIO+ ACIDO CÍTRICO (DEFLAGYN ®) EN LA REMISIÓN Y REEPITELIZACIÓN EN INFECCIONES VPH ASOCIADAS A NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL GRADO I (NIC I), CÉLULAS ESCAMOSAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO (ASCUS) Y CÉLULAS GLANDULARES ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INCIERTO (AGUS)

Nombre del Investigador Principal: **Dra. Laura Elizabeth Hernández Lomas**

Nombre del Responsable-Supervisor General Co-Investigador: **Dr. Omar Oswaldo Camarillo Contreras**

Nombre del Patrocinante: **Laboratorios Corne S.A. de C.V.**

Sitio donde se realizará el estudio: **Hospital de la Mujer Aguascalientes**

Hoja de información:

Le estamos pidiendo que participe de un estudio de investigación porque presenta una de las siguientes: **Neoplasia Intraepitelial Cervical grado I (NIC I), Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASCUS) o Células Glandulares Atípicas de Significado Incierto (AGUS).**

Este tipo de estudios se realiza para poder saber más sobre su enfermedad y así poder encontrar mejores tratamientos para personas con displasias cervicales. Su participación es completamente voluntaria; si no desea hacerlo su médico continuará con su atención habitual y su negativa no le traerá ningún inconveniente. Lea toda la información que se le ofrece en este documento y haga todas las preguntas que necesite al investigador que se lo está explicando, antes de tomar una decisión. También lo alentamos a consultarlo con su familia, amigos y médicos de cabecera. La Dra. Laura Elizabeth Hernández Lomas y el Dr. Omar Oswaldo Camarillo Contreras serán quienes dirijan el estudio y **Laboratorios Corne S.A. de C.V.** será quien lo financie.

Este es un estudio sin fines de lucro, tanto los investigadores como El Hospital de la Mujer no reciben ninguna clase de remuneración por llevar adelante esta investigación.

ESTE ES UN TRATAMIENTO APROBADO POR LA EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY), BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (INSTITUTO FEDERAL DE MEDICAMENTOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS DE LA REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA) Y COFEPRIS (COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS), ES UN MEDICAMENTO QUE SE ENCUENTRA YA DISPONIBLE EN ANAQUELES DE SU FARMACIA DE PREFERENCIA,

NO SE TRATA DE UN FÁRMACO EXPERIMENTAL O ESTUDIO EXPERIMENTAL DE FARMACIA

1) ¿Por qué se realiza este estudio? El propósito de esta investigación es comparar los resultados del uso del medicamento contra la capacidad natural del cuerpo para combatir esta enfermedad, así mismo obtener datos estadísticos de la población mexicana candidata al uso de este medicamento

2) ¿Cuántas personas participarán y de dónde se las seleccionará? Se piensa incluir en el estudio alrededor de 20 personas de la institución Hospital de la Mujer Aguascalientes.

3) ¿Qué se sabe de esta droga/este estudio/este aparato? Este fármaco (**Deflagyn®**) ya aprobado por las instancias regulatorias de farmacéutica, EMA en la unión europea, BfArM en Alemania y COFEPRIS en México, distribuido en nuestro país por la farmacéutica **Laboratorios Corne S.A. de C.V.**, es un fármaco indicado para aumentar la velocidad y tasa de recuperación, clearance y re-epitelización en lesiones cervicales asociadas a VPH y las no asociadas a este. Observando hasta un 84% de mejoría y remisión de la lesión de bajo grado en comparación con pacientes bajo supervisión general de acuerdo a lineamientos estandarizados.

4) ¿Qué debo hacer si acepto participar? Si Ud. acepta participar en el estudio

- Firmar este Consentimiento Informado.
- Responder preguntas sobre sus antecedentes médicos.
- Un examen físico: se le tomará la presión arterial, peso, frecuencia cardiaca y talla
- Citología y colposcopia trimensual

Si es incorporado al estudio, Ud. deberá cumplir con las siguientes indicaciones:

- Aplicar el medicamento de estudio de manera diaria por 3 meses
- Acudir a sus citas trimestrales por un periodo de un año después de haber terminado el medicamento
- Aceptar la realización de citología/ colposcopia en cada una de estas visitas, así como el registro fotográfico de las imágenes de la segunda.
- La aplicación del medicamento se explica de forma completa en panfleto sin embargo de manera simplificada es la aplicación mediante jeringa aplicadora por vía vaginal de la suspensión de Deflagyn®

5) ¿Cuánto tiempo deberé permanecer en el estudio? Está previsto que su participación dure 15 meses. Con un probable contacto único sin visita al año y 3 años.

6) ¿Qué harán con mis muestras biológicas (citología)? Estas se analizarán en un laboratorio designado por el patrocinador o secretaria de salud para su estudio e interpretación

¿Cuánto tiempo las almacenarán? Se mantendrán en uso únicamente hasta el tiempo de interpretación y en resguardo de acuerdo a la normativa vigente únicamente para corroboración de datos

¿Qué harán con ellas luego de finalizado el estudio? Estas serán desechadas.

6) ¿Todos los participantes recibiremos la misma droga/utilizaremos el mismo aparato en estudio? Este estudio incluye 2 grupos de participantes: Grupo 1: recibirá Deflagyn®150ml para aplicación diaria por 3 meses cada caja con 28 aplicadores, este grupo constara de 10 participantes, Grupo 2: se mantendrá únicamente bajo vigilancia citológica colposcopia sin uso de medicamento, contara con 10 participantes y será el grupo control. Tanto Ud. como el investigador sabrán a qué grupo fue asignado, en este caso usted será asignada al medicamento en vigilancia.

7) ¿Qué otras opciones tengo para tratar mi enfermedad, si decido no participar en este estudio de investigación? Su enfermedad puede ser tratada con: vigilancia sistemática y en caso de progresión tratamiento quirúrgico como LEEP, exéresis e histerectomía. Las posibilidades de curación/mejoría/eventos adversos/ con estos tratamientos son de un 25 a un 80% de acuerdo al grado de progresión de lesión, sin embargo con un tiempo diagnostico superior a 2 años en promedio. Por favor, discuta estas alternativas con el médico del estudio y con su médico de cabecera. Recuerde que esta NO es una droga en investigación, está aprobada para su uso en esta enfermedad sin embargo no es la indicación estándar. Esperamos que este disminuya los tiempos diagnósticos y aumente la tasa de recuperación de esta enfermedad.

8) ¿Qué riesgos tendré si participo del estudio?

8.a) Riesgos relacionados con la droga en estudio. Estudios anteriores con el medicamento en investigación no han mostrado efectos adversos.

8.b) Riesgos relacionados con los procedimientos del estudio.

Colposcopia/ citología: escoriaciones o abrasiones cervicales, no se han observado otros efectos adversos.

8.c) Riesgos para el embrión, feto o lactante (Para estudios que incluyan voluntarios en edad fértil o en período de lactancia) Participante mujer: Si está embarazada o en período de lactancia no puede participar de este estudio. Tampoco puede participar del estudio si tiene la intención de quedar embarazada durante la investigación. La abstinencia de la actividad sexual es el único método certero para no quedar embarazada. Si usted decide mantener relaciones sexuales debe consultar con el médico del estudio acerca de la efectividad y accesibilidad al método de planificación familiar por usted elegido. En el caso de ser mujer y quedara embarazada durante el estudio será retirada del mismo en forma inmediata. Se le realizará una prueba de embarazo en sangre antes de decidir su ingreso al estudio (y luego de la firma del Consentimiento Informado) y, si Ud. es sexualmente activa, se le harán pruebas de embarazo (en sangre u orina) en forma periódica.

9) ¿Tendré beneficios por participar? El costo del medicamento y de los estudios de seguimiento serán costeados en su totalidad por la farmacéutica, este medicamento ya

autorizado por COFEPRIS tiene un costo promedio de \$2500 pesos el mes en su farmacia de preferencia.

10) ¿Me darán información sobre los resultados del estudio, luego de su finalización? Sí, se entregarán reportes trimestrales de sus hallazgos en citología y colposcopia.

11) ¿Qué gastos tendré si participo del estudio? Ud. no tendrá gasto alguno. El medicamento en estudio le será dado gratuitamente, así como todos los exámenes médicos que estén relacionados con el estudio. No se cubrirán estudios ni medicamentos que no estén relacionados con el estudio.

12) ¿Puedo dejar de participar en cualquier momento, aún luego de haber aceptado? Usted es libre de retirar su consentimiento para participar en la investigación en cualquier momento sin que esto lo perjudique en su atención médica posterior; simplemente deberá notificar al investigador de su decisión

13) ¿Puedo ser retirado del estudio aún si yo no quisiera? El investigador, el patrocinador, el comité de ética, llamado Comité Institucional de Evaluación (CIE) y las autoridades regulatorias nacionales o internacionales que supervisan el estudio pueden decidir retirarlo si consideran que es lo mejor para usted.

14) ¿Me pagarán por participar? No se le pagará por su participación en este estudio.

15) ¿Me informarán si hay novedades a lo largo del estudio que pudieran hacer que decida dejar de participar? Si durante el estudio hay información nueva que pueda ser lo suficientemente importante como para que Ud. pueda querer dejar de participar se le hará saber lo antes posible.

16) ¿Cómo mantendrán la confidencialidad de mis datos personales? ¿Cómo harán para que mi identidad no sea conocida? Los datos que lo identifiquen serán tratados en forma confidencial como lo exige la Ley. Salvo para quienes estén autorizados a acceder a sus datos personales, Ud. no podrá ser identificado y para ello se le asignará un código compuesto por el número de expediente de la unidad. En caso de que los resultados de este estudio sean publicados en revistas médicas o presentados en congresos médicos, su identidad no será revelada. El titular de los datos personales (o sea usted) tiene la facultad de ejercer el derecho de acceso a los mismos en forma gratuita a intervalos no inferiores a seis meses, salvo que se acredite un interés legítimo al efecto. 16) ¿Quiénes tendrán acceso a mis datos personales? Como parte del estudio, el Investigador Principal y todo el equipo de investigación tendrán acceso a los resultados de sus estudios, como las pruebas de patología e imágenes de colposcopia, así como expediente clínico virtual y físico. También pueden ser revisados por las agencias regulatorias nacionales y estatales (como COFEPRIS e ISSEA) e internacionales (EMA, BfArM entre otras como ejemplo), el Comité de Bioética de la institución, así como los comités de grado y posgrado y titulación de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. "

Consentimiento Informado (Hoja de firmas):

He recibido una explicación satisfactoria sobre el procedimiento del estudio, su finalidad, riesgos, beneficios y alternativas. He quedado satisfecho/a con la información recibida, la he comprendido, se me han respondido todas mis dudas y comprendo que mi participación es voluntaria. Presto mi consentimiento para el procedimiento propuesto y conozco mi derecho a retirarlo cuando lo desee, con la única obligación de informar mi decisión al médico responsable del estudio.

Fecha:

Firma, nombre y fecha

Firma, nombre del representante legal y fecha. (Cuando se requiera)

Firma, nombre del IP y responsable de estudio
