

Artículo original

Genotipificación del Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo en pacientes con Neoplasia Intraepitelial Vaginal

Fanny Barriga Araujo**, José Luis López Velázquez*, Oscar Augusto Trejo Solorzano*, Esperanza Tamariz Herrera****, Fernando de la Torre Rendon***, Luz Danae Mendoza Larios**, Concepción Amador Perez**.

*Médico gineco-obstetra, adscrito a Colposcopia. **Médico gineco-obstetra, Curso de Alta Especialidad en Patología del Tracto Genital y Colposcopia, ***Jefe de Patología Quirúrgica, ****Jefe del Servicio de Citología.

Clinica de Colposcopia del H.R. "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE de la Ciudad de México.

Correspondencia: Dra. Concepción Amador Pérez. cona45@hotmail.com; castarojasmar@yahoo.com.mx.

Av. Universidad 1321. Colonia la Florida. Delegación Villa Álvaro Obregón. CP. 01030 México D.F. Teléfono: 53222354

Nivel de evidencia II3

RESUMEN

Antecedentes: La neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) constituye del 1 - 4% del total de las afecciones malignas ginecológicas asociada al virus del papiloma humano de alto riesgo en el 74.3%.

Objetivo: Determinar la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo en pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal mediante pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa, PCR).

Material y método: Se realizó un estudio prospectivo y transversal realizado en pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal corroborada histológicamente del servicio de colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. En cada una se buscaron los principales factores de riesgo, se tomó una muestra con brocha cervical y se efectuó una colposcopia. Los datos finales fueron analizados y graficados mediante el programa SPSS versión 20.

Resultados: La incidencia acumulada de neoplasia intraepitelial vaginal fue de 0.32% con una prevalencia de 31.6%. La edad promedio fue de 50.31 años $\pm$ 11; de las cuales, 22 (56.41 %) tuvieron VAIN 1, 14 (35.89%) VAIN 2 y 3 (7.69%) VAIN 3. Las lesiones fueron localizadas en 16 (41.0%) en el 1/3 superior de la vagina, en 1 (2.6%) en el 1/3 medio de la vagina, en 1(2.6%) en el 1/3 inferior de la vagina, en 13(33.33%) en la cúpula y en 8(20.51%) multifocal. El VPH de alto riesgo fue positivo en el 69.23% siendo el subtipo 16 detectado en 8 (20.51%), el 18 en 2(5.12%), el 16 y 18 en 1(2.56%) y el pool a 12 en 16(41.02%).

Conclusiones: la neoplasia intraepitelial vaginal es una lesión con una incidencia de 0.32% que se asocia a virus del papiloma humano de alto riesgo y poder oncológico en el 69.23%.

Palabras clave: neoplasia intraepitelial vaginal, virus del papiloma, prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

ABSTRACT

Background: Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) is the 1-4% of all gynecological malignancies associated with human papillomavirus high risk in 74.3%.

Objective: To determine the prevalence of infection with human papillomavirus high-risk patients with vaginal intraepithelial neoplasia by molecular evidence (chain reaction polymerase PCR).

Material and Methods: We performed a prospective cross-sectional study in patients with histologically confirmed vaginal intraepithelial neoplasia colposcopy service Regional Hospital Adolfo Lopez Mateos, ISSSTE. Sought in each major risk factors, were sampled cervical brush and colposcopy was performed. The final data were analyzed and plotted using SPSS version 20.

Results: The cumulative incidence of vaginal intraepithelial neoplasia was 0.32% with a prevalence of 31.6%. The promised age was 50.31 ± 11 years, of which 22 (56.41%) had VAIN 1, 14 (35.89%) VAIN 2 and 3 (7.69%) VAIN 3. The lesions were found in 16 (41.0%) in the upper 1/3 of the vagina, in 1 (2.6%) in the 1/3 through the vagina, in 1 (2.6%) in the lower 1/3 of the vagina in 13 (33.33%) in the dome and in 8 (20.51%) multifocal. The high-risk HPV was positive in 69.23% being HPV 16 detected in 8 (20.51%), 18 to 2 (5.12%), 16 and 18 in 1 (2.56%) and the pool to 12 in 16 (41.02%).

Conclusions: Vaginal intraepithelial neoplasia is a lesion with an incidence of 0.32% which is associated with human papillomavirus high risk and to cancer in 69.23%.

Keywords: vaginal intraepithelial neoplasia, papilloma virus, reaction test polymerase chain.

INTRODUCCION

La neoplasia intraepitelial vaginal (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN) fue descrita por primera vez por Graham and Meigs en 1952. Es una lesión con potencial evolución hacia la invasividad constituyendo del 1 – 4% del total de afecciones malignas ginecológicas. Su incidencia es de 0.2 – 0.43 por 100 000 mujeres. Ocurre a cualquier edad, pero las tasas de mayor incidencia se observan en mujeres de 60 años con una edad promedio de 50 años ⁽¹⁾.

Su etiología se desconoce, sin embargo, se considera a la infección por el virus del papiloma humano (IVPH) como el principal inductor de estas lesiones encontrándose en el 74.3% en VAIN 1, en el 85.7% en VAIN 2 y en el 100 % en VAIN 3, siendo, los subtipos 16, 18 y 33 los más frecuentemente aislados. Se deberá tener principal consideración y buscarla de manera intencionada en todas aquellas pacientes con diagnóstico o antecedente de: neoplasia intraepitelial cervical (CIN), histerectomía total abdominal como tratamiento a CIN, patología maligna o benigna, radioterapia como tratamiento para cáncer cervicouterino, estado inmunológico inmunodeprimido, infección previa o concomitante de VPH en el tracto genital inferior y exposición a dietilestrol; ya que un gran porcentaje de estas pacientes se manifestaran asintomáticas ^(2,3,4,5).

Las lesiones sugestivas de VAIN se presentan como lesiones elevadas, exofíticas o nodulares, con vasos atípicos en punteado burdo o mosaico y ulceración, siendo estas localizadas en el 80-90 % en el 1/3 superior de la vagina y en el 10 - 20 % en el 1/3 medio e inferior. Cuando se manifiesta después de una histerectomía asociada con CIN, suele localizarse en la posición horaria de las 3 y las 9 ^(7,8,9).

Poca información existe sobre la historia natural de la VAIN, sin embargo, se cree que es semejante a la de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN). En un estudio limitado a 23 pacientes reportan que el 5 – 9 % progresaron a carcinoma vaginal invasor, el 13% tuvo persistencia de las lesiones y el 78% tuvo regresión de las mismas; números que se correlacionan con lo reportado en el resto de la literatura ⁽⁶⁾.

Actualmente se cuentan con pruebas diagnósticas que permiten identificar el DNA-VPH mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real con primers de la región L1 del VPH (Cobas 4800 de Roche Diagnostics Mannheim, Germany[®]), el cual detecta por separado los genotipos 16 y 18, además de otros 10 genotipos de alto riesgo (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) y dos de probablemente alto riesgo (66 Y 68) con una sensibilidad del 81.8%, una especificidad del

88.5%, un VPP del 75% y un VPN del 92%; con la ventaja de no tener reactividad cruzada con otros genotipos no carcinogénicos, la total automatización de la prueba, la inclusión de un número elevado de muestras y la posibilidad de utilizar viales primarios de citología líquida (Sure Path liquid-based Pap test® o Thin Prep Preserv Cyt Solution®) (10,11).

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo en pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y transversal en todas las pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial vaginal corroboradas histológicamente que acudieron al servicio de colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el periodo comprendido de julio del 2010 a octubre del 2012. Previa autorización de las pacientes se les realizó un interrogatorio directo en busca de los principales factores de riesgo; se tomó una muestra con brocha cervical de cúpula y paredes vaginales en las pacientes con antecedentes de histerectomía y de paredes vaginales y fondo de saco en las pacientes con útero y cérvix sano la cual fue depositada en el vial Sure Path liquid-based Pap test® o Thin Prep

Preserv Cyt Solution®, y procesada con el equipo Cobas 4800 de Roche Diagnostics Mannheim®, Germany. Finalmente se efectuó una colposcopia para determinar la presencia de lesiones, ubicación de las mismas y toma de biopsia para corroboración histológica y determinación del grado de displasia. Se realizó análisis estadístico por medio del programa SPSS versión 20 obteniendo medias de tendencia central para cada una de las variables analizadas.

RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de julio del 2010 al 31 de octubre del 2012 se realizaron en el servicio de Colposcopia del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE 12 240 estudios colposcópicos. De los estudios efectuados a 39(0.31%) pacientes se les diagnóstico histológicamente neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA) con una incidencia acumulada de 0.32% y una prevalencia de 31.6%.

La edad promedio de las pacientes con NIVA fue de 50.31 años $\pm$ 11.7 con un rango de edad de 24 años como mínima y de 82 años como máxima (VER CUADRO 1) ; de las cuales, 22 (56.41 %) pacientes tuvieron NIVA 1, 14 (35.89%) pacientes NIVA 2 y 3 (7.69%) pacientes NIVA 3 (VER CUADRO 2).

CUADRO 1. Edad de distribución de la neoplasia intraepitelial vaginal.

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	39	58	24	82	50.31	11.721

FUENTE. Servicio de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

CUADRO 2. Frecuencia de la neoplasia intraepitelial vaginal por grados.

GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VAIN I	22	56.41
VAIN II	14	35.89
VAIN III	3	7.69
TOTAL	39	100

FUENTE. Servicio de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. ISSSTE.

Las lesiones de NIVA fueron localizadas en 16 (41.0%) casos en el 1/3 superior de la vagina, en 1 (2.6%) casos en el 1/3 medio de la vagina, en 1 (2.6%) pacientes en el 1/3 inferior de la vagina, en 13 (33.33%) casos en la cúpula y en 8 (20.51%) casos de manera multifocal (VER CUADRO 3, FIGURA 1).

Los factores de riesgo encontrados en las pacientes con VAIN son : antecedente de histerectomía por algún grado de neoplasia intraepitelial cervical en 6 (15.38%) pacientes, antecedente de histerectomía por patología benigna en 9 (23.07%) pacientes, antecedente de histerectomía por patología maligna (cáncer cervicouterino, cáncer de endometrio) en 5 (12.82%) pacientes, antecedente de neoplasia intraepitelial cervical en 19 (48.71%) pacientes, antecedente de neoplasia intraepitelial vulvar en

3 (7.69%) pacientes, antecedente de infección por el virus del papiloma humano en 17 (43.58%) pacientes, antecedente de radioterapia como adyuvante en el tratamiento de cáncer cervicouterino en 4 (10.25%) pacientes, estado inmunológico deficiente secundario a enfermedad sistémica o farmacológico en 11 (28.20%) pacientes , y sin ningún antecedente de importancia en 5 (12.82%) pacientes (VER CUADRO 4).

De las citologías tomadas a pacientes con NIVA, 11 (28.20%) fueron reportadas negativas, 12 (30.76%) con neoplasia intraepitelial grado I, 1 (2.56%) con neoplasia intraepitelial grado II, 6 (15.38%) con neoplasia intraepitelial grado III, 8 (20.51%) con ASCUS, 1 (2.56%) con AGUS (VER CUADRO 4).

CUADRO 3. Localización de la neoplasia intraepitelial vaginal.

LOCALIZACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1/3 SUPERIOR	16	41.0
1/3 MEDIO	1	2.6
1/3 INFERIOR	1	2.6
CUPULA	13	33.33
MULTIFOCAL	8	20.5
TOTAL	39	100

FUENTE. Servicio de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

La identificación del virus del papiloma humano (VPH) mediante pruebas moleculares (reacción en

cadena de la polimerasa, PCR) en las pacientes con NIVA fue positiva en 27 (69.23%) casos y negativa en 12 (30.76%) casos (VER CUADRO 4). De los casos positivos 15 (38.46%) presentaban NIVA

grado I, 10(25.64%) NIVA grado II y 2(5.12%) NIVA grado III; siendo el subtipo 16 detectado en

8 (20.51%) pacientes, el 18 en 2(5.12%) pacientes, el 16 y 18 en 1(2.56%) pacientes y el pool a 12 en 16(41.02%) pacientes (VER CUADRO 5).

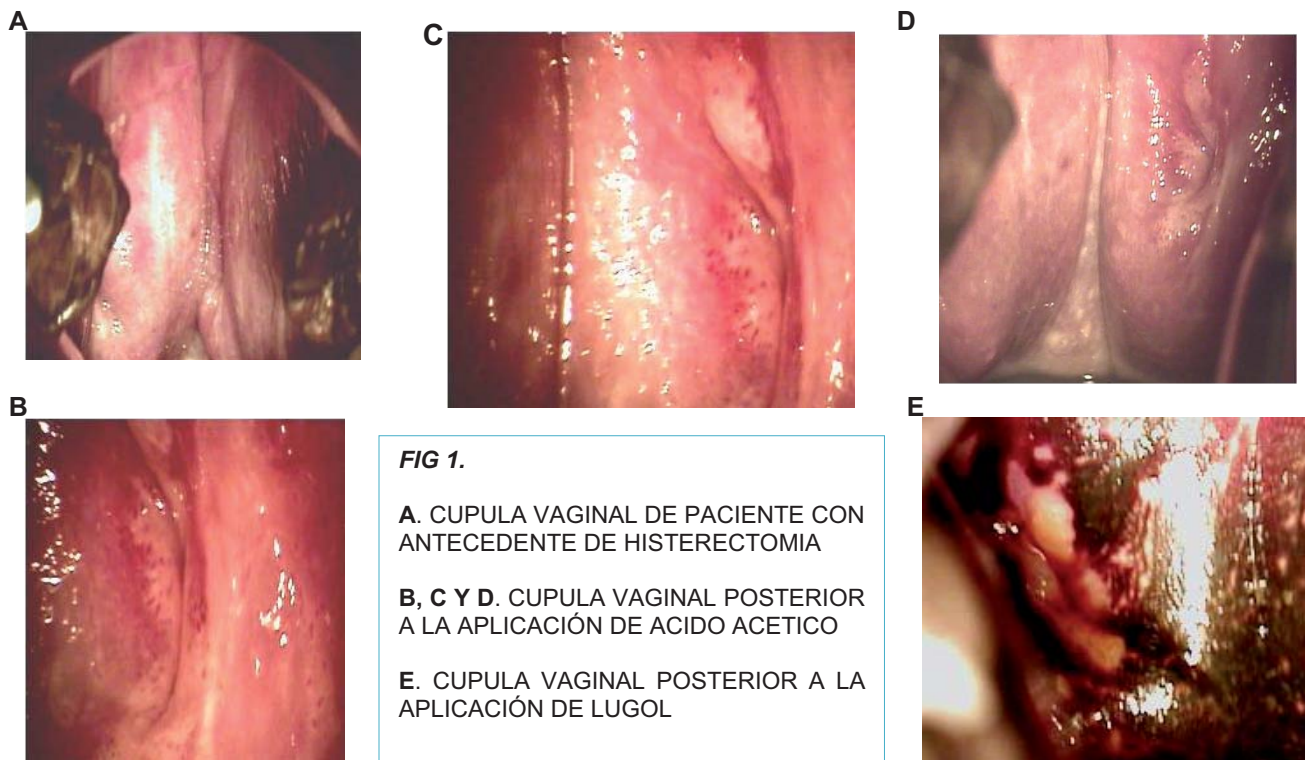


Figura 1. Localización y características colposcópicas de neoplasia intraepitelial vaginal.

FUENTE. Servicio de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

Se determinó la asociación entre el grado de NIVA con los factores de riesgo y el subtipo de VPH. Las pacientes con NIVA grado I tienen como principales factores de riesgo el antecedente de neoplasia intraepitelial cervical en el 50 %, el antecedente de IVPH en el 40.90%, y estado inmunológico deprimido en el 31.81%, siendo positivos al pool de DNA-VPH en el 45.45%. Las pacientes con NIVA grado II o III los factores de riesgo encontrados fueron el antecedente de displasia intraepitelial cervical 47.05%, el antecedente de IVPH en el 47.05%, sin

predominio en ninguno de los otros factores (inmunodeficiencia, antecedente de histerectomía por patología benigna o neoplasia cervical, antecedente de radioterapia como adyuvante en el tratamiento de cáncer cervicouterino o neoplasia intraepitelial vulvar), los cuales se encuentran entre el 5.88% y el 23.52%, comenzando a ser factor importante el antecedente de histerectomía por patología neoplásica en el 23.52%, sin predominio en ningún subtipo de VPH.

CUADRO 4. Factores de riesgo para neoplasia intraepitelial vaginal.

FACTOR DE RIESGO	PACIENTES CON NIVA n=39	
	Fc	PORCENTAJE
ANTECEDENTES		
DE HTA POR NIC	6	15.38
DE HTA POR PATOLOGIA BENIGNA	9	23.07
DE HTA POR PATOLOGIA MALIGNA	5	12.82
DE NIC	19	48.71
DE VIN	3	7.69
DE IVPH	17	43.58
DE RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE CaCu	4	10.25
ESTADO INMUNOLOGICO DEPRIMIDO	11	28.20
REPORTE DE PCR		
NEGATIVO	12	30.76
TIPO 16	8	20.51
TIPO 18	2	5.12
TIPO 16 Y 18	1	2.56
POOL	16	44.44
REPORTE DE CITOLOGIA		
NEGATIVO	11	28.20
NIC I	12	30.76
NIC II	1	2.56
NIC III	6	15.38
ASCUS	8	20.51
AGUS	1	2.56

FUENTE. Servicio de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

CUADRO 5. Factores de riesgo para neoplasia intraepitelial vaginal por grados.

FACTOR DE RIESGO	GRADO I	GRADO II	GRADO III
	Fc (%) n=22(56.41)	Fc (%) n=14(35.89)	Fc (%) n=3(7.69)
ANTECEDENTES			
DE HTA POR NIC	2(9.09)	3(21.42)	1(33.33)
DE HTA POR PATOLOGIA BENIGNA	7(31.81)	2(14.28)	0(0.00)
DE HTA POR PATOLOGIA MALIGNA	1(4.54)	2(14.28)	2(66.66)
DE NIC	11(50.00)	6(42.85)	2(66.66)
DE VIN	2(9.09)	1(7.14)	0(0.00)
DE IVPH	9(40.90)	6(42.85)	2(66.66)
DE RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE CaCu	1(4.54)	2(14.28)	1(33.33)
ESTADO INMUNOLOGICO DEPRIMIDO	7(31.81)	3(21.42)	1(33.33)
REPORTE DE CITOLOGIA			
NEGATIVO	8 (20.51)	3(7.69)	0(0)
NIC I	8 (20.51)	2(5.12)	2(5.12)
NIC II	0 (0)	1(2.56)	0(0)
NIC III	2 (5.12)	3(7.69)	1(2.56)
ASCUS	3 (7.69)	5(12.82)	0(0)
AGUS	1(2.56%)	0(0)	0(0)
REPORTE DE PCR			
NEGATIVO	7(17.94)	4(10.25)	1(2.56)
SUBTIPO 16	3(13.63)	4(28.57)	1(33.33)
SUBTIPO 18	2(9.09)	0(0.00)	0(0.00)
SUBTIPO 16 Y 18	0(0.00)	1(7.14)	0(0.00)
POSITIVO A POOL	10(45.45)	5(35.71)	1(33.33)

FUENTE. Servicio de Colposcopia del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

DISCUSIÓN

La neoplasia intraepitelial vaginal (vaginal intraepithelial neoplasia, VAIN) fue descrita por primera vez por Graham and Meigs en 1952. Es una lesión con potencial evolución hacia la invasividad constituyendo del 1 – 4% del total de afecciones malignas ginecológicas en mujeres de 50 años⁽¹⁾. En el presente estudio la incidencia acumulada de VAIN fue de 0.32% con una prevalencia de 31.6% en mujeres con edad promedio de 50.31 años $\pm$ 11.7 con un rango de edad de 24 años como mínima y de 82 años como máxima; de las cuales, 22 (56.41 %) pacientes tuvieron NIVA 1, 14 (35.89%) pacientes NIVA 2 y 3 (7.69%) pacientes NIVA 3. Observando que el NIVA II se presenta en un mayor porcentaje (30.75%) a partir de los 46 años y hasta los 75 e igualmente el NIVA III de 46 a 65 años en un (7.68%) que son las lesiones que tienen un mayor porcentaje de progresión, mientras que el NIVA I se presenta en pacientes menores de 35 años a 45 años en un porcentaje de (25.63%); por lo que es importante que también a las pacientes de 65 años o más se les realice citología y vaginoscopia dirigida, especialmente las que presentan factores de riesgo ya que se pueden pasar desapercibidas muchas de estas lesiones hasta en un 41% en etapa II y III.

Las lesiones sugestivas de VAIN se presentan como lesiones elevadas, exofíticas o nodulares, con vasos atípicos en punteado burdo o mosaico y ulceración^(7,8,9). Un hallazgo colposcópico muchas veces es solamente un discreto efecto acetopositivo de bordes indefinidos difícil de localizar que se visualiza mucho mejor a la aplicación del yodo sobre todo después de haber estrogenizado el epitelio mínimo por un mes con aplicaciones vaginales de 1.6 gramos diariamente, aunque el mayor efecto lo logramos a los dos meses. En nuestras pacientes, las lesiones fueron localizadas en 16 (41.0%) casos en el 1/3 superior de la vagina, en 1 (2.6%) casos en el 1/3 medio de la vagina, en 1 (2.6%) pacientes en el 1/3 inferior de la vagina, en 13 (33.33%) casos en la cúpula y en 8 (20.51%) casos de manera multifocal, por lo

que la exploración debe ser muy minuciosa separando los pliegues vaginales para ver íntegramente el epitelio y sobre todo visualizar el fondo de los ángulos de la cúpula ya que en esos sitios se pueden presentar lesiones milimétricas; igualmente que las paredes anteriores y posteriores de vagina que quedan ocultas con las valvas del espejo cervical.

Su etiología se desconoce, sin embargo, se considera a la infección por el virus del papiloma humano (IVPH) como el principal inductor de estas lesiones^(2,3,4,5). Actualmente se cuentan con pruebas diagnósticas que permiten identificar el DNA-VPV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real con primers de la región L1 del VPH (Cobas 4800 de Roche Diagnostics Mannheim, Germany), el cual detecta por separado los genotipos 16 y 18, además de otros 10 genotipos de alto riesgo (31,33,35,39,45,51,52,56,58,59) y dos de probablemente alto riesgo (66 Y 68) con una sensibilidad del 81.8%, una especificidad del 88.5%, un VPP del 75% y un VPN del 92%; con la ventaja de no tener reactividad cruzada con otros genotipos no carcinogénicos^(10,11).

Por lo anterior, en nuestro estudio la identificación del VPH se realizó mediante PCR en tiempo real encontrándose positiva en 27(69.23%) casos y negativa en 12(30.76%) casos desconociendo si realmente no presentaban infección viral de otro genotipo ya que la pcr utilizada no los detecta. De los casos positivos 15(38.46%) presentaban NIVA grado I, 10(25.64%) NIVA grado II y 2(5.12%) NIVA grado III; siendo el subtipos 16 detectado en 8(20.51%) pacientes, el 18 en 2(5.12%) pacientes, el 16 y 18 en 1(2.56%) pacientes y el pool a 12 en 16(41.02%) pacientes.

Poca información existe sobre la historia natural de la VAIN, sin embargo, se cree que es semejante a la de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN). En un estudio limitado a 23 pacientes reportan que el 5 – 9 % progresaron a carcinoma vaginal invasor,

el 13% tuvo persistencia de las lesiones y el 78% tuvo regresión de las mismas⁽⁶⁾; por lo tanto, se deberá tener principal consideración y buscarla de manera intencionada en todas aquellas pacientes con factores de riesgo^(2,3,4,5).

Los principales factores de riesgo encontrados en nuestra población fueron: antecedente de histerectomía por algún grado de neoplasia intraepitelial cervical en 6(15.38%), antecedente de histerectomía por patología benigna en 9(23.07%) desconociendo si estas pacientes presentaban infección subclínica por vph no diagnosticada, antecedente de histerectomía por patología maligna (cáncer cervicouterino-cáncer de endometrio) en 5(12.82%), antecedente de neoplasia intraepitelial cervical en 19(48.71%), antecedente de neoplasia intraepitelial vulvar en 3(7.69%), antecedente de infección por el virus del papiloma humano en 17(43.58%), antecedente de radioterapia como adyuvante en el tratamiento de cáncer cervicouterino en 4(10.25%) en estas pacientes incluso se han reportado NIVA 15 años después de del procedimiento y en nuestro hospital hasta 20 años, estado inmunológico deficiente secundario a enfermedad sistémica o farmacológico en 11(28.20%), citología alterada en pacientes con cuello sano o con antecedente de histerectomía en 28(71.80%) y sin ningún antecedente de importancia en 5(12.82%) pacientes .

Toma principal interés al asociar el grado de NIVA con los factores de riesgo y el subtipo de VPH lo cual denota que las pacientes con NIVA grado I tienen como principales factores de riesgo el antecedente de neoplasia intraepitelial cervical en el 50 %, antecedente de IVPH en el 40.90%, estado inmunológico deprimido en el 31.81%,

citología positiva en el 63.63% y positividad al DNA-VPH en el 68.18% (al pool en el 45.45%); mientras que las pacientes con NIVA grado II o III los factores de riesgo encontrados fueron el antecedente de displasia intraepitelial cervical en el 47.05%, antecedente de IVPH en el 47.05%, antecedente de histerectomía por patología neoplásica en el 23.52%, citología positiva en el 76.47% y positividad al DNA-VPH en el 70.58% (al pool en el 50% y al subtipo 16 en el 41.66%).

CONCLUSIONES

La neoplasia intraepitelial vaginal es una lesión rara con una incidencia acumulada de 0.32% y una prevalencia de 31.6% en la población de nuestro hospital, la cual se asocia a virus del papiloma humano de alto riesgo y poder oncológico en el 69.23 % , siendo el subtipos 16 detectado en el 29.62%, el 18 en el 27.40%, el 16 y 18 en el 3.70% y el pool a 12 en el 59.25%. La mayoría de las pacientes se manifiestan asintomáticas teniendo como principales factores de riesgo el antecedente de neoplasia cervical en el 48.71%, antecedente de infección por el virus del papiloma humano en el 43.58% y estado inmunológico deprimido en el 28.20%, estando el personal de salud obligado a buscarla la entidad de manera intencionada incluso a las pacientes mayores de 65 años y si a lo anterior se asocia una citología anormal en pacientes con cérvix normal o con antecedente de histerectomía independientemente de la causa se debe realizar una vaginoscopia con la finalidad de identificar, tratar y seguir a las pacientes con enfermedad preinvasora o invasora limitando sus secuelas a largo plazo, mejorando de esta manera el pronóstico y la calidad de vida de las pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vedat A., Murat M., Ahmet C., **Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia**, Cancer Therapy, Vol. 5, 2007, pp 19-28.
2. Townsend DE: **Intraepithelial neoplasia of the vagina**; In Coppleson M (ed): Gynecologic Oncology. Edinburgh, Churchill Livingstone, pp 493 – 499, 1992.
3. Nwabineli N.J., Monaghan J.J.: **Vaginal epithelial abnormality in patients with CIN: clinical and pathological features and management**, Br. J. Obstet. Gynaecol 98:25 – 29, 1991.
4. Di Saia PJ, Creasman WT (2002) **Clinical Gynecologic Oncology**. 6th ed. St Louis, Mo, Mosby.
5. Audet-Lapointe P., Body G., Vauclair R., Drouin P., Ayoub J.: **Vaginal intraepithelial neoplasia**, Gynecol ONcol 36: 232 – 239, 1990.
6. Aho M., MD, Vesterinen E., MD, Meyer B., Md, et al., **Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia**, Cancer, Vol. 68, pp195 – 197, 1991.
7. Apgar B., M.D, Brotzman G., MD., Spitzer M., MD, **Colposcopia: principios y práctica**, editorial McGraw-Hill, pp 341 - 362, 2003.
8. So K., Hong J., Ha J., et al., **The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia**, J Gynecol Oncol, Vol. 20, No. 4:232-237, December 2009.
9. Logani S., M.D., Lu F., M.D., Quint W., et al., **Low-Grade vulvar an vaginal intraepithelial neoplasia : correlation of histologic features with human papillomavirus DNA Detection and MIB-1 Immunostaining**, Modern Pathology, 16(8): 735 – 741, 2003.
10. Mateos M., Chacón J., Rodríguez M., et al., **Evaluación de un sistema de PCR a tiempo real (cobas 480) para la detección separada de los genotipos 16 y 18 y otros genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical**, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 29(6):411-414, 2011.
11. Gutiérrez R., **Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino**, Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior, Año III – Núm. 5: 16-24, octubre 2011.