



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA y OBSTETRICIA.
HOSPITAL ALEMAN NICARAGUENSE**

Tesis para optar al título de especialista en ginecología y obstetricia

“Manejo expectante versus crioterapia de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en pacientes atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense, enero 2017-diciembre-2019.”

AUTOR:

Dra. Egdelia María Moraga Marín.

Doctora en medicina y cirugía.

Médico residente de ginecología-obstetricia.

TUTOR CIENTIFICO Y METODOLOGICO

Dr. Herbert A. César Romero.

Doctor en medicina y cirugía.

Especialista en ginecología y obstetricia.

Managua, Nicaragua, febrero 2020.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, cohorte pareado retrospectivo. Se estudiaron a 100 mujeres atendidas en el servicio de ginecología en un período de dos años. Se realizó un análisis univariado de frecuencias y porcentajes, se valoró la significancia estadística con el valor de p. Comparando el manejo expectante versus crioterapia de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en pacientes atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período de enero 2017 a diciembre-2018

La edad promedio fue de 25 años, Las características sociodemográficas que predominaron fueron: las edades de 15 a 25 años, la procedencia urbana, secundaria incompleta, amas de casa, y el estado civil de soltera. Los principales antecedentes gineco-obstétricos que predominaron en las pacientes fueron. la IVSA menores de 18 años. La clamidia en ambos grupos fue el microorganismo más observado.

El tiempo transcurrido desde la última realización de PAP previo al diagnóstico fue de 2 años, 23% no se había realizado un PAP, el PAP anterior predominó las LIEBG (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) con un 63%. En los resultados de la Biopsia realizada a los pacientes, el 100% reporto Neoplasia intraepitelial I (NIC I).

Con respecto al seguimiento de los pacientes, a los 6 meses, se observó una persistencia del 11% en el PAP, sin datos de progresión. El 89% sufrieron una regresión de la lesión. A los 12 meses, se observó una persistencia del 3% en el PAP, con el 2% de pacientes tenían datos de progresión. Un 95% de lesiones sufrió regresión. El 87% de pacientes tuvo una colposcopia normal, un TAG 1 del 5% y un TAG 2 con un 8%, estas últimas pertenecían al grupo que recibió Crioterapia.

Los resultados observados en este estudio sugieren, al igual que ha ocurrido con otros autores, que el tratamiento ablativo no representa ventaja alguna sobre el expectante, por lo que se aceptaría la hipótesis alterna y se rechaza la nula, ya que no se observaron grandes diferentes entre el procedimiento y el tratamiento expectante.

ABREVIATURAS

ADN: Acido desoxirribonucleico,

ASCCP: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology

ASC-US: Epitelio escamoso de significado incierto

CaCu: Cáncer cérvico uterino

CAP: Colegio Americano de Patólogos (CAP)

HBCR: Hospital Bertha Calderón Roque

HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana

LIE-BG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

LIE-AG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

NIC: Neoplasia intraepitelial cervical

VPH: Virus del papiloma humano

TAG 1: Transformación atípica Grado 1

TAG 2: Transformación atípica Grado 2

Contenido

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	5
PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA	6
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	9
DISEÑO METODOLÓGICO	25
RESULTADOS	25
ANÁLISIS DE RESULTADOS	33
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
ANEXOS	43



INTRODUCCIÓN

Las lesiones pre – malignas del cuello uterino son los cambios del epitelio de la zona de transformación. Dichos cambios están usualmente asociados a infección por el virus del VPH, el tratamiento de los mismos resulta una de las principales estrategias de prevención secundaria de lo que es el cáncer cérvico uterino, lo que en países en vías de desarrollo resulta primordial en la prevención de cáncer cérvico-uterino^{1,2}

Las directrices de tratamiento en especial de lo que son las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado, que son las correspondientes a este estudio son realmente importantes debido al alto porcentaje del grupo poblacional. El objetivo del tratamiento es prevenir la posible progresión al cáncer y evitar el sobretratamiento, ya que las lesiones pueden retroceder espontáneamente y el tratamiento puede tener efectos mórbidos.^{1,2}

Merece la atención describir la tasa de cáncer cérvico uterino en Nicaragua, con una incidencia de 31.5%, ubicándose en el primer lugar, siendo en la mayoría de los casos son muertes evitables, ya que se conoce como principal factor la infección por virus de papiloma humano y su evolución natural ^{3, 4}

En conjunto, se considera que un 80-90% de las infecciones cervicales por VPH se resuelven espontáneamente y entre un 10-20% persisten, constituye la base para las directrices de tratamiento establecidas en nuestro país y para el análisis y seguimiento de las pacientes que están en dichos programas nacionales^{5, 6}

Los resultados de citología que reporten LIE BG en deben ser referidos al ginecólogo para que evalúe cada caso en particular y se le brinde la oportunidad de seguimiento con citología, por la historia natural autolimitada que tiene el VPH en la adolescencia, evitando de esta forma manejos agresivos que causen ansiedad y que además pueden afectar la fertilidad como es el caso de las estenosis cervicales producida por algunos tratamientos.^{5,6}



Este estudio permite evidenciar el manejo de la lesión de bajo grado y comparar los resultados del manejo expectante y el manejo con crioterapia en las pacientes con diagnóstico de neoplasia intraepitelial de bajo grado.



ANTECEDENTES

En la Columbia Británica, Canadá, Melnikow et al., realizaron una cohorte retrospectiva cuyo objetivo era determinar el riesgo de progresión a LIEAG luego de tratamientos ablativos (crioterapia, cono con asa/bisturí, láser), encontró que el riesgo global de cáncer cervicouterino era mayor en las pacientes que recibían algún tipo de tratamiento ablativo (37 casos de cáncer invasivo; IC 95%: 30,6-42,5) que en aquellas que eran manejadas de forma conservadora (6 casos de cáncer; IC 95%: 4,3-77). El tratamiento con el riesgo más elevado de progresión era la crioterapia (OR ajustado para cáncer invasivo: 2,98; IC 95%: 2,09-4,6).⁷

Luciani S, et al en Perú, evaluaron a mujeres entre 25-49 años con LIE-BG que fueron tratadas con crioterapia. A los 12 meses después del tratamiento con crioterapia, los participantes fueron evaluados para determinar su efectividad y se examinaron mediante inspección visual y prueba de Papanicolaou, encontrando que la efectividad de la crioterapia como tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial es buena, dando como resultado remisión de las lesiones leves y moderadas en un 92% y de las severas en un 70%.⁸

Chumworathayi B et al, evaluaron la depuración de la infección por VPH en mujeres mayores de 30 años con LIE-BG confirmado con biopsia, comparando un año después dos grupos de pacientes, un grupo que recibió crioterapia y otro grupo que se dio manejo expectante, y estos concluyeron que la crioterapia no mejora el aclaramiento en las LIEBG, al comparar el procedimiento con solo ofertar seguimiento observacional (diferencia de 0,6%; IC 95%: 15,8-14,6%, p = 0,94).⁹

J. Concepción, en Panamá, evaluó de forma retrospectiva los resultados de la Clínica de Colposcopia de la Maternidad del Hospital Santo Tomás, comparando las pacientes manejadas de forma expectante con aquellas manejadas mediante tratamientos ablativos. Después de evaluar 242 casos que cumplían los requisitos planteados en el protocolo, se pudo observar que no había diferencias



estadísticamente significativas entre ambos grupos, en cuanto a remisión, progresión o persistencia de las lesiones a los 6 meses y a los 12 meses.¹⁰

En Nicaragua, en el Hospital Bertha Calderón Roque (HBCR), Padilla G, en el año 2013, realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con el objetivo de determinar los resultados de la crioterapia en pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado neoplasia intraepitelial cervical I. Reportando lo siguiente: La mayoría de pacientes eran jóvenes 20-34 años, urbanas, con baja escolaridad, amas de casa y multípara. Los principales diagnósticos por Papanicolaou fueron: ASCUS (34%), NIC (27%) y VPH (11%). Se observó que al cuarto mes todos los resultados fueron negativos, al octavo mes hubo recurrencia en el 16%, pero al doceavo mes el sub registro fue de 75% solo al 25% de las pacientes se le realizó control de citología cervical encontrando resultados negativos.¹¹

Omier S, en el 2017 en el HBCR realiza un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, con el objetivo de identificar la persistencia de Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado en mujeres tratadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón en el año 2015. En los primeros 4 meses posteriores a la crioterapia, el 27.2% de las pacientes tuvieron una persistencia de la LIE-BG en su citología de control. Sin embargo, a los 8 meses siguientes este porcentaje disminuyó de forma discreta a un 20% y los 12 meses el porcentaje de persistencia fue de 17.5%. La persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado post crioterapia a los 4 meses fue 3 de cada 10 mujeres, a los 8 meses 2 de cada 10 mujeres y a los 12 meses fue casi de 1 de cada 10 mujeres.¹²

Considerando esta evidencia y para ampliar la información disponible, se decide investigar el riesgo de progresión a LIE-AG y cáncer cervicouterino de pacientes con diagnóstico de LIE-BG, comparando una cohorte manejada de forma expectante con otra que recibió tratamiento con crioterapia.



JUSTIFICACIÓN

En los países que tienen campañas de detección adecuadas con la toma del Papanicolaou, se ha observado una importante disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer cérvico uterino, atribuible a la detección de lesiones precursoras y pre invasoras, en las que el diagnóstico oportuno ofrece la posibilidad de tratamiento exitoso a un menor costo tanto social como para los servicios de salud.¹³

El elevado número de mujeres diagnosticadas de LIE-BG tras el cribado citológico constituyen una problemática no resuelta. Este estudio pretende observar el comportamiento clínico y evolutivo de las lesiones pre malignas de bajo grado, la heterogeneidad de este grupo respecto al verdadero riesgo de desarrollar un cáncer invasivo a menudo motiva que un subgrupo de estas pacientes se perjudique de los efectos desfavorables de un tratamiento innecesario o de una conducta expectante en pacientes cuyas lesiones progresarán pudiendo desarrollar un cáncer.

En términos generales este estudio pretende obtener información relacionada con el manejo de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (displasia leve, VPH) a través de la crioterapia y compararlo con el manejo expectante, dicha información puede ser utilizada para mejorar la atención de estas pacientes y dar respuesta a esta problemática tan frecuente en el País.



PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

A nivel mundial, está claramente establecido el manejo excisional de las lesiones intraepiteliales de alto grado; en cambio, existen dos tendencias en el manejo de la lesión intraepitelial de bajo grado: seguimiento sólo con observación y esperar la remisión de la lesión, lo cual está bien documentado versus el uso de tratamiento ablativo que algunos autores proponen. Con lo mencionado, se menciona la siguiente pregunta:

¿Cuál es la diferencia entre el manejo expectante versus crioterapia de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en pacientes atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense, enero 2017-diciembre-2019?



Preguntas de Investigación:

- ¿Qué características sociodemográficas tienen las pacientes de este estudio?
- ¿Cuáles son los antecedentes Gineco-obstétricos en las pacientes en estudio?
- ¿cuál es la regresión, persistencia y progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con manejo expectante versus crioterapia en las pacientes en estudio?



HIPOTESIS

- Alterna

Las pacientes con Lesiones Intraepiteliales escamosas de Bajo Grado (LIEBG) que recibieron un manejo expectante en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Alemán Nicaragüense tienen similar evolución que aquellas que fueron tratadas con crioterapia.

- Nula

Las pacientes con Lesiones Intraepiteliales escamosas de Bajo Grado (LIEBG) que recibieron un manejo expectante en el servicio de Ginecobstetricia del Hospital Alemán Nicaragüense tienen totalmente diferente evolución que aquellas que fueron tratadas con crioterapia.



OBJETIVOS

Objetivo General

Comparar el manejo expectante versus crioterapia de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en pacientes atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense en el período de enero 2017 a diciembre-2019

Objetivos Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de las pacientes en estudio.
2. Identificar los antecedentes Gineco-obstétricos en las pacientes en estudio.
3. Comparar la regresión, persistencia y progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con manejo expectante versus crioterapia en las pacientes en estudio.



MARCO TEÓRICO

las lesiones precursoras que anteceden al cáncer cérvico uterino que muestran las mismas alteraciones citológicas que el cáncer invasor, pero no involucran el estroma cervical. Las lesiones precursoras han sido denominadas con diferentes nomenclaturas, que incluyen los términos de displasias o neoplasias intraepiteliales cervicales, (NIC) o lesiones intraepiteliales cervicales (LIE). Todas con grados variables de gravedad, pero a mayor grado, la probabilidad de generar un carcinoma invasor es mayor.^{15, 16}

La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo es muy común, aunque se considera insuficiente para el desarrollo de todas las lesiones pre invasoras cervicales y vaginales. El conocimiento del papel del VPH en la génesis de la enfermedad ha permitido diseñar métodos de tamizaje más eficaces y crear vacunas que previenen la infección y de manera eventual el CaCu.¹⁶

La infección por el VPH es común en el ser humano, ya que el riesgo de contraerla a lo largo de la vida alcanza 75%. Considerando que los datos pueden variar de región en región, se estima que la población menor de 30 años de edad tiene una prevalencia de infección que alcanza 58.9%. Otras estimaciones señalan que alrededor de 291 millones de mujeres han tenido contacto con el virus alguna vez en su vida, lo que corresponde a una prevalencia de 10.4%, y ésta es aún mayor en menores de 25 años de edad (16.9%).¹⁶

Mientras tanto, en Latinoamérica se observa un segundo pico de alta prevalencia, alrededor de los 55 años. Tanto en Centroamérica como Sudamérica, entre las pacientes con lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG), 52.8% se deben a VPH tipo 16 y 9.4% a VPH tipo 18.¹⁵

Datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) refieren que medio millón de mujeres en el mundo son diagnosticadas al año con cáncer cervical producido por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y 740 fallecen al día, de las cuales 80 por ciento vive en países de bajos ingresos. Nicaragua disminuyó la incidencia del cáncer cérvico-uterino desde 2006 a la fecha, al pasar de 20 mil



por cada 10 mil mujeres en edad fértil a 14 mil. Las mujeres pasaron de tener una incidencia de 18.3 por ciento por cada 100,000 mujeres en 2014, a 14.3 por ciento por cada 100,000 mujeres en 2018. El 19, nuevo diario y libro. ^{3, 4,17}

El factor de riesgo más importante asociado con desarrollo de lesiones premalignas cervicales y cáncer cérvico uterino es la infección persistente por VPH y el genotipo viral; sin embargo, se han identificado otros factores que incrementan el riesgo para adquirir la infección o favorecen su persistencia y transformación a neoplasia. Los cofactores involucrados en la adquisición del VPH y la malignización son: ¹⁶

- Mujer en el grupo de 25 a 64 años.
- Inicio temprano de relaciones sexuales (antes de los 18 años)
- Antecedente de infección de transmisión sexual.
- Múltiples parejas sexuales (de ella o de su compañero)
- Uso de anticonceptivos orales.
- Tabaquismo
- Desnutrición.
- Deficiencia de antioxidantes
- Pacientes con inmunodeficiencias (especial énfasis en pacientes con VIH)
- Nunca haberse practicado el estudio citológico. ¹⁸

Los posibles cofactores que participan en la carcinógena del tracto genital inferior y cervical son el tabaco, la infección por otros agentes microbianos, las deficiencias vitamínicas específicas, las influencias hormonales y la inmunodeficiencia.

Tabaco: El consumo de tabaco ha demostrado ser un factor de riesgo para el carcinoma valvar y cervical. Se ha constatado un incremento del riesgo de desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado en las mujeres positivas al VPH de alto riesgo que fuman o que son fumadoras pasivas. ¹⁹



El consumo de tabaco influye en la inmunidad epitelial y reduce la cantidad de células de Langerhans presentadoras de antígenos presentes en el epitelio cervical. Esta depleción inmunológica local podría favorecer la persistencia viral y contribuir a la transformación maligna. El incremento del riesgo asociado a las fumadoras pasivas es el mismo que el de las fumadoras activas. El abandono del tabaco favorece la solución de las anomalías asociadas al VPH observadas en las citologías, debido probablemente a la mejora de la inmunidad celular.¹⁹

Infección por otros agentes microbianos: La infección por el VPH genital y la neoplasia cervical son más frecuentes en aquellas mujeres que han tenido múltiples compañeros sexuales o cuyo compañero ha tenido múltiples compañeras sexuales. La alteración de la integridad epitelial y de la metaplasia reparadora asociada a la cervicitis aguda debida a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple (VHS) o *Trichomonas vaginalis* podría incrementar la susceptibilidad a la infección por el VPH genital. La infección por clamidia en mujeres positivas al VPH se asocia también al desarrollo de NIC de alto grado y cáncer invasivo, lo que sugiere un posible papel de cofactor.¹⁹

Influencia de las hormonas sexuales: Los condilomas acuminados aumentan rápidamente en número y tamaño durante el embarazo. Esto podría apuntar a que el estado de los estrógenos en la maternidad facilita la replicación del VPH, aunque reflejaría también un efecto inmunosupresor del embarazo. El incremento de detección de ADN de VPH en las muestras citológicas cervicales obtenidas durante el embarazo, incluida la detección de tipos oncógenos del VPH en hasta un 27 % de las mujeres embarazadas, sugiere una replicación viral activa inducida hormonalmente.¹⁹

Los estudios epidemiológicos han demostrado un aumento del riesgo de NIC en las usuarias de la píldora anticonceptiva oral a largo plazo, duplicándose a los 5 o más años de su uso. La deficiencia de ácido fólico, inducida por los anticonceptivos orales, junto con la reducción del metabolismo de mutágenos, es un mecanismo propuesto para explicar el incremento del riesgo. No se ha



constatado un valor clínico demostrable para suspender el uso de anticonceptivos orales en el tratamiento de la enfermedad asociada al VPH.¹⁹

Inmunosupresión exógena y endógena: La inducción iatrógena de inmunodepresión en las receptoras de un trasplante renal incrementa la tasa de NIC hasta 16 veces la de la población general. El riesgo de NIC y cáncer cervical es mayor en mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los índices de fracaso del tratamiento de las lesiones pre invasivas son también mayores. La prevalencia y la persistencia del VPH aumentan en las mujeres positivas al VIH.¹⁹

Etiología.

Como en otras neoplasias malignas, el origen es multifactorial, pero se ha podido definir el importante papel etiológico del VPH. Los VPH son un grupo heterogéneo de agentes que infectan los epitelios. Entre 1981 y 1984, Zur Hausen y Lutz Gissmann descubrieron que los VPH estaban asociados con neoplasias genitales (los tipos 6 y 11 asociados con lesiones benignas como el condiloma acuminado, mientras que los tipos 16 y 18 con cáncer cervicouterino). Con ello se inició el estudio intenso de los VPH y desde entonces se han descrito alrededor de 200 tipos, y 40 de ellos infectan el cuello uterino.^{16, 18}

Se consideran tipos diferentes cuando la secuencia de los nucleótidos en su genoma varía en más de 10%, pero los VPH presentan una estructura y organización genética similar. Se componen de una molécula de DNA circular de doble hebra con 8 000 pares de bases y una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros hechos de dos proteínas estructurales.^{16,20}

Alrededor de la mitad de los virus infecta el aparato genital y los restantes producen verrugas y otras lesiones cutáneas, en mucosas no genitales, pero se han identificado 15 tipos de alto riesgo, asociados con cáncer cérvico uterino y su lesión precursora inmediata.¹⁶



Los tipos de VPH de bajo riesgo, especialmente los tipos 6 y 11), se asocian al condiloma acuminado del aparato reproductor en ambos sexos. Los tipos 6 y 11 del VPH también se detectan solos en lesiones cervicales de bajo grado (condiloma acuminado exofítico, infección por el VPH subclínica, lesiones NIC 1 y algunas lesiones NIC 2). Utilizando las técnicas de detección del VPH más fiables, no se ha encontrado ningún cáncer cervical asociado a tipos de VPH de bajo riesgo, especialmente los tipos 6 y 11. Parece que estos virus no inducen la transformación maligna; son incapaces de integrarse en el genoma humano. Las proteínas E6 y E7 de los tipos de VPH de «bajo riesgo» sólo se unen débilmente a p53 y pRb, por lo que no immortalizan a los queratinocitos in vitro.¹⁹

El VPH-16 es el tipo detectado universalmente con mayor frecuencia en la neoplasia intraepitelial de alto grado y en los cánceres invasivos. El VPH-16 está asociado al 50 % de los cánceres cervicales de tipo escamoso y a más del 30 % de los adenocarcinomas. Está presente en más del 80 % de las lesiones cervicales, vaginales, vulvares, perianales y peneanas pre invasivas de alto grado. Se detecta en más del 25 % de las lesiones cervicales de bajo grado, en el 40 % de las infecciones vulvares subclínicas por el VPH y en el 10 % de los condilomas acuminados genitales, especialmente en las lesiones recidivantes.¹⁹

El VPH-18 es el segundo tipo de VPH más frecuente (25 %) en el cáncer cervical invasivo, pero es poco frecuente (5 %) en las lesiones cervicales pre invasivas. La asociación del VPH-18 con los adenocarcinomas agresivos, especialmente en mujeres jóvenes, y la escasa representación de este tipo viral en las lesiones pre invasivas han hecho sospechar que el VPH-18 pueda estar asociado a cánceres «de evolución rápida» que escapen a una detección citológica fiable. Aunque sigue siendo un tema discutido, los datos epidemiológicos y moleculares apoyan esta hipótesis.¹⁹

El ADN del VPH-18 se detecta con 2,6 veces mayor frecuencia en los cánceres cervicales invasivos que se producen en el año siguiente a un frotis negativo. El promedio de edad de las pacientes con cánceres que contienen VPH-18 es de 8 a 12 años menor, y las tasas de recurrencia son más altas (45 % frente al 16%) que las de las pacientes con cánceres que contienen VPH-16. La ausencia de



lesiones precancerosas escamosas inducidas por el VPH-18 contribuye a la detección fallida de lesiones glandulares y endocervicales en poblaciones a las que se han realizado pruebas correctas de detección del cáncer, lo que conlleva un incremento esperado de la proporción de adenocarcinomas.¹⁹

Evolución natural de la infección por VPH.

En la mayoría de las mujeres, la infección es asintomática y en al menos 80% de ellas desaparece de forma espontánea en el curso de 12 a 18 meses, debido a una respuesta inmunitaria efectiva. La minoría desarrolla infección persistente, que de forma operativa se define cuando el VPH se detecta en dos estudios sucesivos con diferencia de seis meses; en estas pacientes el riesgo de desarrollar una lesión neoplásica es mucho mayor. Al inicio, las células sólo muestran los signos de la infección viral, luego se convierten en lesiones pre invasivas o neoplasias intraepiteliales cervicales que de manera eventual progresan a cáncer invasor.¹⁶

La gran mayoría de las NIC se desarrollan en la zona de transformación del cuello uterino, localizada en la unión escamocolumnar, entre el epitelio columnar del endocérvix y el epitelio escamoso del ectocérvix. Esta área se llama zona de transformación, debido a que sufre un proceso de metaplasia de epitelio columnar al escamoso en el orificio cervical externo por distintos factores, estos hacen que la unión escamocolumnar se mueva hacia el interior del endocérvix. La zona de transformación es el lugar primario donde se adquiere la infección por VPH.¹⁶

Las displasia cervicales, leves, moderadas y graves, CaCu in situ son lesiones pre invasivas escamosas del cuello uterino, también denominadas neoplasias intraepiteliales cervicales, (NIC 1, NIC 2 y NIC 3) de manera respectiva. Las NIC forman un espectro continuo de células neoplásicas, con cambios en el citoplasma, con pérdida en la polaridad del núcleo, pleomorfismo y mitosis.¹⁶

De forma operativa se dividen en NIC 1, cuando sólo está afectado desde el punto de vista morfológico el tercio inferior del epitelio; NIC 2, cuando la lesión se extiende hasta el tercio medio del epitelio y NIC 3, si la lesión se extiende a todo el espesor del epitelio. En la actualidad se piensa que las NIC 1 son en



realidad un proceso benigno que sólo significa infección por VPH; mientras que las NIC 2 y NIC 3 son verdaderas lesiones premalignas. Las NIC 1 son producidas por VPH de bajo o alto riesgo, mientras que las NIC 2 y NIC 3 son producidas sólo por VPH de alto riesgo. En un estudio prospectivo a 10 años, se observó que las mujeres infectadas con el VPH 16 o 18 evolucionaron con más frecuencia (17.2 y 13.6%, de manera respectiva) a LIEAG (o NIC 2-NIC 3) que las positivas para otros VPH de alto riesgo (3%) o negativas para VPH alto riesgo (0.8%).¹⁶

Un hecho interesante es que la mitad de las LIEAG positivas para el VPH 16 y sólo una sexta parte de las positivas para el VPH 18 se acumularon en los primeros dos años del estudio. Es decir, la mayor parte de las LIEAG desaparece de forma espontánea en dos años, en especial cuando son debidas a VPH de bajo riesgo, y sólo un porcentaje pequeño (15%) progresa a LIEAG en 24 meses, en especial si las pacientes son positivas para VPH de alto riesgo (17.3%) o hasta 39.4% si sólo las positivas para el VPH 16.¹⁶

El tiempo promedio en el que se desarrolla una NIC 3 o carcinoma in situ a partir de la infección inicial con VPH 16 se estima es de 7 a 12 años, y a partir de una NIC 1 positivas para VPH de alto riesgo es seis años. Sin embargo, no se conoce con certeza que proporción de NIC 2 y NIC 3 progresará a cáncer invasivo, ya que por razones obvias no hay estudios prospectivos. No obstante, sobre la base de estudios de prevalencia de ambas enfermedades, se calcula que 30% de las NIC 2 y NIC 3 puede progresar a invasión si no son tratadas. Sin embargo, según la prevalencia de los tipos virales en ambos tipos de lesiones, una proporción mucho mayor de las LIEAG positivas para los VPH 16, 18 y 45 progresan a invasión.¹⁶

La presencia de VPH de forma virtual en todos los carcinomas cervicales indica que el virus es indispensable en la carcinogénesis, pero sólo un porcentaje muy pequeño de las infecciones evoluciona a cáncer invasivo (una a dos por cada 1 000), aunado al largo periodo de evolución, desde la infección inicial hasta el cáncer invasivo, significa que otros factores son cruciales en el desarrollo de la enfermedad.¹⁶



Además de factores asociados con CaCu (como tabaquismo, uso de anticonceptivos orales y algunas deficiencias dietéticas), existen evidencias de la participación de factores genéticos que confieren susceptibilidad o resistencia, ya que el riesgo de padecer cáncer es mayor cuando alguna hermana o la madre lo padecieron. Además, es muy probable que exista también cierta susceptibilidad o protección a la infección viral, ya que la persistencia de la infección está asociada con factores inmunitarios del hospedero.¹⁶

En forma concreta, las pacientes con NIC 1 tienen alta probabilidad de mostrar regresión de la lesión y baja probabilidad de progresión a una LIEAG (NIC 2-NIC 3) en los siguientes cinco años. Por último, una lesión displásica leve puede progresar hasta carcinoma in situ en un promedio de 85 meses; una displasia de bajo grado en 58 meses y una moderada en 38; la displasia grave progresa en menos de 12 meses.¹⁶

Tamizaje

Los programas de detección son medidas de salud pública que buscan identificar mujeres asintomáticas con lesiones premalignas significativas, en las que el tratamiento oportuno debe conducir a la curación. La citología cervical seriada ha mostrado ser una herramienta útil. Las poblaciones sometidas a estudio citológico seriado tienen menor mortalidad por CaCu invasor respecto de aquellas poblaciones no sometidas a detección; en estas últimas, el riesgo aumenta 2 a 10 veces.^{21, 22}

Indicaciones para el Tamizaje.

- Todas las mujeres que hayan iniciado su actividad sexual con énfasis en:
- Mujeres de 21 a 65 años con actividad sexual previa o actual.
- Mayores de 65 que no tengan citología reciente.
- Menores de 21 con historia clínica de riesgo.
- Toda mujer embarazada.¹³

Las usuarias portadoras de VIH/SIDA, se recomienda tomar la citología dos veces en el primer año después de realizado el diagnóstico de infección con VIH; si los resultados son negativos en ambas pruebas, la frecuencia puede ser anual,



en caso contrario ante un resultado anormal, la usuaria debe ser referida a colposcopia.¹³

En usuarias embarazadas no existe contraindicación para tomar la muestra de citología y es importante hacerle ver a la usuaria que no debe rechazar esta oportunidad, sin embargo, en situaciones especiales como amenaza de aborto, proximidad a la fecha probable de parto o si bien a pesar de las explicaciones la usuaria rehúsa tomarse la citología, se aconseja retrasar la toma hasta 8 semanas después del parto.¹³

El tamizaje podría ser discontinuado a discreción del médico y la usuaria si cumplen los siguientes requisitos:

- Mujeres con 5 o más frotis negativos previos sometidas a HTA por enfermedad benigna.
- En mujeres mayores de 65 años que previamente han sido tamizadas y con al menos 3 citologías negativas en los últimos 10 años.¹³

Frecuencia de la Prueba.

La toma de la citología Cérvico uterina debe realizarse en el esquema 1-1-1-3 (anual consecutiva por tres años y luego continua cada tres años de la última); esto significa que si el resultado de la primera citología es normal, se realiza una segunda citología al año y luego una tercer citología para eliminar los posibles falsos negativos, si esta tercera citología es normal se debe citar a la usuaria para otra citología en tres años y mantener esta periodicidad, en tanto el resultado de la citología continúe negativo.¹³

Se recomienda citología cada año a usuarias de alto riesgo: Historia previa de ITS, portadora de VPH o HIV, fumadoras, historia de múltiples parejas sexuales, lesión pre invasora en cualquiera de los frotis previos.¹³

Nomenclatura de los Resultados Citológicos y de Histopatología.



El Sistema Bethesda para el informe de las citologías cervicales y vaginales se desarrolló para estandarizar los informes y facilitar el manejo de los resultados anormales. ¹⁶

De manera adicional las alteraciones epiteliales cervicales se han clasificado en relación al grado de maduración celular y el grosor de la afección en el epitelio escamoso. La NIC 1, o displasia leve, presenta maduración de los dos tercios superiores del epitelio las células superficiales poseen un grado mínimo de atipia citológica, que corresponde a cambios citolíticos y las mitosis se encuentran confinadas a la capa basal. La NIC 2, o displasia moderada, muestra maduración sólo La NIC 3, o displasia grave, no muestra maduración; los cambios atípicos y las mitosis se reconocen en todo el espesor del epitelio en el tercio superior y si existe atipias y mitosis en los dos tercios inferiores del epitelio. ¹⁶

En el 2012 un consenso del Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), realizaron el Proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV Associated Lesions), que propuso unificar la nomenclatura de los diagnósticos citológicos e histológicos. La terminología LAST retomó y propuso el uso de términos como lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) y lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG). Usando la terminología LAST, un diagnóstico de NIC 1 por biopsia equivale a una LIEBG; y una biopsia con diagnóstico de NIC 2 o NIC 3 se refiere a una LIEAG.²³

Interpretación de los Resultados de la Citología Cervical.

Cuando el reporte de la citología es NEGATIVO PARA LESION INTRAEPITELIAL Y CELULAS MALIGNAS. Continuar con esquema 1-1-1-3.

Cuando el material es insuficiente o inadecuado para el diagnóstico y se reporta la citología como INSATISFACTORIA O INADECUADA deberá repetirse la muestra.

Si la citología reporta NEGATIVO PARA LESION INTRAEPITELIAL Y CELULAS MALIGNAS, ASOCIADA A PROCESO INFLAMATORIO SEVERO, que son



cambios benignos, se analizan las causas, debe tomarse exudado y cultivo de secreciones cérvico vaginales y dar tratamiento de acuerdo a etiología. Se programará examen de control en 4-6 meses, posteriormente se dará igual seguimiento al de una usuaria con citología normal, continúa el esquema de tamizaje.¹³

En los casos en que la citología reporta alteración es necesaria su evaluación colposcópica. Dichas alteraciones son las siguientes:

- ASC-H
- ASC-US Persistentes
- LIE de Bajo Grado
- LIE de Alto Grado
- Carcinoma de Células Escamosas
- AGC
- Infamación Severa Persistente
- Sospecha Clínica de Malignidad aun cuando la citología sea negativa¹³

Evaluación Colposcópica De La Paciente Con Citología Anormal.

Dado que la citología se asocia con resultados falsos positivos y falsos negativos con independencia de la nomenclatura usada, toda anomalía citológica debe evaluarse mediante colposcopia y biopsia dirigida. La colposcopia no es un método de tamizaje, ya que se requieren cuantiosos recursos y preparación para realizarla en forma adecuada. El objetivo es revelar anomalías que guían la toma de biopsias para descartar cáncer invasivo. En la colposcopia se evalúan los siguientes puntos:

- Color del epitelio.
- Presencia de epitelio acetoblanco.
- Características de los bordes de la lesión.
- Presencia o ausencia de mosaico o puntilleo.
- Características de la red vascular.



- Características de la superficie epitelial.¹⁶

Los hallazgos colposcópicos pueden clasificarse en grados (clasificación de Coppersley), con valores crecientes de neoplasia subyacente. A mayor número de anomalías, mayor posibilidad de lesión de alto grado o cáncer invasivo. Una lesión acetoblanca bien definida, sin puntillado, ni mosaico y con patrón vascular normal, corresponde con más probabilidad a una lesión secundaria a VPH o una lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG); una anomalía con epitelio acetoblanco grueso, con mosaico irregular y patrón vascular incrementado y anormal, puede corresponder a un carcinoma in situ o invasivo.⁶⁵ Identificadas las anomalías, la colposcopia hace posible la evaluación histológica de las lesiones sospechosas dirigiendo la toma de biopsias. Una colposcopia adecuada logra revisar toda la unión escamocolumnar.^{16, 24}

La colposcopia se realiza aplicando al cuello uterino una solución al 4% de ácido acético, que remueve y disuelve el moco cervical y hace las lesiones más obvias, tornándolas más blancas que el epitelio circundante. El epitelio escamoso sano es liso y rosado, no se tiñe con el ácido acético ni con lugol. El epitelio columnar está constituido por una sola capa que contiene glándulas endocervicales que secretan moco y se abren hacia la superficie. En el estudio colposcópico el epitelio columnar adquiere una apariencia típica de racimo de uvas luego de la aplicación de ácido acético.¹⁶

Aunque los patrones colposcópicos anormales reflejan alteraciones citológicas e histológicas, no son lo bastante específicos para producir un diagnóstico definitivo; por ello, es necesario realizar una o varias biopsias dirigidas por las anomalías.¹⁶

Tratamiento de las Lesiones Premalignas.

El tratamiento depende de múltiples factores, grado de la lesión, edad de la paciente, disponibilidad de recursos médicos, experiencia para efectuar procedimientos específicos, planes de fertilidad y otras necesidades y preferencias de la paciente.¹⁶



Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) y atipia en el epitelio escamoso de significado incierto (ASC-US).

Debido a que las LIEBG suelen resolverse de forma espontánea en menos de 24 meses, las mujeres diagnosticadas con LIEBG se han vigilado con citologías repetidas cada seis meses. Sin embargo, este proceder se asocia a considerables costos y tal vez morbilidad innecesaria. Por ello se ha sugerido introducir la detección con determinaciones de VPH de alto riesgo.²⁵

En consecuencia, recomendaciones recientes incluyen el uso de la “coprueba”, esto es, asociar una prueba de detección de VPH de alto riesgo (p. ej., captura de híbridos dos) a las pruebas citológicas, ya que la sensibilidad alcanza 90 a 100% detectando o prediciendo el desarrollo de lesiones de alto grado y cáncer. Además, la prueba negativa para VPH de alto riesgo hace muy improbable que la paciente tenga una lesión significativa, lo que la libera de citologías innecesarias y evaluaciones colposcópicas. Esto contribuye a que la coprueba resulte superior en términos de costo/efectividad respecto a la colposcopia inmediata o la vigilancia con citologías repetidas, ya sea convencionales o con base líquida.^{26,27}

En caso de prueba negativa para VPH de alto riesgo, pero citología consistente en LIEBG se recomienda repetir la prueba en un año. Si entonces la citología muestra una ASC-US o lesión mayor o detección de VPH positivo para virus de alto riesgo, se practica la colposcopia y biopsia dirigida, por el contrario, si ambas pruebas son negativas, es decir no existe progresión citológica y la detección de virus de alto riesgo es negativa, entonces es posible repetir ambas pruebas en tres años.^{16, 28}

En pacientes con NIC 1 por biopsia, precedida de LIEBG o ASC-US en citología, se debe realizar la coprueba en un año; si ambas son negativas, se practica tamizaje habitual. Si hay persistencia de NIC 1 por dos años, es aceptable continuar con vigilancia o tratar la lesión. Se puede usar ablación o escisión, pero la primera forma de tratamiento presupone una colposcopia satisfactoria. En



caso que el resultado de la segunda revisión sea NIC 2 o una lesión más avanzada, se debe tratar la lesión.¹⁶

LIE-BG en la Adolescencia Situación especial representa el grupo de las adolescentes en las que se diagnostica LIE BG. En *mujeres* adultas se reportan regresiones del 50% al 80%, sin embargo, los diferentes estudios en adolescentes reportan regresiones del 90% en el grupo de edad de 13-21 años y progresión a LIE- AG en un 6%, lo que traduce un comportamiento biológico con una historia natural más benigna para la infección por VPH.¹⁴

Los resultados de citología que reporten LIE BG en adolescentes deben ser referidos al ginecólogo para que evalúe cada caso en particular y se le brinde la oportunidad de seguimiento con citología, por la historia natural autolimitada que tiene el VPH en la adolescencia, evitando de esta forma manejos agresivos que causen ansiedad y que además pueden afectar la fertilidad como es el caso de las estenosis cervicales producida por algunos tratamientos.¹⁴

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG).

Las LIEAG son poco frecuentes, representan sólo 0.6% de las muestras.⁵⁸ Sin embargo, si una citología informa LIEAG, hay una probabilidad de 70 a 75% de que en la colposcopia, biopsia o escisión haya una NIC 2 o NIC 3.⁵⁸ En virtud de la alta tasa de persistencia y progresión, la vigilancia no es una opción. En pacientes con diagnóstico confirmado por biopsia de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (NIC 2 o NIC 3), con invasión descartada y colposcopia satisfactoria, los métodos ablativos (crioterapia, electrocoagulación, vaporización con láser) y escisionales (cono con asa diatérmica, conización con láser o bisturí frío, histerectomía total) son terapéuticas aceptadas.¹⁶

Recaída.

La falla al tratamiento después de un procedimiento ablativo o escisión se define por la reaparición de la displasia. El riesgo de recaída depende del grado de displasia, tipo de tratamiento y edad de la paciente. Con la crioterapia, la tasa de recaída para NIC 1 o NIC 2 es de 95% mientras que para NIC 3 es de 85 a 90%.



La tasa de curación aumenta con el tamaño de la lesión y alcanza 70% en lesiones que involucran tres o cuatro cuadrantes. El margen también es un factor importante de recaída, ya que, en caso de márgenes positivos, la tasa de curación disminuye hasta 83% en pacientes sometidas a cono con asa diatérmica. La recaída también depende del grado de la displasia.^{16, 28}



DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de Estudio:

Estudio observacional, cohorte pareado retrospectivo.

Área de Estudio:

El estudio se realizó en el servicio de Ginecología del Hospital Alemán Nicaragüense, ubicado en la ciudad de Managua, Nicaragua, carretera Norte de la SIEMENS 300 varas al sur, es un Hospital General Departamental, con un área de afluencia poblacional aproximada a 400,000 habitantes. Con una dotación total de 282 camas (247 Censables y 35 no Censables).

Período de estudio

Estuvo comprendido desde el 1 de enero 2017 al 31 de diciembre 2019.

Universo

El universo estuvo conformado por 350 mujeres diagnosticadas con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en el periodo enero 2017- diciembre 2019.

Muestra

La muestra fue de 100 mujeres adolescentes con la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. Esta fue calculada tomando en cuenta los siguientes parámetros: el Intervalo de confianza al 95% ($Z_2=3.8416$), una precisión o error sistemático del 5% ($d_2=0.05$), una frecuencia esperada del 10% ($p=0.01$; $q=0.9$) con una población total o muestra de 350 (N).

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$



La población se distribuyó en dos grupos (Anexo 2):

- Grupo 1: Pacientes que recibieron manejo expectante.
- Grupo 2: Pacientes que recibieron manejo por crioterapia.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico citológico y/o por biopsia de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado que se le dio tratamiento observacional.
- Paciente con diagnóstico citológico y confirmado por biopsia con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado que recibió tratamiento con crioterapia.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no acudieron a sus citas de seguimiento posterior al diagnóstico y tratamiento inicial
- Expediente clínico incompleto.
- Diagnóstico de Virus de inmunodeficiencia humana.

Fuente de información

Fue secundaria, ya que la información fue recolectada directamente del expediente clínico.

Procedimiento de recolección de la información

Se incluyeron las mujeres atendidas en la clínica de lesiones tempranas del Hospital Alemán Nicaragüense, las cuales recibieron manejo y tratamiento para LIE-B (Diagnóstico citológico y confirmado por biopsia, reportado como infección por virus del papiloma humano y/o NIC I/Displasia leve), en el periodo comprendido entre enero 2017-diciembre 2019. Los datos se recolectaron de manera retrospectiva, se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes



asignadas al grupo de manejo expectante y al grupo de pacientes tratadas con crioterapia, se registraron en la ficha de recolección de datos previamente diseñada las características sociodemográficas de las pacientes, los antecedentes ginecobstetricos, el resultado de la biopsia inicial, resultados de la citología cervical a los 6 y 12 meses y si hubo persistencia, remisión o progresión de la lesión en cada evaluación.

Plan de análisis

Los datos recolectados mediante los procedimientos descritos se ingresaron posteriormente a una base de datos en el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.25.0. Para obtener mejor comprensión de los resultados se presentaron con ayuda de tablas y gráficos. Para las variables cualitativas se presentaron los datos a través de frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se presentaron a través de medidas de tendencia central. Se realizó cruce de variables con el manejo y el resto de variables, mostrándose en tablas de contingencia, determinando el valor de P para valorar la significancia estadística de los resultados del estudio. ($p < 0.05$).

Aspecto Éticos

En este estudio se mantiene la confidencialidad de todos los nombres de los pacientes, y en la ficha de recolección de datos, solo se consignaron las iniciales de los pacientes y un número de ficha. Todos los procedimientos que se realicen en este estudio preservaran la integridad, y los derechos fundamentales de los pacientes sujetos a investigación, de acuerdo con los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y ética en investigación biomédica. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos.



OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Objetivo No 1: Describir las características sociodemográficas de las pacientes en estudio.

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	VALOR.
Edad	Tiempo transcurrido de vida desde el nacimiento, hasta el momento de la entrevista expresado en años.	11-25 26-35 ≥ 35
Ocupación	Actividad Laboral que realiza la paciente.	Ama de casa. Comerciante. Estudiante Agricultor Otro.
Procedencia.	Lugar donde ha vivido en los últimos años.	Urbano. Rural.
Escolaridad	Grado académico alcanzado hasta el momento de la entrevista.	Analfabeta. Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta. Secundaria completa Universidad
Estado civil	Condición legal de relación de pareja según expediente.	Soltera. Unión libre Casada. Viuda.

Objetivo N° 2: Identificar los antecedentes gineco-obstétricos en las pacientes en estudio

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	VALOR.
Inicio de vida sexual activa. (IVSA)	Edad que la paciente tuvo la primera relación sexual.	≤ 18 años 19 a 35 años
Número de parejas sexuales.	Cantidad de compañeros sexuales que la paciente ha tenido desde el inicio de la primera relación sexual, hasta el momento del diagnóstico.	Uno Dos a tres. Más de tres.



Uso de preservativos.	Uso de métodos de barrera.	Si No
Infecciones de transmisión sexual.	Enfermedad adquirida mediante la relación sexual, intercambio de fluidos sexuales o contacto de las mucosas genitales diagnosticada al momento p previo al diagnóstico de LIE-BG.	Si. No.
Paridad	Cantidad de partos previos al momento del diagnóstico.	Nulípara Múltipara
Uso de métodos ACOs	Es el uso de algunos métodos que se utilizan para el control de la natalidad	Si No

Objetivo 3: Describir la regresión, persistencia y progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con manejo expectante versus crioterapia en las pacientes en estudio

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	VALOR.
Lesión intraepilelial de bajo grado.	Término usado por la nomenclatura del sistema Bethesda, para designar las alteraciones del epitelio que incluye el Virus del papiloma humano y la displasia leve. (LIE BG)	Virus del papiloma humano, NIC I
Regresión.	Resultado de citología cervical de control negativa.	Si No.
Persistencia.	Resultado de citología cervical de control que persiste con el mismo diagnóstico de LIE-BG.	Si. No.
Progresión.	Resultado de citología cervical de control que progresa hacia una lesión intraepielial de alto grado.	No Si: <ul style="list-style-type: none"> • NIC II • NIC III • Ca In situ.



RESULTADOS

Se revisaron 100 expedientes de pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado mediante citología exfoliativa. No se excluyeron pacientes durante el estudio, ya que no hubo abandono durante el seguimiento, ni diagnóstico de enfermedad de virus inmunodeficiencia humana. El total de casos 100, se dividió en grupo tratado con manejo expectante (n = 30) y grupo tratado con crioterapia (n= 70), todas las pacientes estuvieron sujetas a la primera y a la segunda evaluación.

Tabla 1. Distribución porcentual de las características Sociodemográficas de las pacientes en estudio, HAN, 2017-2019

Variable	% Manejo expectante (n=30)	% Crioterapia (n=70)	Total (n=100) %
Grupo etario (años)			
• 15-25	21	01	22
• 26-35	09	65	74
• ≥35	--	04	04
Procedencia			
• Urbana	30	69	99
• Rural	--	01	01
Escolaridad.			
• Primaria incompleta	05	05	10
• Primaria completa	15	20	35
• Secundaria incompleta	08	34	42
• Secundaria completa	02	08	10
• Universidad completa	--	03	03
Ocupación.			
• Ama de casa	13	45	58
• Obrera	--	22	22
• Agricultor	--	3	03
• Estudiante	17	--	17
Estado Civil			
• Casada	7	9	18
• Unión estable	17	18	35
• Soltera	20	27	47



Las características sociodemográficas que predominaron fueron: el grupo etario de 11 a 25 años en los pacientes que recibieron Crioterapia y en el grupo que se manejó expectantemente. Con respecto a la procedencia el 99% fue urbana (expectante: 30% vs crioterapia: 65%). La escolaridad que predominó fue la secundaria incompleta (34%) en el grupo de Crioterapia, pero en el grupo que recibió manejo observatorio predominó la primaria completa. Así mismo, en la ocupación predominó en el grupo de crioterapia la ama de casa con un 45% y en el grupo con manejo expectante fue la ocupación de estudiante (17%). Con respecto al estado civil, en ambos grupos predominó el estado de soltera (20 vs 27%).

La edad promedio fue de 25 años, la mediana y moda de 25 años, la edad mínima de 15 años y la edad máxima de 43 años. La desviación típica fue de ± 6 años.

La tabla 2, muestra que en ambos grupos de comparación predominó el inicio de vida sexual activa menor de 18 años (23% vs 56%), y la mayoría en ambos grupos han tenido de 2 a 3 parejas. Con respecto a las gestaciones predominaron de 2 a 3 en el grupo que recibió crioterapia. Con los partos predominó el antecedente de no tener partos (37%), la ausencia de cesáreas (61%), y la ausencia de abortos (78%). En los que recibieron crioterapia predominó el uso de los preservativos (57%), y en ambos grupos predominó el no uso de la planificación familiar, en lo que respecta a métodos hormonales y dispositivos intrauterinos (88%). El IVSA promedio fue de 16 años con una desviación de ± 2 años. La mínima fue de 13 años y la máxima de 30 años. Un 19% de las pacientes con manejo expectante son nulíparas y un 52 % de las pacientes tratadas con crioterapia son multíparas.



Tabla 2. Distribución porcentual de los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes en estudio, HAN, 2017-2019.

Variable	% Manejo expectante (n=30)	% Crioterapia (n=70)	Total (n=100) %
IVSA			
• ≤ 18 años	23	56	83
• 19 a 35	03	14	17
No de parejas			
• 1	05	03	08
• 2 a 3	18	45	63
• 4 a 5	05	19	24
• ≥ 6	02	03	05
Gestaciones Previas			
• Nuliparidad	19	18	37
• Multiparidad	11	52	63
Uso de Preservativos			
• Si	14	57	71
• No	16	13	29
Planificación familiar			
• Si	03	09	12
• No	27	61	88



La gráfica 1, Muestra que las enfermedades de transmisión sexual que se presentaron en ambos grupos, predominó la ausencia de la enfermedad (27% vs 63%). La clamidia en ambos grupos fue el microorganismo más observado.

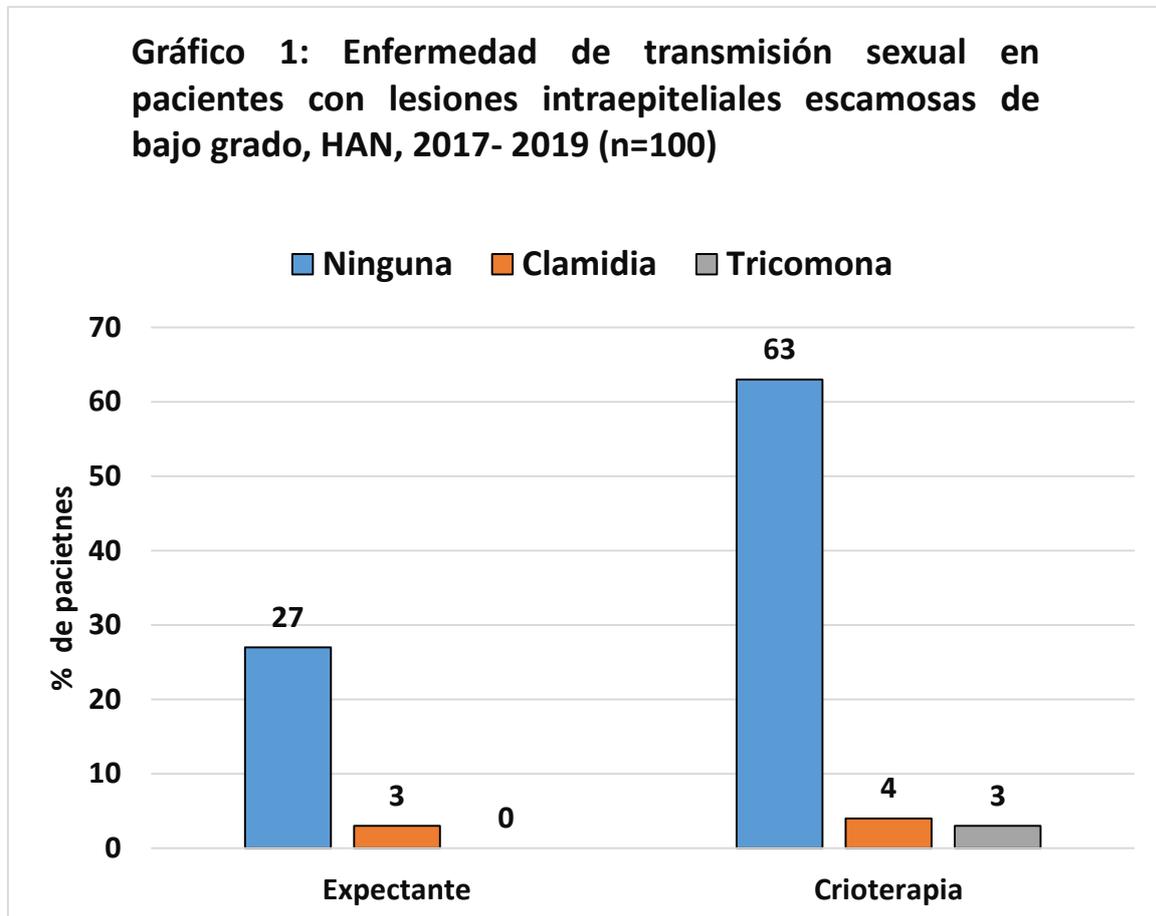
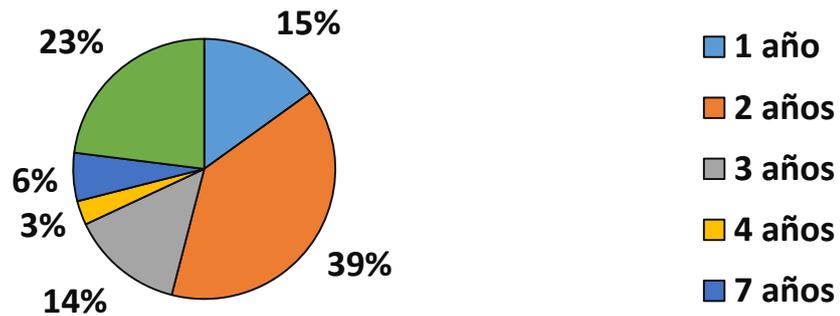


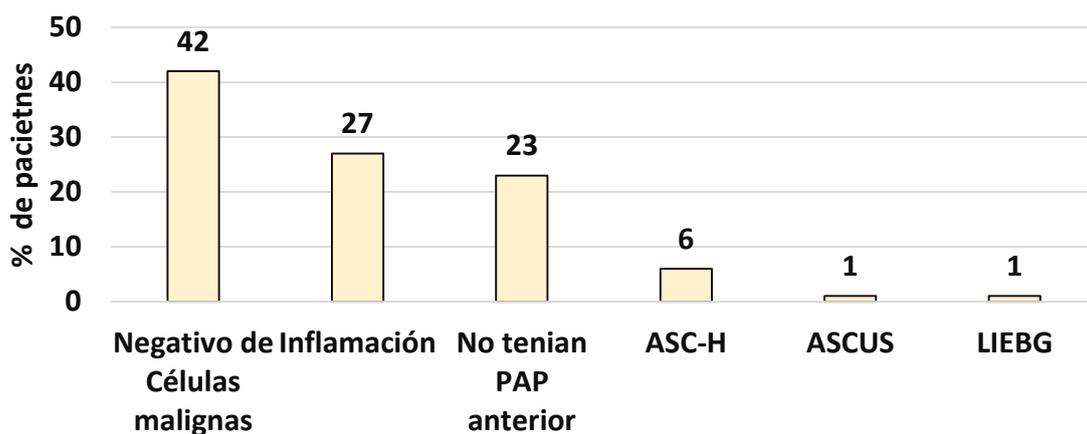


Gráfico 2: Tiempo transcurrido entre el ultimo PAP realizado y el momento del diagnóstico, en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, HAN, 2017- 2019 (n=100)



La gráfica 2, muestra el tiempo transcurrido desde el ultimo PAP en las pacientes en estudio, predominó el tiempo de 2 años con un 39%. Un 23% no se había realizado un PAP.

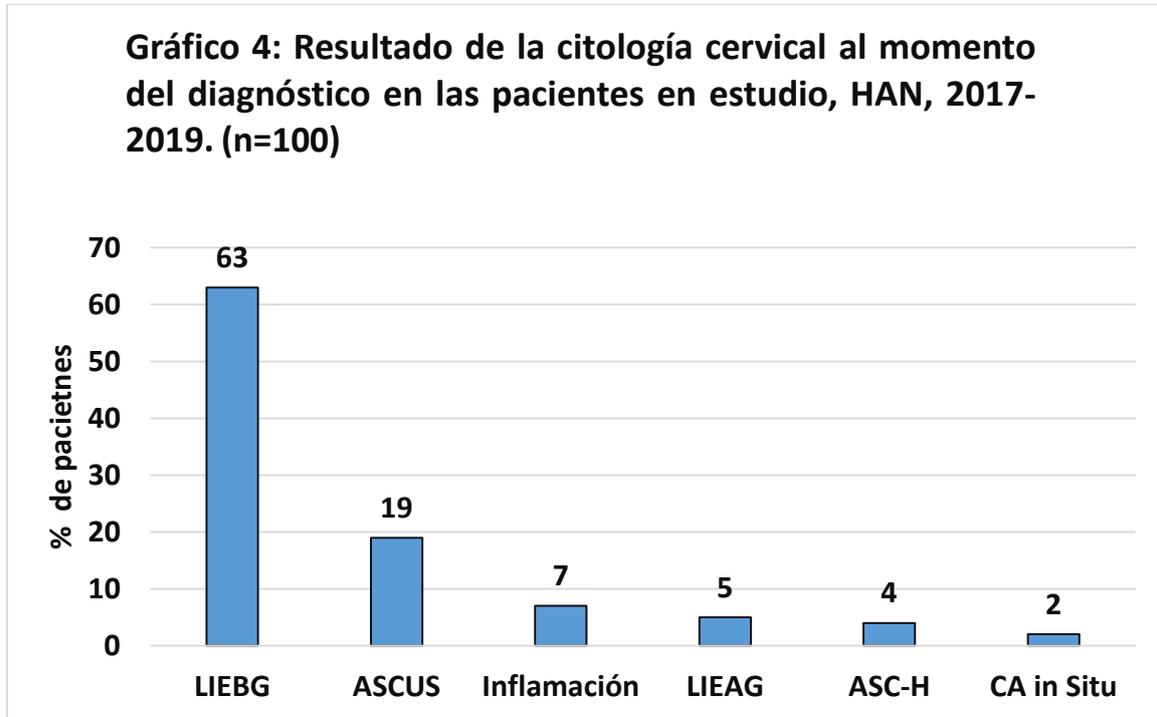
Gráfico 3: Resultados del ultimo PAP previo a la realizacion del diagnóstico, en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, HAN, 2017- 2019 (n=100)



La gráfica 3, muestra los resultados del último PAP realizado antes del diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Grado I, se muestran en el gráfico 3,



donde predominó la negatividad de células malignas (27%), seguido de la inflamación (27%).



La gráfica muestra el resultado del PAP realizado en el período de estudio, predominando las LIEBG (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) con un 63%. En los resultados de la biopsia realizada a los pacientes, el 100% dio como resultado Neoplasia intraepitelial I. (NIC I)

Tabla 3: Resultado de la citología cervical en el momento del diagnóstico según el tipo de manejo en pacientes en estudio, HAN, 2017- 2019.

Resultado	Tipo de manejo.		Total
	Expectante	Crioterapia	
LIEBG	27	36	63
LIEAG	1	4	5
Inflamación	--	7	7
Ca in Situ	--	2	2
ASCUS	2	17	19
ASC-H	--	4	4
Total	30	70	100
<i>P=0.01</i>			



La mayoría de pacientes que recibieron manejo expectante tienen un LIEBG (27%), de igual manera fue observado en el grupo que recibieron crioterapia en las que predominó las LIEBG (36%) y el ASCUS (17%).

Tabla 4: Resultado de la citología cervical a los 6 meses de seguimiento según el tipo de manejo en pacientes en estudio, HAN, 2017- 2019.

Resultado	A los 6 meses			Total (n=100)
	Regresión	Persistencia	Progresión	
Expectante	25	05	--	30
Crioterapia	64	06	--	70
Total	89	11	--	100
<i>P=0.29</i>				

A los 6 meses, se observó una persistencia del 11% en el PAP, sin datos de progresión. El 89% sufrieron una regresión de la lesión. Cabe destacar que la regresión en el grupo de crioterapia corresponde a un 64% y la persistencia de 6%, equivalente a un 5% de persistencia en el manejo expectante.

Tabla 5: Resultado de la citología cervical a los 12 meses de seguimiento según el tipo de manejo en pacientes en estudio, HAN, 2017- 2019.

Resultado	A los 12 meses			Total (n=100)
	Regresión	Persistencia	Progresión	
Observación	29	01	--	30
Crioterapia	66	02	02	70
Total	95	03	02	100
<i>P=0.64</i>				

A los 12 meses, se observó una persistencia del 3% en el PAP, con el 2% de pacientes tenían datos de progresión que corresponden al grupo de crioterapia. Un 95% de lesiones sufrió regresión.



Tabla 6: Resultado de la colposcopia en pacientes que cumplieron 12 meses según el tipo de manejo terapéutico, HAN, 2017- 2019.

		Tipo de manejo.		Total
		Expectante	Crioterapia	%
Colposcopia	Normal	25	62	87
	TAG 1	5	0	5
	TAG 2	0	8	8
Total		30	70	100
<i>P=0.001</i>				

El 87% de pacientes tuvo una colposcopia normal posterior al seguimiento citológico por 1 año, un 5 % presento un TAG 1 correspondiente a lesiones sugerentes a bajo grado y un 8% presentó un TAG 2 sugerente a lesiones de alto grado; estas últimas pertenecían al grupo que recibió crioterapia. Un total del 4% de pacientes inició el manejo expectante y por su persistencia en los resultados se les realizó crioterapia. Se observó una persistencia posterior a la colposcopia de un 9%.



ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Las pacientes estudiadas tienen características sociodemográficas similares en ambos grupos tratados, con una ligera diferencia en la escolaridad no siendo significativa ya que no cambia los resultados de este estudio si fuese iguales. Ambos grupos tuvieron un inicio de vida sexual activa menor de 18 años, no practican la planificación familiar en su mayoría. Con respecto a los antecedentes gineco-obstétricos los que recibieron un manejo expectante en su mayoría no han estado embarazadas a diferencia de las pacientes tratadas con crioterapia que, a excepción de una, todas tenían un embazo como antecedente. Otros datos es la negativa del uso del preservativo en las manejadas expectativamente. Este comportamiento es similar a lo reportado por el estudio de Padilla¹¹ y a Omir¹² en el hospital Bertha Calderón de la ciudad de Managua.

Este estudio encontró que la cantidad de pacientes tratados con manejo expectante y con crioterapia eran similar a los 6 meses posterior al diagnóstico, aun había persistencia de la lesión en dicho periodo de tiempo (5 pacientes vs 6 pacientes) con la diferencia que el porcentaje de pacientes que no recibieron crioterapia era mayor, ya que la población total era menor de los tratados con crioterapia (30 pacientes vs 70 pacientes). Es decir, que los pacientes que persistían con las lesiones tratados con un manejo expectante eran el doble de los tratados con crioterapia (16% vs 8%), dichos valores parecieran darle mayor valor terapéutico a la crioterapia, lo cual no es así por la cantidad de población inequitativa en los grupos.

Al analizar esto, se refleja una remisión del 84% con el manejo expectante vs un 92% de la crioterapia. Concepción y Álvarez¹⁰ en un estudio similar a este concluyeron que sus resultados sugieren, al igual que ha ocurrido con otros autores, que el tratamiento ablativo no representa ventaja alguna sobre el expectante.



Los resultados de este estudio no concuerdan con los encontrados por el equipo investigador de Nobbenhuis⁶ donde en su estudio de regresión y aclaramiento de VPH de alto riesgo en mujeres con citologías alteradas (LIEBG) encontraron remisión en 54,9% y progresión 19,8% en un período de 2 años. Nuestros resultados se asemejan al encontrado por el estudio de Concepción¹⁰ que observó resultados de seguimiento en un año de remisión 82,1% y progresión 1,85%. Otros estudios como el de Östor²⁹ realizó una revisión de la historia natural de la lesión intraepitelial del cérvix. En su artículo reportó una persistencia del 30%, remisión del 60% y progresión del 10%; en nuestro estudio la persistencia fue de 17,85%. Este último dato similar a los que fueron tratados con el manejo expectante en este estudio. Un estudio de Luciani S, et al en Perú, encontró una efectividad de la crioterapia como tratamiento de la neoplasia cervical intraepitelial muy buena, ya que dió como resultado una remisión de las lesiones leves y moderadas en un 92% y de las severas en un 70%.⁸

Elfren et al³⁰ realizaron la evaluación de la tasa de aclaramiento de VPH luego de tratamientos ablativos (crioterapia/conización) en displasia leve/moderada. Según sus resultados, la mayoría de las pacientes estaban libres del virus a los 3 meses, con solo un 9% de casos positivos de VPH al año. Sin embargo, este estudio no comparó con un grupo control, ni menciona en los hallazgos la presencia del VPH, por lo que no hay forma de saber si fue el tratamiento o la historia natural la que llevó a estos resultados.

Otro dato relevante en este estudio fue la progresión observada en los pacientes tratados con crioterapia a los 12 meses de seguimiento, no observándose casos en los tratados con manejo expectante. Estos pacientes fueron los que persistieron con la lesión a los 6 meses y al año dicha lesión está progresando habiendo recibido crioterapia. Esto es contradictorio con lo encontrado en otros estudios, pero coincide con el estudio de Melkinow et al. que evaluaron la progresión de la displasia leve a moderada luego de tratamiento ablativo obteniendo un 5,6%⁷. Otro autor Chumworathayi B et al, en su estudio concluyó



que la crioterapia no mejora el aclaramiento en las LIEBG, al comparar el procedimiento con solo ofertar seguimiento observacional.⁹

Es alarmante que un 23% de pacientes no tenían el examen realizado y de 3 al 14% no se lo habían realizado en más de 3 años. Esto no valora el seguimiento ni el comportamiento de regresión o progresión de una lesión, aunque fuese de bajo riesgo.

Otro dato relevante es la presencia de TAG 1 del 5% y un TAG 2 con un 8%, estas últimas pertenecían al grupo que recibió Crioterapia, y un dato que modifica el comportamiento en cada grupo observado será una persistencia de la lesión cambiando de un manejo expectante a otro manejo de ablación. Se observó una persistencia posterior a la colposcopia de un 9%. Omier S, en el 2017 en el Hospital Bertha Calderón con pacientes que tenían persistencia de Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado en mujeres tratados con crioterapia, en los primeros 4 meses posteriores a la crioterapia, el 27.2% de las pacientes tuvieron una persistencia de la LIE-BG en su citología de control. Sin embargo, a los 8 meses siguientes este porcentaje disminuyó de forma discreta a un 20% y los 12 meses el porcentaje de persistencia fue de 17.5%. La persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado post crioterapia a los 4 meses fue 3 de cada 10 mujeres, a los 8 meses 2 de cada 10 mujeres y a los 12 meses fue casi de 1 de cada 10 mujeres¹².

A partir de esto, se pueden observar varias diferencias entre nuestros resultados y los reportados en la literatura. Esto podría deberse a las diferentes metodologías usadas y a las variantes en los tipos de estudios (prospectivos, retrospectivos, con o sin grupo control) o a la inequidad en la cantidad de pacientes por grupos observados al mismo tiempo.

Es necesario que se continúen realizando estos estudios comparativos, ya que son indispensables para establecer una diferencia entre los tratamientos sugeridos en las pacientes con VPH. Los resultados observados en este estudio sugieren, al igual que ha ocurrido con otros autores, que el tratamiento ablativo no representa ventaja alguna sobre el expectante.



Entre las limitaciones de estudios se incluyen las relacionadas con el tipo de estudio, es decir, el sesgo temporal y el carácter de las asociaciones estadísticas. A pesar de esto, se logró recolectar la información al revisar los expedientes, y llenar una ficha de recolección de datos para cumplir con los objetivos planteados.



CONCLUSIONES

1. Las características sociodemográficas que predominaron fueron: el grupo etario de 11 a 25 años, la procedencia urbana, la secundaria incompleta, la ocupación ama de casa y el estado civil soltera.
2. Los principales antecedentes gineco-obstétricos que predominaron en las pacientes fueron la IVSA menor de 28 años.
3. Las pacientes que recibieron crioterapia tenían como antecedentes el uso de los preservativos. La clamidia en ambos grupos fue el microorganismo más observado.
4. El tiempo transcurrido de la realización del PAP previo al diagnóstico fue de 2 años, 23% no se había realizado un PAP. En el PAP anterior predominó las LIEBG (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) con un 63%.
Del total de Biopsia realizada a los pacientes, el 100% dio como resultado Neoplasia intraepitelial I. (NIC I)
5. Con respecto al seguimiento de los pacientes, a los 6 meses, se observó una persistencia del 11% en el PAP, el 89% sufrieron una regresión de la lesión no observándose progresión. A los 12 meses, se observó una persistencia del 3% en el PAP, un 95% de lesiones sufrió regresión y solo el 2% de pacientes tenían datos de progresión. El 87% de pacientes tuvo una colposcopia normal posterior al seguimiento por un año, un 5% un TAG 1 y un TAG 2 con un 8%, estas últimas pertenecían al grupo que recibió Crioterapia.
6. Los resultados observados en este estudio sugieren, al igual que ha ocurrido con otros autores, que el tratamiento ablativo no representa ventaja alguna sobre el expectante, por lo que se aceptaría la hipótesis



alterna y se rechaza la nula, ya que no se observaron grandes diferentes entre el procedimiento y el tratamiento expectante



RECOMENDACIONES

Al servicio de Ginecología del Hospital Alemán Nicaragüense:

- Promover en las ferias de salud que realiza el hospital la prolongación del inicio de vida sexual activa posterior a los 20 años de edad, así como el uso de métodos de barrera como mediadas preventivas de infecciones de transmisión sexual entre ellas la infección de Virus del papiloma humano.
- Darles seguimiento sistemático, mediante reporte a la red comunitaria, llamadas telefónicas y visitas domiciliarias a través de red comunitaria, a las pacientes con papanicolaou alterados.
- Brindar manejo expectante en lesiones intraepiteliales de bajo grado en pacientes con criterios establecidos.

A la Facultad de Medicina de la UNAN Managua:

- Replicar este estudio con un mayor número de casos que incluyan lesiones de bajo grado y alto grado.
- Promover en los estudiantes la realización de estudios con otros tipos de diseños como los estudios analíticos para documentar mejor más la presencia de lesiones premalignas y sus factores asociados.
- Promover en la universidad charlas educativas que aborden la educación sexual, con el propósito que tenga relaciones sexuales seguras, así como obtengan conocimientos de infecciones de transmisión sexual con énfasis en el VPH.

A las pacientes que acuden al servicio de ginecología del hospital.

- Hacer énfasis en acudir a las citas programadas de la clínica de lesiones tempranas, para evitar la progresión estadios más avanzados de la enfermedad.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino. México, D.F.: Secretaria de Salud; 2010.
2. Granados M, Herrera A. Manual de oncología procedimientos médico quirúrgicos. 5ta ed. México, D.F: Mc Graw Hill; 2013
3. OPS. Cáncer cervicouterino [Internet], Managua, Nicaragua, [Consultado 30 abril 2019], disponible en https://www.paho.org/nic/index.php?option=com_content&view=article&id=127:cancer-cervicouterino&Itemid=274
4. El Nuevo Diario, Nicaragua anuncia reducción de muertes por cáncer cervicouterino, [Internet], Managua, Nicaragua, publicado 25 enero 2019,[consultado 30 abril 2019], disponible en: <https://www.elnuevodiario.com.ni/nacionales/484327-nicaragua-reduccion-muertes-cancer-cervicouterino/>
5. Puig-Tintoré, LM y Cols.. La infección por papiloma virus. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Citología (SEC) y Asociación Española d Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). En Documentos de Consenso SEGO 2002, ed. (DL: M-35643-1998. ISSN: 1138-6185). 2003;(Marzo):41-104
6. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet 2001; 358: 1782–83
7. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. J Natl Cancer Inst. 2009 May 20;101:72



8. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, Jeronimo J, Robles S. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:172---7
9. Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal PD, Thinkhamrop B, Pientong C, Ekalaksananan T. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010 Feb;108:119---22
10. J. Concepción, E. Álvarez* y O. Reyes, Tratamiento observacional vs. ablativo de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Estudio de cohorte pareado retrospectivo. Enero 2010-Enero 2014. *Clin Invest Gin Obst.* 2017; 44(1):16---20.
11. Padilla, G, Resultados de crioterapia en pacientes con Lesión Intraepitelial de Bajo Grado en el servicio de Ginecología en el Hospital Bertha Calderón de Enero a diciembre 2013.
12. Omier, S, Persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia. Hospital Bertha Calderón Roque. Managua, Nicaragua. 2015.
13. Norma técnica de prevención, detección y atención del cáncer cérvico uterino. Ministerio de Salud, Managua, Nicaragua. 2006.
14. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC: Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2013;382: 889-899
15. Garrett LA, McCann CK: Abnormal cytology in 2012: management of atypical squamous cells, low grade intraepithelial neoplasia and high grade intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2013;56:25-34
16. Granados G, Tratamiento del cáncer, Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Editorial Manual Moderno. México DF, 2016.
17. Ortega R, Nicaragua reduce mortalidad materna y muertes por cáncer cérvico uterino[Internet], Managua, Nicaragua, publicado 24 enero 2019, [consultado 30 abril 2019] Disponible en: <https://www.el19digital.com/articulos/ver/titulo:86693-nicaragua-reduce-mortalidad-materna-y-muertes-por-cancer-cervico-uterino>



18. Herrera A, Manual de Oncología, Procedimientos médico quirúrgicos, Quinta edición, Editorial McgrawHill, México D.F 2013.
19. Berek J, Oncología Ginecológica, 5° edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
20. Zebu I, Voglino G, Delius H et al.: Risk of cervical cancer and geographical variations of human papillomavirus 16, E6 polymorphisms. Lancet 1998;352:1441-1442.
21. Mighty KK, Laimins LA: The role of human papillomaviruses in oncogenesis. Recent Results Cancer Res 2014;193:135-148.
22. CDC. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011:1705-1708. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189893>
23. Kainz C: The Bethesda System an Improvement in the Classification of Cervical Cytology. Geburtshilfe Frauenheilkd. 1995;55:435-440.
24. Bornstein J, Bentley J, Bösze P et al.: 2011 Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012;120:166-172
25. Massad LS, Einstein MH, Huh WK et al.: 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013;17:1-27
26. Karjane N, Chelmow D: New Cervical Cancer Screening Guidelines, Again. Obstet Gynecol Clin North Am 2013;40:211-223.
27. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al.: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Am J Clin Pathol 2012;137:516-542.
28. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJLM, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J: Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: A summary of meta-analyses. Vaccine 2006;24(3):78-89
29. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186---92



30. Elfgrén K, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2002;100 5 Pt 1:965---71

ANEXOS



Anexo 1:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Manejo expectante versus crioterapia de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado en pacientes atendidas en el Hospital Alemán Nicaragüense. Enero 2017-diciembre-2019”.

No de ficha: ____ **No expediente:** _____

Manejo expectante: _____ **Terapia con Crioterapia:** _____

1.- Características sociodemográficas de las pacientes.

1. Edad : __años
2. Procedencia: _____
3. Escolaridad: _____.
4. Ocupación: _____.
5. Estado civil: _____.

2.- Antecedentes ginecoobstétricos en las pacientes.

1. IVSA: _____
2. Número de parejas sexuales: _____.
3. Paridad: nulípara _____ multípara _____
4. Métodos de planificación familiar: Si: _____ No: _____
 - a. Si la respuesta anterior es si, especificar cual:

5. Uso de preservativos: _____
6. Infecciones de transmisión sexual: _____.
7. PAP anterior: SI _____ No: _____.



8. Fecha de último PAP: _____.

9. Resultado de último PAP: _____.

3.- Evolución: regresión, persistencia y progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con manejo expectante versus crioterapia en las pacientes en estudio.

1. Fecha de citología cervical con la cual se hizo diagnóstico:

2. Resultado de citología cervical al momento del diagnóstico:

3. Resultado de biopsia al momento del diagnóstico:

_____.

4. Resultado de citología cervical a los 6 meses de control:

_____.

Regresión: _____

Persistencia: _____

Progresión: _____

5. Resultado de citología cervical a los 12 meses de control:

_____.

Regresión: _____

Persistencia: _____

Progresión: _____

6. Colposcopia de control

Normal__

TAG1__

TAG 2__



Anexos 2



Perfil de Selección de Pacientes con Expediente Clínico disponible.

