

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN. MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.
HOSPITAL OCCIDENTAL DE MANAGUA.
DR. FERNANDO VELEZ PAIZ.



**Tesis Monográfica para optar al título de
'Especialista en Ginecología y Obstetricia.'**

**Persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado tratadas con
Crioterapia; en pacientes atendidas en dos años de experiencia del
Hospital Fernando Vélez Paiz de Enero 2018 A Agosto Del Año 2019.**

**Autor:
Dr. Elmer Faubricio Vega Méndez.**

**Tutor:
Dr. Rafael Salina Pérez.
Gineco- Obstetra.**

**Tutor Metodológico:
Dr. Roberto Orozco.
Gineco-Obstetra.**

Managua, Enero 2020.

Resumen.

La persistencia de lesión intraepiteliales de bajo grado es de un 30 %, con una progresión a lesión de alto grado de un 10 %, y solo 1 % puede evolucionar a cáncer, existiendo dos tipos de manejos para lesiones de bajo grado el manejo expectante y el manejo por métodos considerados de primera línea como es la crioterapia. Esto está en dependencia de los hallazgos citológicos, colposcopicos y de resultados de biopsias, según las características propias de cada paciente. Por lo que es necesario determinar cuál es la persistencia de esta lesión posterior a la realización de la crioterapia en un centro que esta iniciado la atención. Dentro de la investigación se relacionó los aspectos biológicos como no biológicos, los cuales considere de gran importancia determinar la persistencia posterior al tratamiento con crioterapia en la Neoplasia Intraepiteliales Cervical. **Objetivo:** Determinar la persistencia de lesión intraepiteliales de bajo grado posterior al tratamiento con Crioterapia en pacientes que acuden al Hospital Fernando Vélez Paiz, con Neoplasia Intraepiteliales Cervical bajo grado. **Metodología:** Estudio Retrospectivo transversal, descriptivo en Pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de ginecología a quienes se les diagnostique algún tipo de Neoplasia Cervical intraepiteliales de bajo grado, del Hospital Fernando Vélez de Enero 2018 a Agosto 2019. **Resultados:** Encontrando la mayor parte de la población paciente entre las edades de 20 a 29 años, las cuales iniciaron vida sexual antes de los 18 años, con más de tres parejas sexuales y multigesta, el fumado aumenta el riesgo de infección por el virus del papiloma humano que aumenta la probabilidad de presentar un LIEBG. **Conclusiones:** encontrando una persistencia de 11.43 % a los 4 meses el cual disminuye hasta un 0.80 % a los 12 meses por lo que se considera método aceptable, eficaz y eficiente en el manejo de las lesiones intraepiteliales.

DEDICATORIA.

A Dios, que me ha dado múltiples oportunidades para levantarme después de caer.

A mis madres **Teresa Méndez, Yamileth Méndez** y a mi hermano **Luís Velázquez** por ser mi fuente de perseverancia, incondicionales, acompañándome en cada uno de mis pasos.

A mis **Maestros, Amigos y Compañeros de residencia** por sus consejos y apoyo en momentos difíciles durante estos años de formación.

AGRADECIMIENTO.

A mi tutor clínico, Dr. **Rafael Salina Pérez**, quien me ha dado la oportunidad de aprender junto a él en múltiples ocasiones, por sus consejos, paciencia y ayuda incondicional.

A todo el personal del HFVP que de una u otra forma contribuyeron en mi formación.

OPINIÓN DEL TUTOR.

El presente trabajo sobre la persistencia de las lesiones de bajo grado en las pacientes tratadas con crioterapia en sus primeros años de experiencia del HFVP es un estudio de mucha importancia para conocer y obtener nuestros primeros bases estadísticas de determinar para conocer la el nivel de resolución de los diferentes problemas médicos que a diario nos llegan a la consulta por nuestras paciente, dando las pautas para estudios nuevos y de interés técnico, científico.

Si queremos actuar para detener el avance del cáncer cervico-uterino en nuestro país debemos iniciar combatiendo y tratando de forma oportuna lesiones pre malignas del cérvix.

Dr. Rafael Salina Pérez.

Gineco-Obstetra.

Contenido

CAPITULO I.	7
1.1 INTRODUCCION.....	7
1.2 ANTECEDENTES.	9
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	12
1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	13
1.5 OBJETIVOS.	15
1.6 MARCO TEÓRICO.....	16
CAPITULO II.	37
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	37
CAPITULO III. DESARROLLO.	45
3.1 RESULTADOS	45
3.2 DISCUSION DE LOS RESULTADOS	56
3.3 CONCLUSIONES.....	59
3.4 RECOMENDACIONES.....	60
CAPITULO IV.	61
4.1 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	61
ANEXOS.	65

CAPITULO I.

1.1 INTRODUCCION.

La lesión intraepitelial de bajo grado (LIE-BG), se refieren a cambios celulares atípicos en el tercio inferior del epitelio, la mayoría de las veces se acompaña de atipia coilocítica (efecto de VPH) (M. R. Sarduy Nápoles, 2008).

El riesgo de persistencia de la lesión de bajo grado es de 30%, de regresión del 60 % y 10% de progresión a lesión intraepitelial de alto grado (LIE-AG), y el riesgo de progresión a cáncer invasivo de 1% (Tafurt-Cardona, Acosta-Astaiza, & Sierra-Torres, 2012).

Existen dos tipos de posturas sobre el manejo para estas lesiones: manejo expectante y el tratamiento inmediato. La decisión del tipo de abordaje va a depender de los hallazgos citológicos, colposcópicos, de la biopsia cervical y de características de cada paciente (Nazzal N, Reinero C, Abarzúa, Liendo, & Palma, 2003).

Existe una variedad de métodos disponibles incluyendo crioterapia, conización con bisturí frío, vaporización de láser, procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP), escisión con asa grande de la zona de transformación, la coagulación fría y la histerectomía (Uzcátegui, Tovar, Lorenzo, & González, 2012).

La crioterapia, permite calcular la profundidad de alcance de su efecto de destrucción tisular, midiéndolo por el halo que se forma alrededor de la probeta o punta, que para tal caso se usa. (Balestena Sánchez, Suárez Blanco, Piloto Morejón, & Batista Carvajal, 2003)

Las limitantes en su uso, se presentan cuando el cérvix es irregular, y no se consigue una aplicación adecuada a su superficie y se requiere de más de una sesión congelatoria, o que la lesión se extienda ampliamente hacia los fondos de saco vaginal, lo que es extremadamente raro. (Cabezas Cruz, 1998)

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN
PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE
ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

En Hospital Fernando Vélez Paiz, el cual trata patologías ginecológicas cuenta con una clínica de Colposcopia donde se realizan tratamientos para las lesiones de bajo grado. El presente estudio pretende identificar la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con Crioterapia atendidas en sus dos primeros años de experiencia de Enero 2018 a Agosto 2019.

1.2 ANTECEDENTES.

Para evaluar la Persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia, es conveniente referir la consulta documental de estos trabajos realizados que guardan relación con los objetivos propuestos en este estudio.

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la tasa de incidencia anual de cáncer cervicouterino, fue de 100 casos por cada 100,000 mujeres en países como Brasil, Costa Rica, Jamaica, Perú y Panamá. Se han realizado diferentes estudios que correlacionan el diagnóstico citológico, colposcópico e histológico de neoplasia Intraepitelial temprana. En 2002, Omier, D. y Taylor, E. en Corn Island y Laguna de Perlas, realizaron un estudio sobre la relación de las enfermedades de transmisión sexual con neoplasia cervical, de 108 casos, el 97% presentó enfermedad de transmisión sexual, las lesiones pre malignas tenían una prevalencia del 6.48% y el grupo de mayor afectación encontrado fue el de 30 a 45 años, multigestas y que no se habían realizado Papanicolaou previos. En el departamento de anatomía patológica y citológica del Hospital General Dr. Manuel Gea González (México) en el período comprendido de 2006-2008 se revisaron todos los casos diagnosticados como neoplasia cervical temprana concluyéndose una correlación entre la citología y patología en un 84.3%, mostrándose una sensibilidad del 92%, especificidad del 94% y valor predictivo positivo del 90% y la edad de mayor riesgo para desarrollar neoplasia Intraepitelial cervical temprana fue en personas mayores de 20 años.

A nivel internacional una revisión sistemática de Cochrane (2013) Martin-Hirsch at al. Evaluaron la efectividad y la seguridad de la crioterapia en lesiones intraepiteliales donde los autores observaron que no se encuentran en términos de fracasos de tratamiento o morbilidad en las pacientes con lesión intraepiteliales.

En el Hospital San Martin Porres de Bolivia (2013) se realizó un estudio prospectivo, analítico, longitudinal en donde se estudiaron 113 pacientes con lesión intraepiteliales

encontrando una incidencia de 0.68 %, con una persistencia del 10 % de las cuales se necesitó la necesidad de una segunda sesión de crioterapia, por lo que concluyen que este procedimiento ambulatorio, sencillo y de bajo costo para el manejo de lesiones intraepiteliales de bajo grado.

En el hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala (2013) se realizó un estudio Longitudinal, descriptivo en 50 pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Ginecología con el Diagnóstico de Displacia leve a las cuales se le realizo crioterapia encontrando una eficacia del tratamiento del 74 %.

Arteaga-Castellón, del Hospital de Guadalajara en el 2013 realizaron un estudio descriptivo en pacientes con Lesión intraepiteliales de bajo grado las cuales fueron tratadas con crioterapia encontrando que un 30 % de las pacientes tratadas persistía la lesión y que solo un 10 % hubo progresión.

Dolman, et al., realizaron un metaanálisis en 2014 en el cual se incluyeron 4569 pacientes con NIC tratadas con crioterapia, se obtuvo una tasa de curación del 96% [IC: 92-99%] y el 95% (IC: 92-98%) se obtuvieron para la enfermedad LIE-BG y LIE-AG, respectivamente. Los efectos secundarios y los efectos adversos fueron infrecuentes y no alteran la fertilidad de las pacientes, lo cual hace de este método, un tratamiento aceptable, eficaz y eficiente el manejo de las lesiones intraepiteliales (Dolman, Sauvaget, Muwonge, & Sankaranarayanan, 2014).

Chávez realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa del Servicio de Ginecología del Hospital Bertha Calderón de enero 2008 a enero 2010 donde se encontró La lesión preinvasiva del cérvix más frecuente encontrada fue la lesión intraepitelial de bajo grado. La frecuencia de NIC1 en PAPS de control fue de 37.9% y durante la biopsia fue de 48.1%, de los 198 casos 190 fueron tratados con crioterapia. El Papanicolaou fue el método de seguimiento citológico más utilizado.

Durante el seguimiento de estas pacientes a los 6 meses no hubo recidivas, al año todos los casos fueron negativos. (Chávez, 2010)

Omier en el 2017 presento un estudio retrospectivo, de corte transversal en pacientes atendidas en el HBCR en donde se seleccionaron a 165 pacientes, en donde 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 los 12 meses 1 de cada 10 mujeres.

1.3 JUSTIFICACIÓN.

Relevancia Metodológica: la realización de este estudio permitirá generar nuestras propias estadísticas e impacto en nuestra población del manejo de las lesiones intraepiteliales.

Originalidad: el generar información, datos y valores estadísticos de nuestra población, permite comprender las ventajas, deficiencias y retrasos tanto en el diagnóstico como en el manejo de las lesiones intraepiteliales, al igual mejorando la calidad de atención.

Conveniencia institucional: Es importante destacar la pertinencia de esta problemática a nivel institucional ya que tanto la Organización Mundial de la Salud como el Ministerio de Salud de Nicaragua promueven la identificación y diagnóstico temprano de las lesiones intraepiteliales y así disminuir la morbimortalidad asociada a cáncer cérvicouterino.

Relevancia Social: el identificar los factores asociados al igual que las características clínicas de las pacientes con diagnóstico de lesión intraepiteliales permitirá un manejo adecuado que permita desarrollar alternativas preventivas y terapéuticas para la esperanza de resolución de la paciente.

Valor Teórico: El aporte científico de este estudio permitirá obtener estadísticas propias, así como el propósito de este estudio sirva de base para mejorar y actualizar los protocolos nacionales y servir de guía para estudios futuros que permitan mejorar y disminuir la morbimortalidad asociada a esta patología.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Caracterización

Todas las mujeres presenta riesgo de desarrollar una Neoplasia Intraepitelial Cervical la cual constituye un grave problema de salud en las mujeres de los países subdesarrollados, anualmente más de 231 mil mujeres mueren en el mundo por cáncer de Cérvix y aproximadamente el 80% de estas pacientes se encuentra en países como el nuestro, el cual está relacionado con el Virus del Papiloma Humano, que es una enfermedad de transmisión sexual, puede prevenirse oportunamente identificando y tratando aquellas mujeres con lesiones precancerosas (NIC I, NICII, NICIII) producidas por el VPH. En algunas comunidades las estrategias para disminuir las infecciones por VPH contribuyen a disminuir la incidencia así mismo la morbimortalidad del cáncer cérvicouterino.

Delimitación

Las pacientes diagnosticadas con Lesión intraepiteliales Hospital Fernando Vélez Paiz tienen una respuesta clínica variada por lo que se brinda manejo y seguimiento de esta patología, Así mismo brindar consejería y educación sobre las medidas preventivas y de factores de riesgos están realizados.

Formulación

A partir de la caracterización y delimitación del problema antes expuesto, se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál es la persistencia de la crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado atendidas en el Hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo de Enero 2018 a Agosto 2019?

Sistematización

1. ¿Cuáles son las características sociodemográficas de la población en estudio?
2. ¿Cuáles son los antecedentes personales patológicos, no patológicos y ginecoobstétricos de la población en estudio?

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

3. ¿Cuáles fue el Diagnostico de ingreso de las pacientes con Lesión intraepiteliales de bajo grado?
4. ¿Cuál es la persistencia de lesión intraepiteliales de bajo grado?

1.5 OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar la persistencia de Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado en mujeres tratadas con crioterapia en el Hospital Fernando Vélez Paiz de Febrero 2018 a Agosto 2019.

Objetivos específicos.

1. Describir las principales características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Mencionar los antecedentes ginecobstetricos en mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado.
3. Conocer el diagnostico citológico - colposcopico de las pacientes con lesiones intraepiteliales al ingreso al programa de colposcopia.
4. Determinar la recurrencia de lesión intraepiteliales de bajo grado en mujeres tratadas con crioterapia.

1.6 MARCO TEÓRICO

Las Lesiones intraepiteliales de bajo grado se desarrollan a partir de la unión escamoso-cilíndrica y preceden a los carcinomas epidermoides, que suponen el 80-90% de las lesiones invasivas del cuello uterino. Las LIE-BG constituyen una gama de lesiones que se caracterizan por una desorganización estructural relacionada principalmente con un trastorno de la diferenciación y una proliferación de células atípicas. La infección persistente de la mucosa cervical por el virus del papiloma humano (VPH) constituye una condición necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de sus lesiones precancerosas (Baldauf et al., 2013).

La lesión intraepitelial escamosa de bajo grado o LIE de bajo grado anteriormente era conocida como displasia leve y neoplasia intraepitelial cervical grado 1 o NIC 1. Se denomina lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo grado cuando se encuentran células levemente anormales en la superficie del cuello uterino. La LIE de bajo grado no es cáncer y, en la mayoría de los casos la lesión desaparece por sí sola, sin necesidad de tratamiento alguno (Rakotomahenina et al., 2016).

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) ha sido reconocida como un factor etiológico para el desarrollo de cáncer cérvicouterinos. El virus del papiloma humano tiene tropismo por las células epiteliales. Así, pueden producir infecciones tanto de piel como de mucosas. Los virus que son capaces de infectar las mucosas se dividen en genotipos de alto y bajo riesgo, de acuerdo a si su infección puede conducir o no al desarrollo de cáncer. Los HPV 6 y 11 producen verrugas benignas en el tracto genital, y no son oncogénicos. La infección está caracterizada por lesiones verrugosas y el tratamiento para su eliminación es costoso. Por otro lado, los HPV de alto riesgo (HR-HPV), causan lesiones mucho menos evidentes y son clasificados como potencialmente oncogénicos, ya que están asociados con más del 99% de los cánceres del cérvix. El número de HR-HPVs varían entre 13 y 19, pero

los tipos HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58 conllevan constantemente un alto riesgo. De estos, el HPV16 se encuentra en aproximadamente el 60% de todos los CaCu, mientras el HPV18 está involucrado en un 10-20%, mientras los HPVs tipo 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73 juntos constituyen el 20-30% restante de los CaCu. El HPV ha sido implicado en el 85% del cáncer del canal anal, 50% del cáncer de vulva, vagina y pene, 20% del cáncer orofaríngeo y 10% del cáncer laríngeo y esofágico. A pesar de que la tasa de progresión carcinogénica es relativamente baja, las infecciones con HR-HPV se encuentran en la mayoría de los cánceres cérvicouterinos.

Las mujeres son infectadas por alguno de estos virus poco tiempo después del inicio de la vida sexual activa, y la mayoría de las infecciones ocurren en mujeres menores de 25 años. Después de esa edad, la prevalencia disminuye rápidamente. En mujeres de edad media, las infecciones por HPV son transitorias, volviendo a observarse un incremento en las infecciones en mujeres de 30 años. El cáncer cérvicouterinos está caracterizado por una fase premaligna bien definida, la cual puede ser detectada por examen citológico de células cervicales exfoliadas (prueba de Papanicolaou). Desde la implementación de la citología (Pap), la tasa del CaCu ha disminuido considerablemente, y a pesar de que la mayoría de las mujeres que han fallecido por CaCu nunca se realizaron una prueba de Pap, muchas de ellas recibieron resultados negativos de su prueba. Esto se debe a que la sensibilidad de la citología es limitada por el error del muestreo, donde pocas células son colocadas en el frotis, agregándose el error de interpretación, donde pocas células anormales no son identificadas entre la multitud de células normales que también se encuentran en el frotis cervical bien tomado. El error de muestreo más común es la falta de células de la zona de transición cervical. Otro problema asociado al Pap, se reporta como resultado ASCUS (de sus siglas en inglés atypical squamous cells of undetermined significance = células atípicas escamosas de significado incierto), el cual es un hallazgo citológico sugestivo, pero no concluyente de lesiones escamosas intraepiteliales. Esto genera incertidumbre en el médico hacia la conducta a seguir. ASCUS permanece como una entidad que se reporta en 5-10% en el PAP.

Los cambios premalignos cervicales representan un espectro de anomalías histológicas que van desde un NIC 1 (displasia leve), NIC 2 (displasia moderada) y NIC 3 (displasia severa/carcinoma in situ) hasta cáncer invasivo.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los HPV son virus pequeños ADN de doble cadena, de la familia Papovaviridae. Aunque el genoma viral puede variar ligeramente entre los diferentes tipos de HPV, se acepta que típicamente contienen cerca de 8.000 pb y codifica en ocho o nueve marcos abiertos de lectura, los cuales son transcritos como ARNm policistrónicos. La cápside del virus está formada por dos proteínas. La proteína L1 es el elemento estructural primario, encontrándose 360 copias de la proteína organizada en 72 capsómeros en los viriones infectantes. La proteína L2 es un componente menor del virión y se cree que puede estar presente en el centro de los capsómeros pentavalentes en los vértices del virión. Esta proteína L2 interviene en la entrada del virus a las células, en la localización de los componentes virales en el núcleo, en la unión al ADN, en la formación de la cápside y en la estabilidad. Ambas proteínas juegan un papel muy importante en mediar la eficiencia de la infectividad del virus. La infección por HPV requiere que las partículas virales accedan a la capa basal epitelial y penetren a las células basales en división. Es bien conocido que previo a que los HPV establezcan una infección, tienen que experimentar un complicado proceso para unirse y entrar a la célula huésped. Hay controversia sobre la naturaleza del receptor viral, pero se cree que son los proteoglicanos heparán sulfato (HSPGs) los receptores iniciales. Se ha observado que L2 de todos los virus HPV secuenciados, contienen en su extremo amino terminal una secuencia consenso que es escindido por furina, una pro-proteína convertasa, y la escisión por furina se supone es necesaria para la unión y entrada del virus a la célula, ya que esto provoca un cambio conformacional de la cápside viral, seguido de la liberación de los HSPGs para la posterior asociación con un receptor putativo secundario, que se cree es una integrina 6. Otros estudios evidencian que el rompimiento de furina puede llevarse a cabo en la superficie celular o dentro de un compartimiento endosomal temprano, y las cápsides se liberan en un

compartimiento endosomal tardío, llevando a liberar el genoma asociado del endosoma hacia el citoplasma por un mecanismo que involucra el extremo C-terminal de L2.

CICLO DE VIDA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El ciclo de vida del HPV está ligado al programa de diferenciación de la célula huésped infectada, el queratinocito, pero la expresión de altos niveles de proteínas virales y el ensamblaje viral ocurren exclusivamente en las capas superiores, es decir, en el estrato espinoso y en el epitelio granuloso del epitelio escamoso. Las células en la capa basal consisten en células troncales y células en tránsito que se están dividiendo continuamente y proveen un reservorio de células para las regiones suprabasales. La infección de estas células por el HPV conduce a la activación de la expresión en cascada de los genes virales que provoca la producción de aproximadamente 20 a 100 copias extracromosómicas del ADN viral por célula. Este promedio de número de copias es establemente mantenido en las células basales indiferenciadas a través del curso de la infección. La integración viral es más común que ocurra en las células que contienen este número de episomas. En los episomas, la expresión de genes virales es mínima y en particular, la expresión de los oncogenes E6 y E7 está bajo un control muy estricto, y sus proteínas son discretamente detectables. Cuando el queratinocito infectado entra al compartimento de diferenciación, sale del ciclo celular, hay una regulación positiva de la expresión de los genes virales, ocurre la replicación del ADN viral y entonces el número de copias virales aumenta al menos a 1000 copias/célula, y se observa abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y de los genes tardíos. Las infecciones genitales por el HPV son transmitidas principalmente por contacto sexual, se considera que a través de microabrasiones del epitelio que expone a la infección viral a las células de la capa basal.

Los HPVs pueden encontrarse en el material cervical en forma de episomas, en formas integradas o en forma mixta que contiene ambas. La integración usualmente causa delección

o alteración del gen viral regulador E2, mientras retiene un segmento variable que incluye a los oncogenes E6 y E7 y la región reguladora corriente arriba. La sobreexpresión de E2 por los promotores heterólogos en las células huésped con el HR-HPV integrado, puede reprimir al promotor temprano del virus provocando una disminución drástica en la expresión de los genes E6 y E7. Así, la integración del HR- HPV y la delección o alteración de E2 conduce al aumento de expresión de los oncogenes virales. Las células que tienen integrado al HR-HPV adquieren una ventaja de crecimiento sobre las células que albergan episomas del HR-HPV (el estado natural del virus en infecciones productivas) y muestran un aumento de inestabilidad genómica. La integración viral al genoma de la célula huésped ocurre corriente abajo de la expresión de los genes tempranos E6 y E7, frecuentemente en la región E1 o E2; esta interrupción provoca la pérdida del control negativo de la expresión del oncogén por la expresión de la proteína del gen regulador viral E2. Los transcritos derivados del virus integrado son más estables que los derivados del ADN viral episomal, y la integración del HPV 16 ha sido asociado con una ventaja de crecimiento selectiva en las células afectadas.

La prevalencia en células exfoliadas de cérvix o de tejido cervical de episomas o formas integradas del HPV o ambas, varía según el grado de severidad de la enfermedad, del tipo de HPV que se encuentre presente y del método utilizado para determinar el estado físico del virus. Se ha propuesto que la identificación de formas integradas del HPV podría ser un biomarcador muy útil para la enfermedad progresiva. Sin embargo, hay varios problemas con esta propuesta. Primero, la identificación del pequeño número de formas integradas sobre una base de formas episomales es un reto técnico cuando sólo están disponibles células exfoliadas para el análisis. Segundo, si los genomas integrados están transcripcionalmente silentes, o si se obtienen poco tiempo después de la integración, entonces su detección puede tener una utilidad pronóstica limitada. Aunque las formas integradas se detectan en más del 40% de las mujeres con NIC 3, la transcripción activa de las formas integradas se han reportado solamente en el 15% de las pacientes. La detección de transcritos derivados de virus integrados nos proporcionaría información pronóstica más útil. Sin embargo, se ha

demostrado que en los queratinocitos cervicales a los cuales se integrará el virus, solamente puede haber transcritos después de que ocurra una disminución del número de episomas que expresen E2.

Esta pérdida del gen E2 en los episomas se asocia con la activación endógena de los genes antivirales aumentando la expresión de los oncogenes virales en las células que poseen las formas integradas. Una vez que el virus logra penetrar a la célula huésped inicia la expresión de sus genes. Los productos de los genes pueden ser divididos en tempranos (E) y tardíos (L), dependiendo del momento en que se expresan durante el ciclo de vida viral. Las moléculas críticas en la replicación viral son E6 y E7, las cuales inactivan funcionalmente los productos de dos genes supresores de tumores muy importantes, el gen p53 y Rb, respectivamente. Ambos oncogenes inducen la proliferación, inmortalización y transformación maligna de las células infectadas.

DE LA INFECCIÓN AL CÁNCER

Los virus infectan los queratinocitos basales primitivos, pero los niveles de expresión elevada de proteínas virales y el ensamblaje viral, ocurren exclusivamente en las capas del estrato espinoso y granuloso del epitelio escamoso. La expresión de genes virales está confinada al queratinocito, y no hay evidencia de que tales genes se expresen en otra célula que no sea queratinocito. Poco después de la infección, la replicación de los episomas virales parece ser independiente del ciclo celular y se producen aproximadamente de 50 a 100 copias por célula. Se cree que la célula deja este estado primitivo para transformarse en una célula proliferativa del epitelio. En esta etapa la expresión viral es mínima, la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 están bajo un control muy estricto, por lo que sus transcritos son escasamente detectables. Cuando el queratinocito entra al estatus de diferenciación, sale del ciclo celular e inicia un aumento masivo en la expresión de los genes virales, formándose al menos 1000 copias de virus por célula, con abundante expresión de los genes tempranos E6 y E7 y la

expresión de genes tardíos. El HPV codifica sólo una proteína para la replicación del ADN, la enzima E1 y además de esta la proteína viral E2, fuera de ello, la replicación viral es totalmente dependiente de la maquinaria de síntesis del ADN celular. El problema para los virus es que las ADN polimerasas celulares y los factores de replicación sólo se producen en células con mitosis activa. Para resolver este problema, los virus codifican proteínas del ciclo de vida viral, que reactivan la síntesis de ADN celular en células sin ciclo celular, inhibe la apoptosis y retarda el programa de diferenciación del queratinocito infectado, creando un ambiente que es permisivo para la replicación del ADN viral. Los detalles a fondo no son bien conocidos, pero los genes virales centrales para estas funciones son el E6 y el E7. En esta estrategia de replicación el ADN viral se replica y el virus se ensambla en una célula que estaba destinada a morir por causas naturales; no hay citólisis inducida por el virus, no hay necrosis y de ahí que no induzca inflamación, lo cual dificulta la activación de las células dendríticas y del inicio de una respuesta inmune efectiva. Este virus no produce viremia, por lo que pasa desapercibido por el sistema inmune. Además, al igual que todos los ADN virus, tiene mecanismos para inhibir la síntesis de interferón por la célula huésped. Estas estrategias virales generan infecciones crónicas por largos periodos de tiempo.

Epidemiología de la persistencia y progresión de lesiones epiteliales.

La infección por el VPH es común, con una incidencia máxima en la adolescencia, poco después del inicio de la actividad sexual. Sin embargo, la mayoría de las infecciones se resuelven espontáneamente en un plazo de 2 años. La prevalencia de esta infección en América es del 15,6%. La mayoría (90%) de las infecciones por VPH son transitorias (Concepción, Álvarez, & Reyes, 2017).

La duración media de la infección varía entre 6-12 meses y 6 meses - 2 años. Se ha establecido que la duración es mayor en los VPH de alto riesgo (duración media: 13,5 meses) que para los de bajo riesgo (8,2 meses). El 25% de las mujeres con infecciones por el VPH

presentan cambios citológicos propios de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) detectables en la citología (Concepción et al., 2017).

Se ha observado que la lesión LIE-BG remite a los 12 meses en 61% de los casos (IC 95%: 53-70) y a los 36 meses en el 91% de los casos (IC 95%: 84-99), en especial en adolescentes y mujeres jóvenes. La probabilidad de remisión es menor a edades más avanzadas. En mujeres con una edad promedio de 32 años (18-55), la remisión de la LIE-BG a los 2 años de seguimiento es de 54,9% (IC 95%: 41,9-67,9) y la tasa de progresión del 19,8% (IC 95%: 9,5-30,1) (Concepción et al., 2017).

La literatura médica sugiere que las lesiones LIE-BG remiten espontáneamente en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a LIE-AG en el 10% y a invasión en el 1%. Esto va acorde con los resultados de otros estudios prospectivos donde, durante el seguimiento de LIE-BG, el riesgo calculado para desarrollar LIE-AG en estudios fue del 9-16% (Concepción et al., 2017).

Factores de riesgo asociados a la persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado.

La evidencia epidemiológica sugiere, desde hace varios años, que el VPH se comporta como una infección de transmisión sexual por lo que sus factores de riesgo tienden a ser similares a los de este grupo de enfermedades, es decir, el inicio de relaciones a edad temprana, promiscuidad, bajo nivel socioeconómico, paridad, edad del primer parto, inmunosupresión, uso de anticonceptivos orales (ACO), déficit nutricional, tabaquismo y antecedentes de infecciones de transmisión sexual (ITS) provocadas por virus del herpes simple tipo 2, Chlamydia trachomatis, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el VPH, este último considerado un potencial cofactor en la génesis del cáncer cervical (Carrero et al., 2006; Ortiz Serrano, Uribe Pérez, Díaz Martínez, & 2004).

Edad De La Primera Relación Sexual.

El inicio temprano de las relaciones implica la aparición de múltiples compañeros sexuales. Se ha demostrado que en la adolescencia los tejidos cervicouterinos son más susceptibles a la acción de los carcinógenos, y de hecho, si existe un agente infeccioso relacionado, el tiempo de exposición a este será mucho mayor. El riesgo de lesión intraepitelial cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos es 2,4 veces mayor que cuando este se tiene a los 21 años (Ortiz Serrano et al., 2004; Posso Moar et al., 2014).

Características De La Pareja Sexual.

Diversos estudios sugieren que una mujer posee mayor riesgo de contraer la enfermedad debido a las características de su compañero sexual, aunque no satisfaga las condiciones de relaciones sexuales precoces y múltiples compañeros; de hecho, la historia sexual de su compañero podría ser tan importante como la propia (Ortiz Serrano et al., 2004; Posso Moar et al., 2014).

En un estudio realizado se encontró que los compañeros de las mujeres que integraban el grupo de casos con cáncer habían tenido mayor número de parejas que las mujeres control; de la misma forma se halló que habían tenido la primera relación sexual a edad más precoz y mostraban una historia mayor de infecciones de transmisión sexual. Otras características que presentaban con mayor frecuencia eran las relaciones con prostitutas, el hábito de fumar y el poco uso de preservativos. Además, una mujer tiene alto riesgo de lesión intraepitelial si sus compañeros sexuales tienen antecedentes de cáncer de pene, o haber estado casado anteriormente con una mujer con neoplasia cervical (Ortiz Serrano et al., 2004).

Número De Compañeros Sexuales.

Existe una relación directamente proporcional entre el riesgo de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esta exposición se ha relacionado básicamente con la probabilidad de exposición al VPH. Las mujeres solteras, viudas o separadas tienen más riesgo de infectarse por VPH dado que tienen más compañeros sexuales, sean permanentes u ocasionales (Hart et al., 2001).

Torrejón en sus estudios ha demostrado la presencia de VPH cervical o vulvar en un 17-21% de las mujeres con una pareja sexual y en 69-83% de las mujeres con 5 o más parejas sexuales (Amaro et al., 2004) .

Condición Socioeconómica Y Cultural.

Existen datos controversiales respecto a la asociación entre las lesiones intraepiteliales y condición económica, social o educativa. Se acepta que las mujeres de más bajo nivel social, cultural y educativo, así como las inmigrantes extranjeras tienen mayor incidencia de lesiones intraepiteliales, pero existen estudios que muestran a las universitarias como las que más lo padecen. Existe la interrogante si esta condición está relacionada con una mayor exposición al VPH o la dificultad para acceder a los servicios de detección oportuna. Benia y Tellecha, en Uruguay, informaron que más del 60% de las mujeres de 20 a 30 años no acuden a los servicios de tamizaje más por temor y trabas administrativas que a tener que vivir en condiciones que las expone más al virus (Benia W, Tellecha G, 2000).

En diversos estudios se ha demostrado que en Estados Unidos las mujeres de ascendencia hispánica o africana tienen más riesgo de adquirir VPH y padecer lesiones pre malignas y malignas del cuello uterino; sin embargo, este aspecto de raza es más un marcador de riesgo que un evento causal por sí mismo, en la medida que las poblaciones con este antecedente

son más pobres y tienen conductas de mayor riesgo que sus contrapartes caucásicas (Ortiz Serrano et al., 2004).

Paridad y edad del primer parto.

Se ha establecido que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, después de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces (Ortiz Serrano et al., 2004).

A pesar de no existir ninguna explicación definitiva para este fenómeno, se cree que la inmunosupresión del embarazo o su influjo hormonal aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH. Bosch demostró cómo la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino (Ortiz Serrano et al., 2004).

Inmunosupresión.

La respuesta inmunitaria está considerada como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores, desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos. La infección viral es común en pacientes con supresión/defecto en el sistema inmunológico demostrado por linfopenia, con la relación linfocitos B/ linfocitos T, migración espontánea y quimiotaxis de neutrófilos disminuida. Un ejemplo evidente ha sido demostrado en pacientes infectadas con el VIH las cuales muestran un incremento en la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmunitaria contra la progresión de la enfermedad. Además, el comportamiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria en pacientes con lesiones del cuello uterino, varían según el estadio y el tipo de VPH que infecta (León Cruz & Bosques Diego, 2005).

Anticonceptivos Orales.

Aunque no existen evidencias, se cree que su uso prolongado se asocia con mayor riesgo de lesión intraepitelial. En un estudio multicéntrico realizado por la International Agency for Research of Cancer (IARC), encontró que el uso de anticonceptivos orales por menos de cinco años no se relacionaba con la presencia de lesiones intraepiteliales o cáncer cervicouterino (CaCu). El riesgo aumentó para las pacientes que los usaban entre cinco y diez o más años (Moreno et al., 2002).

En algunos estudios se ha investigado a mujeres positivas para VPH sin encontrar asociación con este factor. Se plantea que esta asociación con las lesiones por VPH tiene probablemente más una relación con el comportamiento sexual que por efecto directo; se ha visto que las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por menos de cinco años tienen el mismo riesgo que aquellas que nunca los han utilizado, pero puede subir hasta cuatro veces cuando el uso es mayor de diez años (Ortiz Serrano et al., 2004),

Déficit Nutricional.

El estado nutricional puede influir en la progresión o persistencia de la infección por VPH. El patrón de metilación del ADN VPH in Vitro se ha asociado con la actividad transcripcional viral pues la RNA polimerasa, enzima encargada de la transcripción, se une con menos afinidad al ADN metilado. Se conoce que los genes metilados ("imprinting" genómico) son inactivos, mientras que los metilados o hipometilados pueden ser transcritos para generar un producto proteico. La pérdida del "imprinting" en los fenómenos de carcinogénesis podrían vincularse con factores fisiológicos, ambientales y dietéticos, que poseen la capacidad de metilar al ADN así el folato, la vitamina B6, la vitamina B12 y la metionina pueden tener su mecanismo de acción en la prevención del cáncer de cuello uterino a través de su papel en la metilación (León Cruz et al., 2004).

Se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión de los niveles de folato lo cual se ha relacionado con el aumento de riesgo de aparición de la enfermedad en multíparas. La ingestión de comidas ricas en vitamina A y, particularmente, en retinol se asoció con la reducción del riesgo de padecer traumas de desgarro del epitelio que pueden producirse durante el parto, y por sus propiedades antioxidantes está asociado con la afección en análisis. Algunos estudios científicos consideran que una dieta baja en antioxidantes, ácido fólico y vitamina C favorece la persistencia de la infección por VPH y la evolución de las lesiones de NIC I a NIC II, III y cáncer cervicouterino pero no son concluyentes (León Cruz & Bosques Diego, 2005)

Tabaquismo.

Existe una relación directa entre el riesgo de lesiones preinvasoras y la duración e intensidad del hábito. En promedio se considera que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras.

Experimentalmente se ha demostrado la presencia de nicotina, cotinina y otros mutágenos derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial. Además, es bien conocido el daño molecular del ADN del tejido cervicouterino en mujeres que fuman. De igual manera, se postula que el tabaco induce un efecto inmunosupresor local. Diferentes estudios han encontrado mutágenos en el moco cervical, algunos a concentraciones muy superiores a las sanguíneas, lo que sugiere un efecto carcinogénico directo, aunque no es posible separar el hecho de las conductas de riesgo para adquirir VPH que se asumen con más frecuencia entre las mujeres fumadoras (Moktar, Ravoori, Vadhanam, Gairola, & Gupta, 2009).

Infecciones De Transmisión Sexual.

Se ha demostrado la asociación de cáncer de cuello uterino con infecciones de transmisión sexual. En un estudio realizado en tres países se encontró asociación entre infección por VPH y *C. trachomatis* en Colombia y España, pero no en Brasil (Ortiz Serrano et al., 2004); mientras que otros estudios han asociado la infección del serotipo G de esta bacteria con el virus. Adicionalmente, la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) facilita el desarrollo de la neoplasia, con un aumento del riesgo de cáncer entre las infectadas por el VIH de hasta 3,2 veces el riesgo de las mujeres sin VIH (Ginindza et al., 2017)

Lesiones malignas pre invasivas de cuello uterino: histología, diferenciación y diagnóstico.

Por lo general, se descubre durante un examen ginecológico mediante Papanicolaou. El propósito de este examen es diagnosticar el trastorno en estadios iniciales mientras no haya aún progresado a un carcinoma invasivo y poder tratarlo con facilidad. Por razón de que estas células rara vez contienen glucógeno en sus superficies, durante la inspección con Lugol, el cuello uterino se aprecia yodo-negativas.

Sin embargo, muchas de estas lesiones se tornan blanquecinas con la aplicación de ácido acético del 3-5% durante una colposcopia. La aparición de este tipo de lesiones en el cuello uterino es indicativo para una citología y referir su estudio a un patólogo. (Alameda, Ordi, & Costa, 2012).

Las lesiones intraepiteliales se desarrolla en la unión escamocolumnar, es decir, el área del cuello uterino en donde las células escamosas del revestimiento vaginal y la porción externa del cuello se unen con las células columnares que tapizan el canal endocervical. Las lesiones puede originarse en el epitelio plano estratificado (escamoso) de la exocervix, o en el epitelio

glandular del endocervix. Con la edad, los cambios en el pH vaginal desencadenan un proceso de metaplasma en el que las células escamosas comienzan a cubrir las células columnares, lo cual produce un área denominada zona de transformación (Bekkers, Massuger, Bulten, & Melchers, 2004).

Las lesiones invasivas de cuello uterino por lo general están precedidas de una historia de diez a veinte años de cambios celulares preinvasivos que varían desde la displasia leve hasta el carcinoma in situ (Bekkers et al., 2004). La alteración más temprana en el cuello uterino es la aparición de células atípicas en la capa basal del epitelio escamoso, lo que inicialmente se denominó hiperplasia de células basales, más tarde displasia. Dichas neoplasias pueden detectarse por examen microscópico de las células cervicales en un frotis teñido por la técnica de Papanicolaou (Grases, Tresserra Casas, & López-Marín, 2005).

Históricamente la prueba de elección para el diagnóstico de lesiones preinvasivas ha sido la citología cervical, considerado un método efectivo para reducir la morbilidad y la mortalidad por este tipo de cáncer. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud, ha evaluado como herramientas útiles además de la citología de Papanicolaou, la citología líquida y la detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) (Cortiñas, Ríos, & Sánchez Lander, 2008).

Las lesiones malignas precursoras del cáncer cervical invasivo denominadas displasias, forman un espectro morfológico conocido como Neoplasia Intraepitelial Cervical o Lesión Escamosa Intraepitelial, los cuales corresponden a un grupo de lesiones que afectan en mayor o menor grado el epitelio cervical (Rakotomahenina et al., 2016).

Este término se refiere a alteraciones donde se pierde gradualmente el control de la división celular, así como también las funciones básicas de la célula como lo son los procesos de

división y diferenciación celular, produciéndose la transformación neoplásica. Las células entonces retienen su capacidad mitótica, pero no se identifican adecuadamente conforme ascienden en el epitelio, por lo que dicha proliferación es desordenada (Rakotomahenina et al., 2016).

La intensidad de las alteraciones nucleares, la relación núcleo/citoplasma y las características citoplasmáticas han permitido clasificar estas displasias. La primera y aparentemente más temprana alteración a nivel de cuello uterino es la aparición de células atípicas en la capa basal del epitelio escamoso, lo que inicialmente se denominó hiperplasia de células basales, más tarde displasia leve y en la actualidad NIC I (Baldauf et al., 2013).

La presencia de estos cambios atípicos en las dos terceras partes de la capa epitelial constituye la NIC II o displasia moderada y la etapa siguiente, en la cual existe una transformación de casi todas las células epiteliales en células neoplásicas sin invasión del estroma subyacente es denominada NIC III, esta categoría incluye tanto la displasia severa como el carcinoma in situ, los cuales se clasifican en el mismo grupo, ya que en ocasiones resulta prácticamente imposible establecer diferencias histológicas entre ambos (Grases et al., 2005).

Posteriormente se introduce el concepto de lesión Intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), y lesión Intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG), basándose en datos citológicos. Según la clasificación o sistema Bethesda el término «alto grado» incluye el NIC II, NIC III y carcinoma in situ de la clasificación de Richard, y el término «bajo grado» el NIC I y las alteraciones celulares producidas por VPH (M. H. Schiffman, 1992).

Tratamiento de las lesiones intraepiteliales de bajo grado.

Aunque la displasia epitelial tiene el potencial de desaparecer espontáneamente, las lesiones persistentes deben ser removidas, mediante cirugía, quemados químicos, de calor (LEEP), láser o por congelación (crioterapia). En ocasiones, especialmente para los casos más avanzados se apela a una técnica poco invasiva conocida como escisión electroquirúrgica con asa, así como una conización. (Carcopino, Mergui, Prendiville, Taranger-Charpin, & Boubli, 2012).

Ante la presencia de una lesión esta debe ser tratada hasta su eliminación y la mujer será evaluada de manera citológica continua a intervalos aproximados de 3 meses en un año. Si se muestra que no ha reaparecido la lesión volverá a su control de rutina cada 6 meses por un año, y luego a nivel anual (Carcopino et al., 2012).

Métodos de tratamiento: durante varios años se utilizaron varias formas de tratamiento tales como la destrucción del epitelio cervical con ácido tricloroacético, congelación del epitelio del cuello uterino con sistema de criocirugía y las más modernas técnicas de rayos láser y radiocirugía de alta frecuencia. Como tratamiento de las neoplasias cervicales intraepiteliales causadas por el VPH tenemos que la resecciónes apropiada cuando hay las condiciones siguientes:

- No hay pruebas de cáncer micro invasor o invasor en la citología o la colposcopia ni biopsia.
- La lesión está localizada en el ectocervix y se puede ver completa.
- No hay afección del endocervix por la colposcopia.

La crioterapia destruye el epitelio superficial del cuello uterino al cristalizar el agua intracelular (que es el fenómeno que destruye la célula) es un procedimiento relativamente

seguro con pocas complicaciones las tasas de curación se relacionan con el grado de la lesión se considera por tanto aceptable para el tratamiento cuando se satisfagan los siguientes criterios (Carcopino et al., 2012):

- LIE-BG
- Lesión pequeña
- Localización ectocervical.
- No hay afectación de las glándulas endocervicales en la biopsia.

El láser puede utilizarse en las pacientes en las cuales se ha descartado la presencia de cáncer invasivo y puede verse toda la lesión. Hoy en día se recomienda la radiocirugía también llamada ASA electroquirúrgica como el método de primera elección, ya que es una técnica muy valiosa para diagnóstico y tratamiento de las neoplasias cervicales intraepiteliales tiene la ventaja de constituir en una operación diagnóstica y terapéutica simultánea durante una consulta de la paciente las complicaciones son prácticamente mínimas y los resultados son favorables al compararlos con otros métodos (Carcopino et al., 2012).

La conización del cuello uterino desempeña una función muy importante tanto diagnóstico como terapéutico y te permite descartar la presencia de cáncer invasivo (Carcopino et al., 2012).

Seguimiento

La principal ventaja del seguimiento es evitar el tratamiento de una lesión que podría haberse curado de forma espontánea y evitar así las complicaciones debidas a un tratamiento inútil. Por el contrario, el seguimiento expone al riesgo de progresión de las lesiones e incluso al desarrollo de un cáncer, sobre todo si se abandona el seguimiento o si hay una subestimación diagnóstica. (de Sanjosé et al., 2015).

Para evitar esta evolución, los criterios de selección de las pacientes y las modalidades de su seguimiento deben ser estrictos. La unión escamoso-cilíndrica debe ser visible en su totalidad y debe haber una concordancia citocolpohistológica perfecta.

Se recomienda una evaluación citocolpohistológica cada 6 meses durante 24-36 meses. (Houvenaeghel & Lambaudie, 2014) Una información precisa y detallada, que se vuelve a obtener en cada consulta, es un elemento fundamental para obtener un buen cumplimiento de las pacientes. La mayoría de las curaciones se producen en los 18 meses posteriores al diagnóstico de NIC de bajo grado. En estos casos, se debe realizar una reevaluación citocolposcópica anual durante 1- 2 años antes del seguimiento citológico trianual en el contexto del cribado del cáncer cervical. (Morales Martínez, Tejuca Somoano, Lamelas Suárez-Pola, Álvarez Miranda, & Campomanes Sánchez, 2014)

Persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado.

El curso natural de las lesiones intraepiteliales de bajo grado es variable: La mayoría de las lesiones (hasta 70%) retroceden y sólo el 10% de las lesiones de bajo grado puede progresar a LIE-AG.

En esta serie, el 62% de los frotis fueron VPH de alto riesgo positivo. Ni un solo paciente de cada 64 pacientes con el diagnóstico citológico de NIC de bajo grado progresó a NIC de alto grado (Scheungraber, Kleekamp, & Schneider, 2004) M. Schiffman et al identifico que el 91 de las infecciones por VPH prevalentes al inicio del estudio desapareció dentro de los 24 meses de estudio. La probabilidad de que una infección persistiría durante 6 meses aumentó con la duración de la infección, de 37% para una infección recién observado a 65% para una infección que ya se tenía persistió durante \geq 18 meses. No se encontró evidencia consistente

de interacciones entre múltiples tipos de VPH en cuanto a la incidencia de la nueva infección después de una infección por VPH-16 o acerca de persistencia de la infección por VPH actual (M. Schiffman, Castle, Maucort-Boulch, Wheeler, & Plummer, 2007).

Resultados poscrioterapia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado.

Las tasas de remisión con crioterapia varían según el grado de lesión (las displasias leves pueden remitir entre un 90% -100%, las displasias moderadas un 75,% - 95,9% y las displasias severas, 71,0- 91,7%). Otros estudios indican 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%. Sin embargo, la evidencia es conflictiva. Otros investigadores concluyen 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%, $p = 0,94$)(Chumworathayi et al., 2010).

El estudio de Melnikow et al., 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)(Melnikow, McGahan, Sawaya, Ehlen, & Coldman, 2009).

Un metaanálisis de 2014 en el cual se incluyeron 4569 pacientes con NIC tratadas con crioterapia, se obtuvo una tasa de curación del 96% [IC: 92-99%] y el 95% (IC: 92- 98%) se obtuvieron para la enfermedad LIE-BG y LIE-AG, respectivamente.

Los efectos secundarios y los efectos adversos fueron infrecuentes y no alteran la fertilidad de las pacientes, lo cual hace de este método, un tratamiento aceptable, eficaz y eficiente el manejo de las lesiones intraepiteliales (Dolman, Sauvaget, Muwonge, & Sankaranarayanan, 2014).

CAPITULO II.

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO.

Tipo de estudio:

Este estudio fue de tipo retrospectivo, transversal, descriptivo. (Sampieri, Collado, & Lucio, 2006)

Áreas de Estudio:

El estudio se realizó en Managua, Nicaragua. Hospital Fernando Vélez Paíz. Hospital en el servicio de Ginecología – Obstetricia que cuenta con Clínica de Colposcopia.

Período de Estudio:

La información recolectada corresponde a Febrero 2018 a Agosto 2019.

Universo:

Compuesta por 178 pacientes a la cual se le realizo crioterapia en la Clínica de colposcopia, pero solo 140 pacientes cumplen con los criterios de inclusión.

Muestra:

Constituida por las 140 pacientes que se le realizo dicho procedimiento por Lesión intraepiteliales de bajo grado.

Selección de la muestra:

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia debido a que se tomaron los casos que estaban disponibles en ese momento.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de Lesión intraepitelial de bajo grado histológico, tratadas con crioterapia y que cumplieron con seguimiento citológico según normas.
2. Pacientes con Expediente clínico con más del 95 % de información de las variables en estudio
3. Periodo comprendido de Enero 2018 a Agosto 2019.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes pendiente asistir a su citas de seguimiento.
2. Pacientes con expedientes incompletos.
3. Paciente con Diagnostico de Lesión intraepiteliales de Alto grado.

Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo conformada por expedientes clínicos.

Técnicas y procedimientos para la colecta de datos.

La fuente de información fue de tipo primaria e indirecta ya que fueron los expedientes clínicos de donde se fueron tomando los datos de las variables en estudio en una ficha de recolección de datos.

La técnica que se utilizó fue la revisión documental con el llenado del instrumento que consistió en una ficha de recolección de datos la cual fue previamente validada.

Los datos fueron capturados e ingresados en una base de datos diseñada mediante el software estadístico SPSS, v. 24 para Windows. Posterior a la realización del control de calidad de los datos registrados, se realizarán los análisis estadísticos pertinentes. De acuerdo a la naturaleza de cada una de las variables cuantitativas y cualitativas guiada por el compromiso definido en cada uno de los objetivos específicos, se realizarán los análisis descriptivos y de correlación correspondientes a las variables nominales y/o numéricas, entre ellos: El análisis de frecuencia, estadísticas descriptivas según cada caso, tablas de 2x2. Además, se realizarán gráficos del tipo: pastel o barras de manera univariadas para variables de categorías en un mismo plano cartesiano, barras de manera univariadas para variables dicotómicas, que permitan describir la respuesta de múltiples factores en un mismo plano cartesiano. Tablas cruzadas con correlación de variable.

Enunciado de variables por objetivos.

Objetivo #1.

Describir las principales características sociodemográficas de la población en estudio

- Edad
- Procedencia
- Estado civil
- Escolaridad

Objetivo #2.

Mencionar los antecedentes ginecobstetricos en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.

- Paridad,
- Inicio de vida sexual activa
- No. Compañeros sexuales
- Uso de anticonceptivo
- ITS

Objetivo #3.

Conocer el diagnostico citológico – colposcopico de PAP en mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado.

- PAP Ingreso.
- Biopsia - colposcopia.

Objetivo #4.

Determinar la recurrencia pos crioterapia en mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado.

- PAP de control post crioterapia.
- Colposcopia post-criterapea

Cruce de variables

- Edad/LIEBG
- IVSA / LIEBG
- Paridad/ LIEBG
- Persistencia/IVSA
- Persistencia / escolaridad
- Persistencia / IVSA
- Persistencia / No. Compañeros sexuales
- Persistencia / Habito de fumar

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	VALOR	TIPO DE VARIABLE.
Objetivo #1 Describir las principales características sociodemográficas de la población en estudio				
Edad	Años cumplidos al momento del estudio según expediente.	Según dato del expediente clínico.	Menos de 20 a. 21 a 30 a. 31 a 40 a. 41 a 50 a. Mayor de 50s a.	Cuantitativas.
Procedencia	Lugar de origen	Según dato del expediente clínico.	Urbano Rural.	Cualitativas.
Escolaridad.	Ultimo año aprobado	Según dato del expediente clínico.	Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria.	Cualitativas.
Estado civil.	Condición legal de relación de pareja según expediente.	Según dato del expediente clínico	Soltera Unión estable Casada	Cualitativas.
Objetivo #2. Mencionar los antecedentes ginecobstetricos.				
Paridad.	Número de partos previos al momento del estudio.	Según dato del expediente clínico	Primigestas Bigesta Trigesta Multigesta	Cualitativa.
Inicio de vida sexual activa(IVSA)	Inicio de la primera relación sexual	Según dato del expediente clínico	Menor de 18 Mayor 19	Cuantitativa Discreta.

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

Numero de compañeros sexuales	Total de parejas sexuales	Según dato del expediente clínico	1 2 3 Mayor de 3	Cuantitativa Discreta.
Uso de anticonceptivos	Uso de métodos de planificación familiar	Según dato del expediente clínico	Si No	Cualitativa. Dicotomica.
ITS	Patología de transmisión al Momento o previo al diagnóstico de una lesión pre invasiva de cérvix.	Según dato del expediente clínico	Si No	Cualitativa. Dicotomica
Objetivo #3. Conocer el diagnostico citológico colposcópico en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.				
PAP Ingreso	Reporta citológico de referencia a la Unidad de Colposcopia.	Según datos de Expediente clínico.	Inflamación. Inflamación severa. LIEBG	Cualitativa. Nominal.
Bx de Colposcopia.	Resultado de Bx tomado por colposcopia.	Según datos del expediente clínico.	Cervicitis Crónica. VPH LIEBG	Cualitativa. Nominal.
Objetivo #4. Determinar la persistencia pos crioterapia en mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado.				

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

Persistencia de LIEBG	Resultado de PAP tomado posterior a crioterapia	Según dato del expediente clínico	Negativo Persistencia	Cualitativa. Nominal.
-----------------------	---	-----------------------------------	-----------------------	-----------------------

CAPITULO III. DESARROLLO.

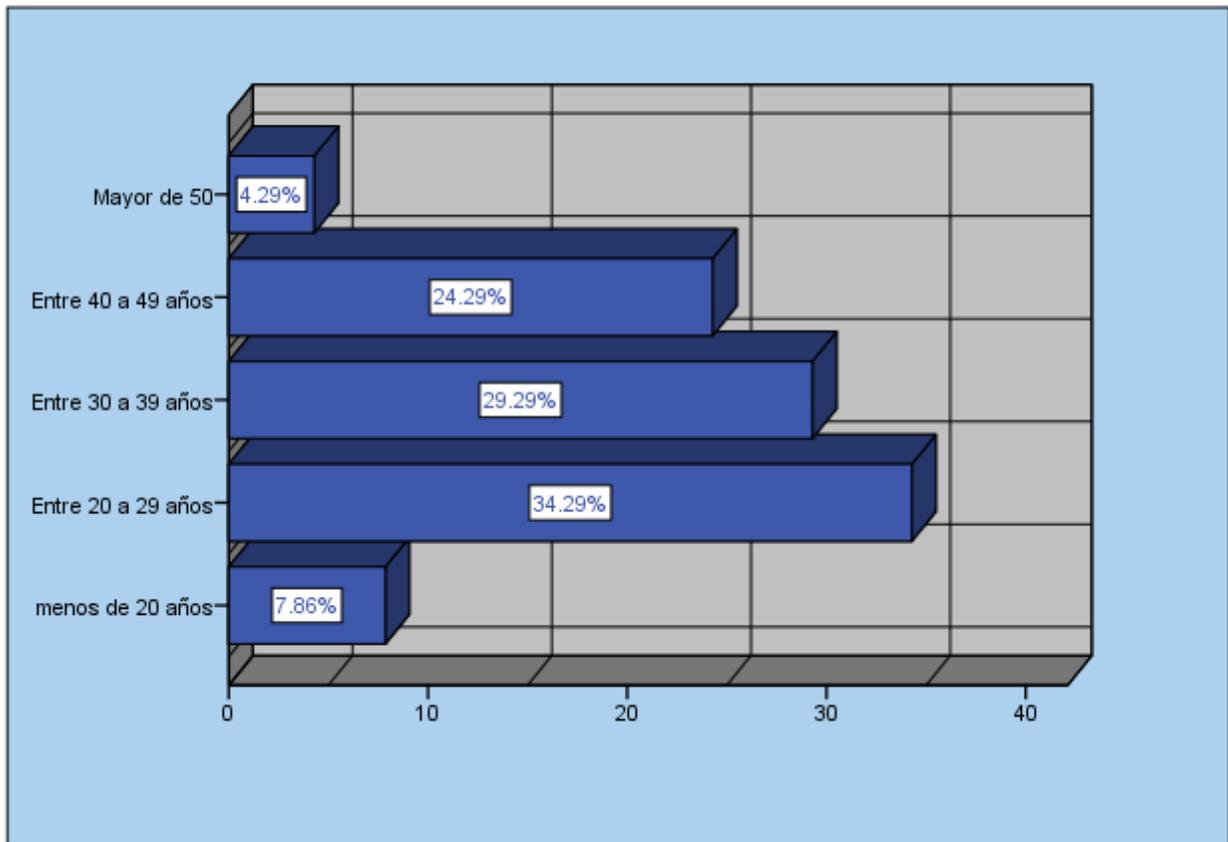
3.1 RESULTADOS

En este informe se presentan los resultados del análisis de 140 expedientes clínicos de pacientes manejadas con crioterapia como método terapéutico para lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE-BG) en el hospital Fernando Vélez Paiz atendidas de Enero 2018 a Agosto 2019.

3.1.1 Principales características sociodemográficas de la población en estudio.

Grafico. 1

Distribución porcentual de la población según grupos de edad en las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



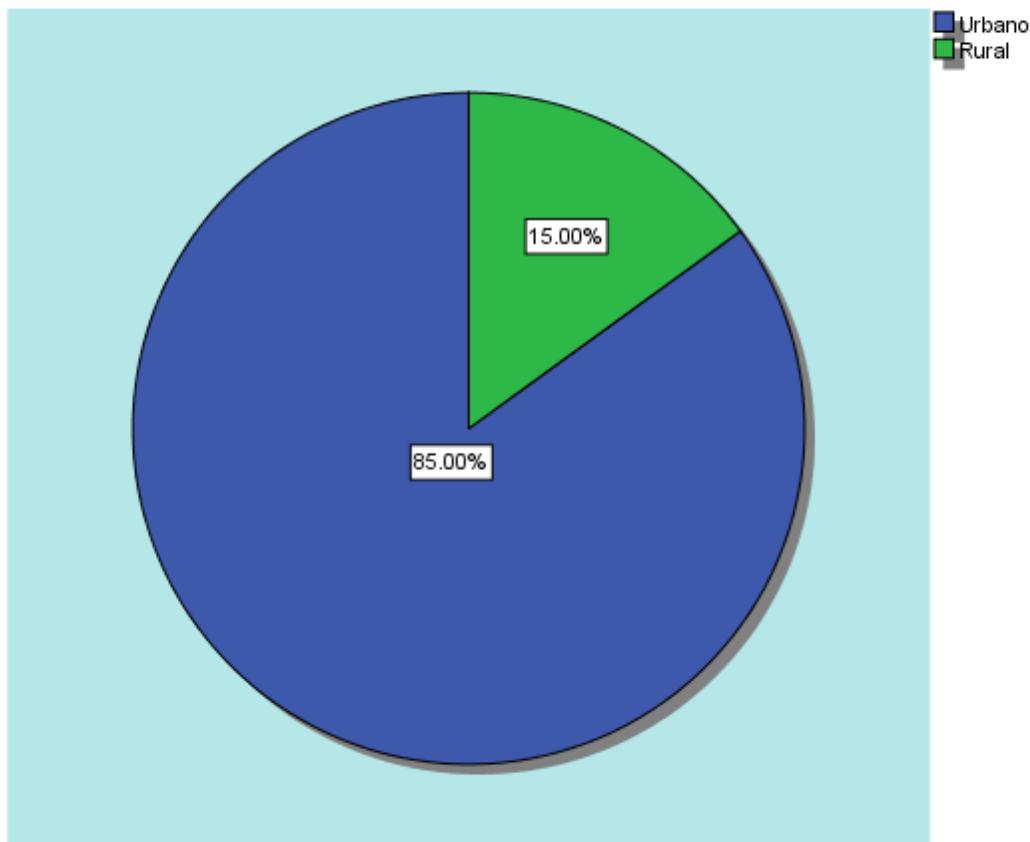
Fuente: Cuadro 1.

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

Entre las características socio demográficas consignadas en cada expediente, del total de la población estudiada, el 34.29 % (48) fueron mujeres cuyas edades oscilaban entre los 20 a 29 años años de edad, seguidas por un 29.29 % (41) de aquellas cuyas edades se encontraban entre los 30 a 39 años y en menor porcentaje entre los las edades de mayor de 5° años que corresponde al 4.29%.

Grafico. 2

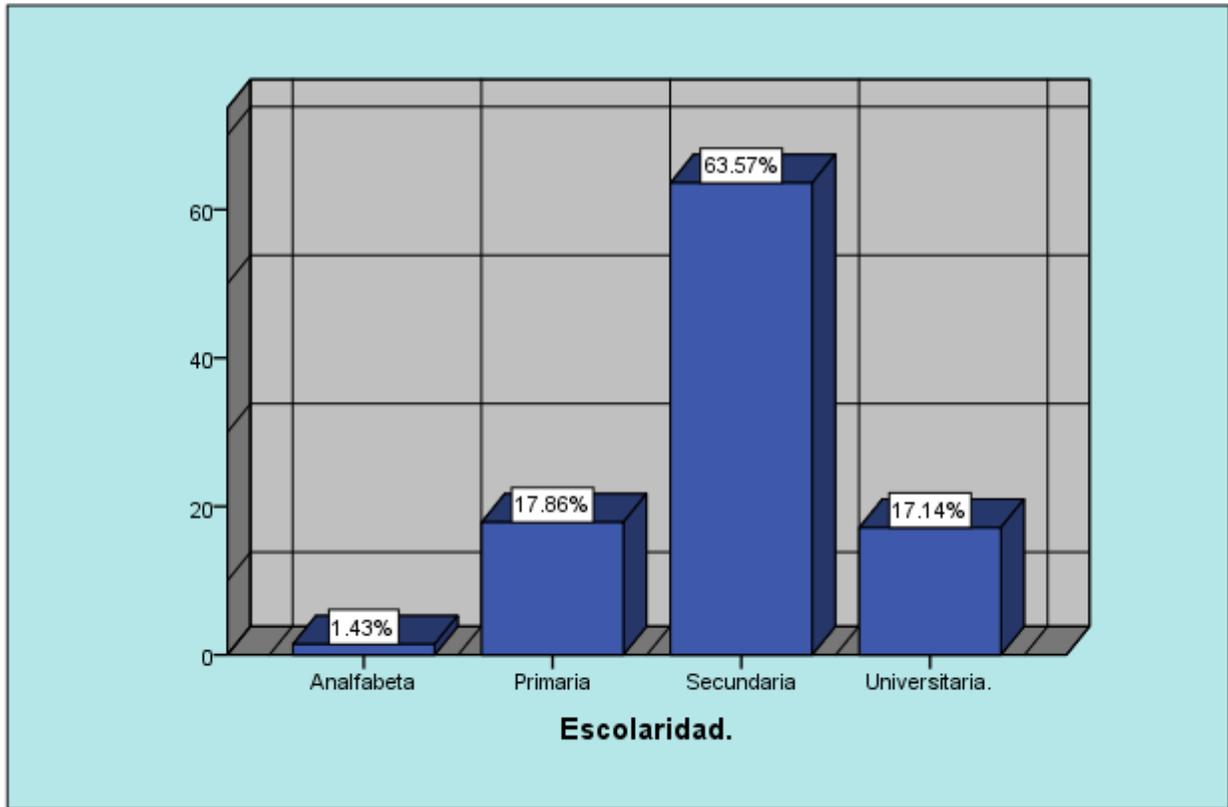
Distribución porcentual de la población según procedencia en las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 2..

Grafico. 3

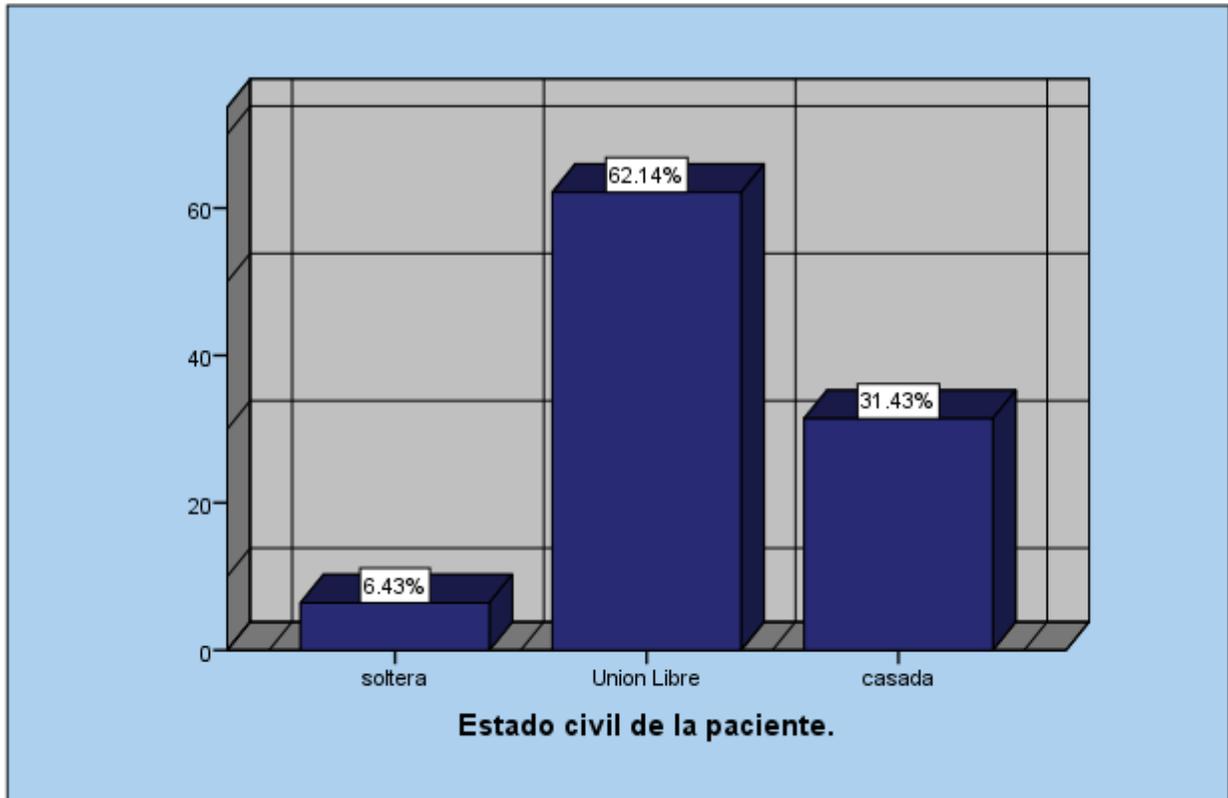
Distribución porcentual de la población según Escolaridad de las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 3.

Grafico. 4

Distribución porcentual de la población según estado civil de las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 4.

El 85 % de la población en estudio tiene procedencia urbana, con un nivel académico de secundaria el cual corresponde al 63.57 %, con una pequeña proporción de analfabetas que corresponde al 1.43 %. Con un nivel escolar de Unión libre con el 62.14 % (87), seguido por las pacientes casadas que corresponde al 31.43 % (44), en menor medida a pacientes solteras.

3.1.2 Antecedentes Gineco- obstétricos en mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado.

Cuadro. 5

Distribución porcentual de paciente con lesión intraepitelial de bajo grado con respecto a principales antecedentes gineco-obstetricos de las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140)

Resultado de Bx Colposcopia	Cervicitis. Metaplasia		VPH		LIEBG	
	N	%	N	%	N	%
Edad						
Menos de 20 años.	0	0 %	0	0 %	11	7.9 %
20 a 29 años.	2	1.4 %	6	4.3 %	40	28.6%
30 a 39 años	0	0 %	6	4.3 %	35	25 %
40 a 49 años	0	0 %	4	2.9 %	30	21.4 %
Mayor de 50 años	1	0 %	0	0 %	6	4.3 %
IVSA						
Antes de los 18 Años	1	0.7 %	11	7.9 %	108	77.7 %
Mayor de 19 años	0	0. %	5	3.6 %	14	10.1 %
Numero de gestación.						
Nulipara	1	0.7 %	1	0.7 %	22	15.7 %
Primigesta	0	0 %	4	2.9 %	24	17.1 %
Bigesta	1	0.7 %	4	2.9 %	28	20 %
Multigesta	0	0 %	7	5.0 %	48	34.3 %
Anticonceptivos						
Ninguno	1	0.7 %	16	11.4 %	72	51.4 %
ACO	0	0 %	5	3.6 %	25	17.9 %
Inyectable	1	0.7 %	3	2.1 %	20	14.3 %
Preservativos	0	0 %	0	0 %	5	3.6 %

Fuente: Expediente clínico.

En cuanto a las características ginecobstetricias más relevantes tenemos que 108 que corresponde a al 77.7 % de las paciente a la cual se le reporto resultado de lesión intraepitelial por biopsia colposcópica y que solo 13.67% posterior a esta, encontrándose la mayor parte de la población entre las edades comprendidas entre los 20 a 29 años, con un número de parejas sexuales de 32.1 % ha tenido 3 parejas sexuales, un 21.4% cuatros parejas sexuales.

En cuanto al número de parto el 34.3 % se encontró que eran multigesta los cuales viene descendiendo y que solo 17.% primigestas y un 15.7 % eran nulíparas.

A pesar de la diversidad de método anticonceptivos que se dispone el 51.4 % no utiliza ningún método de planificación familiar, seguido por los métodos inyectables en 14.3% y tan solo un 3.6 % utiliza los preservativos como método de planificación familiar en las edad menores de 20 años, en cambio las pacientes mayores de 40 utilizan los anticonceptivos inyectables como método planificar familiar.

Cuadro. 6. Distribución porcentual de la población según fumado y padecimiento de Enfermedad Trasmisión sexual de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

	Si	No	Total
Enfermedades transmisión sexual.	7 % (1)	93 % (139)	100 % (140)
Fumado	28.6 % (40)	71.4% (100)	100 % /(140)

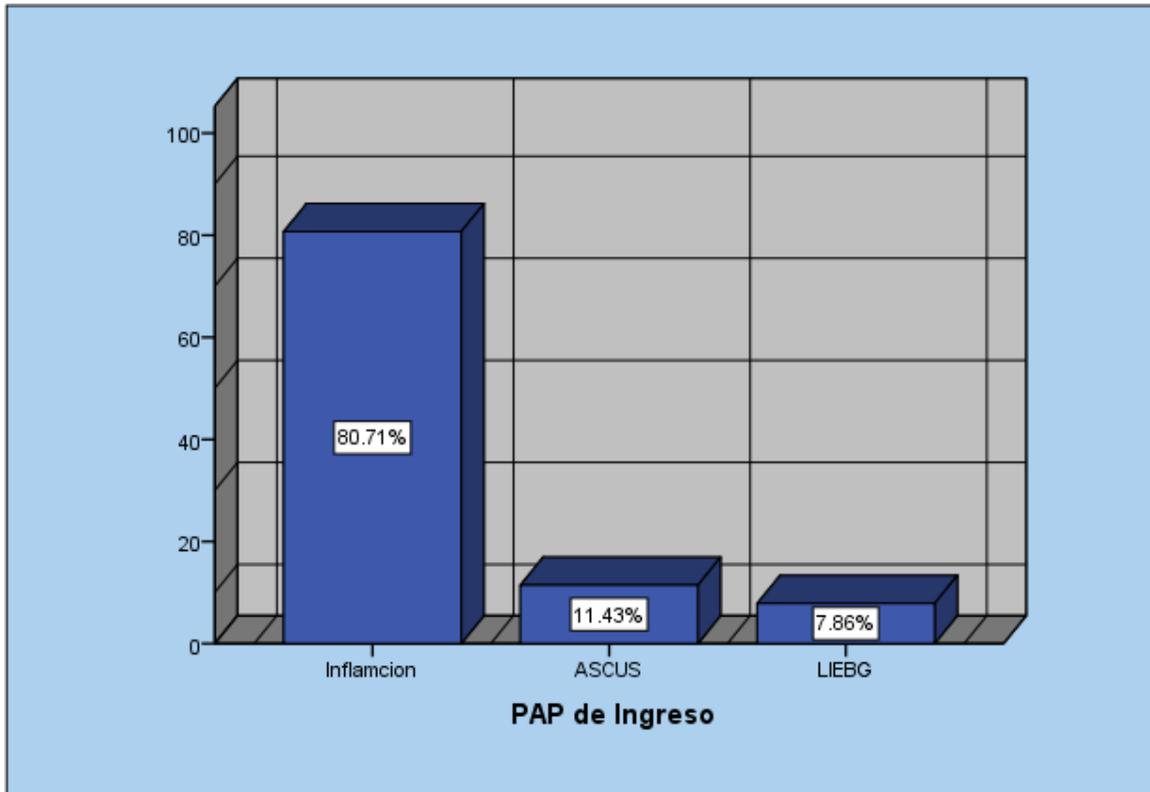
Fuente: Expediente clínico.

En relación al antecedente de haber padecido una enfermedad de transmisión sexual solo un 7% refirió haber padecido este padecimiento que corresponde a 1 paciente. Así mismo el antecedente de fumado un 29.6% (40).

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

Grafico: 7

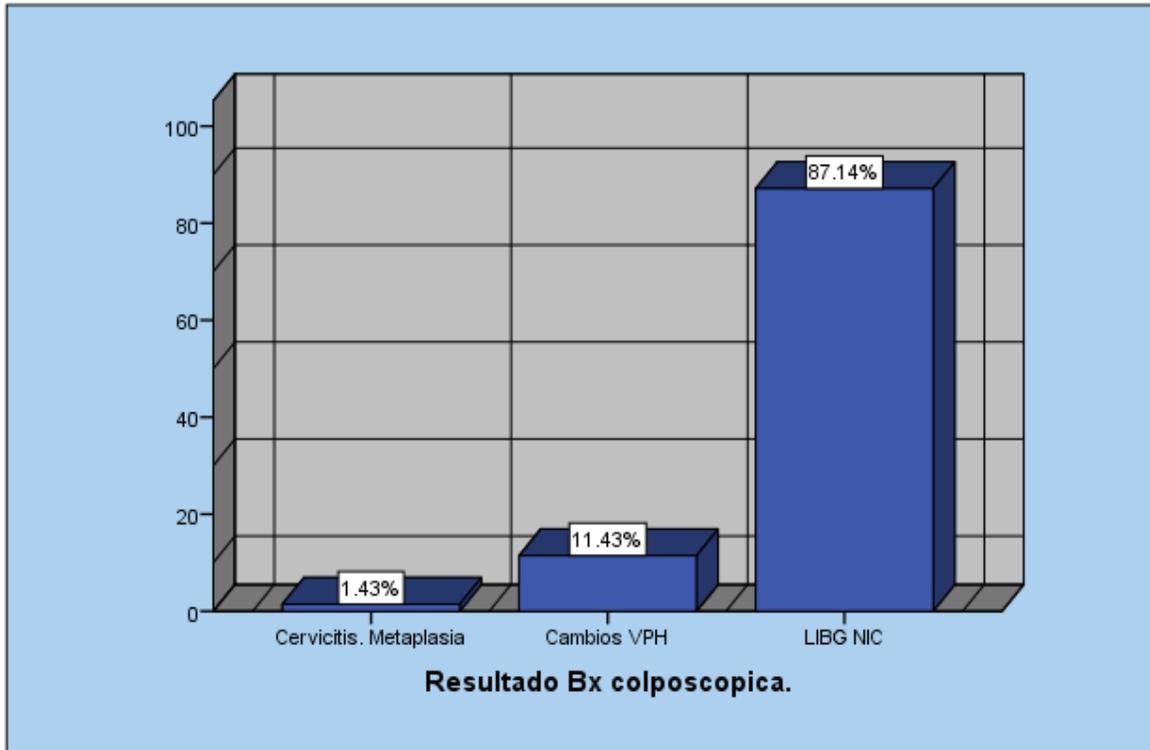
Distribución porcentual de la población según PAP de ingreso en la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 7.

Grafico. 8

Distribución porcentual de la población según resultado de Biopsia colposcópica las pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 8.

Cuadro. 9.

Concordancia PAP de ingreso con resultado de biopsia colposcopia en pacientes tratadas con crioterapia por lesión intraepitelial de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

		Resultado de PAP		
		Inflamcion	ASCU S	LIEBG
Resultado de Biopsia colposcopia.	Cervicitis. Metaplasia	1	1	0
		0.7%	0.7%	0.0%
	Cambios VPH	15	0	1
		10.7%	0.0%	0.7%
	LIBG NIC	97	15	10
		69.3%	10.7%	7.1%

Fuente: Expediente Clínico.

Las principal causa de referencia a la unidad de colposcopia fue por la presencia de inflamación que esta podía ir de moderada a severa el cual corresponde a un 80.71 % de las pacientes referidas y solo un 7.86% fue referido por una LIEBG. Los cuales fueron revalorados mediante la realización de Biopsia colposcopia en donde se encontró y se revaloro el diagnostico de LIEBG en un 87.14% y solo 1.43 % se reportó como cervicitis crónica antes de ser sometido a crioterapia.

Cuadro. 10.

Distribución porcentual de la población con persistencia de lesión intraepiteliales según las principales características socio demográficas de las pacientes sometidas a crioterapia en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

Edad:	Persistencia	Negativo.
menos de 20 años	18.8 % (3)	6.5 % (8)
Entre 20 a 29 años	18.8 % (3)	36.5 % (45)
Entre 30 a 39 años	50 % (8)	26.8 % (23)
Entre 40 a 50 años	6.3 % (1)	26.6 % (33)
Mayor de 50 años	6.3 % (1)	5 % (4)
Procedencia		
Urbano	81.3 % (13)	85.5 % (106)
Rural	18.8 % (3)	14.5 % (18)
Numero de Gestación.		
Nulípara	25 % (4)	16.1 % (20)
Primigestas	25 % (4)	19.5 % (24)
Bigesta	18.8 % (3)	24.2% (30)
Multigesta	31.3 % (5)	40.3 % (50)
IVSA		
Menos de 18 años	87.5 % (14)	86.3 % (106)
Mayor de 19 años	12.5 % (2)	13.8 % (17)
Número de Parejas Sexuales		
Una	12.1 % (15)	6.3% (1)
Dos	18.8 % (3)	28.2 % (35)
Tres	37.5 % (6)	37.9 % (47)
Más de cuatro	37.5 % (6)	21.8 % (27)
Fumado		
Si Fuma	62.5 % (10)	24.2 % (30)
No fuma.	37.5 % (6)	75.8 % (94)

Fuente: Expediente Clínico.

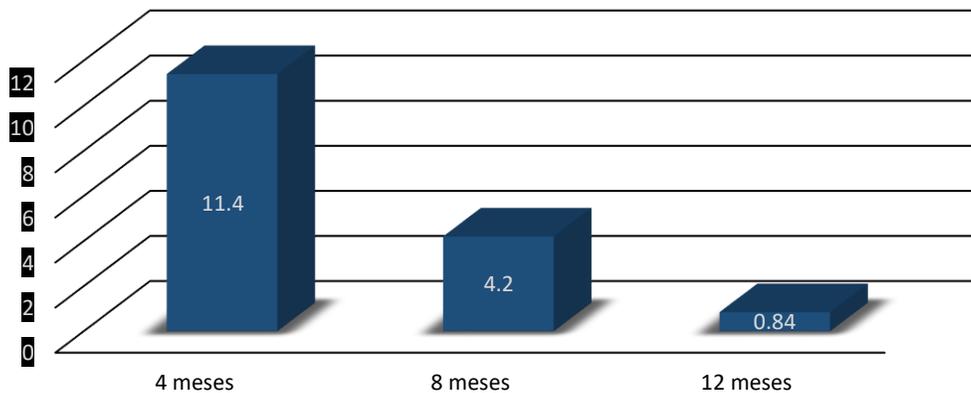
La persistencia de lesiones intraepiteliales a los cuatro meses post crioterapia fue del 11.4 % el cual corresponde a 16 paciente de las cuales el 18.8 % corresponde a pacientes entres las edades de 20 a 30 años los cuales son las pacientes con vida sexual activa, con un aumento de hasta el 37.5 % en aquellas pacientes que tienen más de tres parejas sexuales, con inicio

de vida sexual antes de los 18 años, incrementado en pacientes que tiene más de tres partos hasta un 31.3 %.

3.1.3 Persistencia post crioterapia en mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado.

Cuadro. 11.

Persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Expediente Clínico.

El seguimiento post crioterapia se realizó según normas establecidas a los 4, 8 y 12 meses. En los primeros 4 meses posteriores a la crioterapia, el 11.43 % (16) 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 a 4.20 % hasta de forma discreta a un 0.80 % al año de realizado dicho procedimiento, esto quiere decir, que 1 de cada 10 pacientes persistieron con la lesión.

3.2 DISCUSION DE LOS RESULTADOS

De las expedientes analizados de las pacientes manejadas con crioterapia como método terapéutico para lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE-BG) en el hospital Fernando Vélez Paiz atendidas de Enero 2018 a Agosto 2019.

El 34.29 % fueron mujeres cuyas edades oscilaban entre los 20 a 29 años de edad, seguidas por un 29.29 % (41) el cual corresponde con el 35.2% de las pacientes oscilaban entre los 31-40 años de edad según Omier, lo que contrasta con *Padilla* en la cual el grupo de edad con mayor frecuencia fue de 20-34 años, pero corresponde con *Chávez* que encontró que la mayoría eran de 16-34 años siendo menor a la del presente estudio seguidos por las paciente mayores de 50 años, esto probablemente sea debido a que este grupo de paciente se le haya realizado mayor tamizaje con citología cervical (papanicolau.) Así mismo corresponde a las edades con vida sexual activa.

De acuerdo a la procedencia no se encuentra diferencias entre los diferentes estudios Omier, Padilla, Chávez en donde se encontró que la mayoría de la población es de procedencia urbana con 85 %. Refiriéndose al estado civil, el 62.14 % se encontraba en unión de libre, correspondiendo con el estudio de Omier donde encontró que el 52.7% convivían en unión de hecho estable, pero este dato que no se puede contrastar ya que estudios citados no hacen mención a ello.

El inicio de vida sexual antes de los 18 años predispone a presentar lesiones intraepiteliales este debido a múltiples factores, en este estudio se encontró que 77.7 % inicio antes de esta edad el cual concuerda con Omier en donde el 81.2% de la población en este estudio inició la vida sexual antes de los 18 años, esto difiere del estudio de *Padilla* donde el 59 % de las mujeres iniciaron vida sexual activa después de los 20 años.

La literatura refiere que tener múltiples parejas sexuales incrementa el riesgo para el desarrollo de LIEBG tanto para el hombre al predisponerlo hasta cáncer de pene por la asociación de este con virus del papiloma humana así como la mujer este estudio encontró que 37.86% tenía 3 parejas sexuales, seguido por las pacientes que tenían dos parejas sexuales el cual se encuentra 27.14% el cual corresponde con los datos encontrados por Omier que las mujeres refieren haber tenido en un 42.8 % dos parejas sexuales, anteriormente se tomaba más en cuenta el número de parejas en las mujeres, así mismo concuerda con la literatura.

Refiriéndose a la paridad, en este trabajo el 34.3 % resultaron multíparas, el cual viene disminuyendo hasta un 17.1 % aquellas paciente que solo tiene un hijo, este dato coincide con la literatura internacional donde refiere que entre más número de parto aumenta un riesgo de hasta un 80% respecto a las nulípara de presentar lesión intraepiteliales que este grupo corresponde 17.14 %; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica, No existe una teoría definida pero se asocia a este fenómeno la inmunosupresión del embarazo o su flujo hormonal aumenta la susceptibilidad a infección por virus del papiloma humano.

La presencia de PAP alterados con inflamación fue la principal motivo de referencia a la unidad de colposcopia la cual podía ir de moderada a severa el cual corresponde a un 80.71 % de las pacientes referidas y solo un 7.86% fue referido por una LIEBG como tal. Estos datos fueron confirmados mediante la realización de Biopsia colposcopia en donde se encontró y se revaloró el diagnóstico de LIEBG en un 87.14% y solo 1.43 % se reportó como cervicitis crónica antes de ser sometido a crioterapia la cual sigue siendo la primera línea de manejo de las lesiones de intraepiteliales.

El seguimiento o controles post crioterapia se realizaron por medio PAP los cuales según guías y literatura que recomienda que estos se realizan cada 4, 8, y 12 meses, hasta por dos años encontrando una persistencia de la lesión de 11.43% a los 4 meses posterior a la realización de la crioterapia el cual anda por debajo de lo encontrado por Omier que encontró

el 27.2% tuvieron una persistencia de la LIE-BG en su citología de control. En el estudio de *Chávez y Padilla*, las cuales no encontraron persistencia. Esta disminuye encontrado una persistencia de 4.20 % PAP realizado a los 8 meses el cual concuerda con Omier ya que esta persistencia disminuye a los 8 meses a un 20 % de persistencia y *Padilla* hubo un 16 % de persistencia. A los 12 meses en el presente estudio encontró que solo 0.84 % persistía esto podría deberse a la falta de cuidados de las paciente, Omier en su estudio realizado encontró el 17.5 % tenía persistencia, en cambio en el estudio de *Chávez* tuvo un 0 % de persistencia. En el metaanálisis de *Dolman, et al* presento una tasa de curación del 96 % la cual es igual a la encontrada en este estudio por lo que la crioterapia se puede considerar como unos de los mejores tratamiento en el manejo de las lesiones intraepiteliales de bajo grado, ya que este estará de acuerdo según el grado de la lesión, también es importante destacar que las complicaciones y los efectos adversos fueron infrecuentes y no alteran la fertilidad de las pacientes ya que durante el seguimiento dos pacientes salieron embarazadas, lo cual hace de este un método aceptable, eficaz y eficiente en el manejo de las lesiones intraepiteliales.

3.3 CONCLUSIONES.

En sus dos primeros años experiencia el Hospital Fernando Vélez Paiz realizó 140 crioterapias por lesión intraepiteliales de bajo grado siendo la mayor parte de la población paciente entre las edades de 20 a 29 años, las cuales iniciaron vida sexual antes de los 18 años, con más de tres parejas sexuales y multigesta que aumenta el riesgo de infección por el virus del papiloma humano que aumenta la probabilidad de presentar un LIEBG.

El motivo de referencia a la unidad de Colposcopia fue por la presencia de PAP que reportaban inflamación persistente la cual se valoró mediante la realización de colposcopia biopsia encontrado hasta 87 % la cual corresponde a LIEBG por lo que fueron sometidas a la realización de crioterapia considerándose esta como primera línea para el manejo de las mismas.

El seguimiento por crioterapia se realizó mediante PAP encontrando una persistencia de 11.43 % a los 4 meses el cual disminuye hasta un 0.80 % a los 12 meses por lo que se considera método aceptable, eficaz y eficiente en el manejo de las lesiones intraepiteliales.

3.4 RECOMENDACIONES.

Al Hospital Fernando Vélez Paiz:

1. Implementar medidas que ayuden a mejorar el control postratamiento para reducir pérdidas en los seguimientos.
2. Realizar estudios posteriores acerca de la persistencia de lesiones de bajo grado que incluyan diseños con mayor precisión a mayores años.
3. Aplicación de Protocolo y divulgación de las guías esquemáticas en la realización de crioterapia y manejo de lesiones pre malignas.

Al Ministerio de Salud de Nicaragua

1. En centros de Salud promover el uso de Preservativo como medida de protección dual en la lucha de las enfermedades de transmisión sexual y embarazos no deseados.
2. Continuar las campañas de promoción para la detección de las lesiones de bajo grado mediante la toma de citología cervical (PAP), ampliando cobertura del mismo.
3. Derivación oportuna de los PAP con inflamación persistente a clínicas de colposcopia para su manejo.
4. Realización de estudios epidemiológicos que permita conocer los serotipos más común y su relación con cáncer cervico uterino.
5. A nivel de Atención primaria realizar campañas sobre educación sexual enfocados a factores asociados a la persistencia de lesión intraepiteliales.

CAPITULO IV.

4.1 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Amaro, F., Cardoso, O., Mejías, N., Ávila, D., Sifonte, C., Osorio, L., & Varcasia, I. (2004). Comportamiento de algunos factores de riesgo asociados a la aparición de lesiones precancerosas de cérvix. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 47(7), 317-322. doi: 10.1016/S0304-5013(04)76012-4.

Baldauf, J. J., Averous, G., Baulon, E., Thoma, V., Talha-Vautravers, A., Sananes, N., & Akladios, Y. C. (2013). Neoplasias intraepiteliales del cuello uterino. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 49(3), 1-23. doi: 10.1016/s1283-081x(13)65435-1.

Bernáldez, J. P. (2014). Actualización en el virus del papiloma humano. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 21(2), 67-75. doi: 10.1016/s1134-2072(14)70705-4.

Carcopino, X., Mergui, J. L., Prendiville, W., Taranger-Charpin, C., & Boubli, L. (2012). Tratamiento de las neoplasias intraepiteliales del cuello uterino: láser, crioterapia, conización, resección con asa de diatermia. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 48(1), 1-12. doi: 10.1016/s1283-081x(12)60837-6.

Chumworathayi, B., Thinkhamrop, J., Blumenthal, P. D., Thinkhamrop, B., Pientong, C., & Ekalaksananan, T. (2010). Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 108(2), 119-122. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.09.012.

Concepción, J., Álvarez, E., & Reyes, O. (2017). Tratamiento observacional vs. ablativo de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Estudio de cohorte pareado

- retrospectivo. Enero 2010-Enero 2014. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 44(1), 16-20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2015.05.006>
- Cortiñas, P., Ríos, K., & Sánchez Lander, J. (2008). Citología cervical como pesquisa: Factores para mejorar la sensibilidad. *Gaceta Médica de Caracas*, 116, 37-40.
- Dolman, L., Sauvaget, C., Muwonge, R., & Sankaranarayanan, R. (2014). Meta-analysis of the efficacy of cold coagulation as a treatment method for cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 121(8), 929-942.
- García Lozano, T., García García, E., González Monsalve, J. A., Illueca Ballester, C., Aznar Oroval, E., San Juan Gadea, M. C., . . . Almenar Medina, S. (2015). Análisis de las coinfecciones mixtas por el virus del papiloma humano (VPH) de alto y bajo riesgo en lesiones de significado incierto. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 42(1), 18-24. doi: 10.1016/j.gine.2013.10.008.
- Ginindza, T. G., Dlamini, X., Almonte, M., Herrero, R., Jolly, P. E., Tsoka-Gwegweni, J. M., . . . Sartorius, B. (2017). Prevalence of and Associated Risk Factors for High Risk Human Papillomavirus among Sexually Active Women, Swaziland. *PloS one*, 12(1), e0170189. doi: 10.1371/journal.pone.0170189.
- Grases, P. J., Tresserra Casas, F., & López-Marín, L. (2005). Cuello uterino: Atipias y lesiones premalignas no invasoras. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 65, 183-192.
- Gutiérrez Machado, M., Alemán Zepeda, W. E., Suárez González, J. A., & Hurtado Ruíz, M. (2013). Resultados de la atención a pacientes con lesión intraepitelial escamosa cervicouterina de bajo grado. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 40(3), 120-126. doi: 10.1016/j.gine.2012.09.004

- Hart, K. W., Williams, O. M., Thelwell, N., Fiander, A. N., Brown, T., Borysiewicz, L. K., & Gelder, C. M. (2001). Novel method for detection, typing, and quantification of human papillomaviruses in clinical samples. *Journal of clinical microbiology*, 39(9), 3204-3212.
- Houvenaeghel, G., & Lambaudie, E. (2014). Tratamiento de las recidivas locales y locorregionales del cáncer de cuello uterino. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 50(4), 1-10. doi: 10.1016/s1283-081x(14)69285-7
- León Cruz, G., & Bosques Diego, O. d. J. (2005). Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 31, 0-0.
- Melnikow, J., McGahan, C., Sawaya, G. F., Ehlen, T., & Coldman, A. (2009).
- Moreno, V., Bosch, F. X., Munoz, N., Meijer, C. J., Shah, K. V., Walboomers, J. M., . . . Franceschi, S. (2002). Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet (London, England)*, 359(9312), 1085-1092. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08150-3
- Ortiz Serrano, R., Uribe Pérez, C. J., Díaz Martínez, L. A., & , Y. R. (2004). Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 55, 146-160.
- Padilla, G. (2013). 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.

Posso Moar, A. G., Rangel Pérez, M. A., Marchán, N., & González Blanco, M. (2014). Lesión intraepitelial cervical en adolescentes. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 74, 193-202.

Rakotomahenina, H., Bonneau, C., Ramanah, R., Rouzier, R., Brun, J. L., & Riethmuller, D. (2016). Epidemiología, prevención y detección precoz del cáncer de cuello uterino. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 52(3), 1-13. doi: 10.1016/s1283-081x(16)79192-2

Sampieri, R. H., Collado, C. F., & Lucio, P. B. (2006). *Metodología de la investigación*: MacGraw-Hill/Interamericana.

Sarduy Nápoles, M., Martínez Chang, Y. M., Raúl, V. P., Caridad, d. A. F. M., Alfonso, S. C., & Belkis, H. P. (2009). Low degree cervical intraepithelial lesions. Regression, persistence, and progression after two years of evolution. *Ginecología y Salud Reproductiva*.

Sarduy Nápoles, M. R. (2008). Neoplasia Intraepitelial Cervical: Preámbulo del cáncer cérvicouterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 34, 0-0.

Scheungraber, C., Kleekamp, N., & Schneider, A. (2004). Management of low-grade squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *British journal of cancer*, 90(5), 975-978.

Schiffman, M., Castle, P. E., Maucort-Boulch, D., Wheeler, C. M., & Plummer, M. (2007). A 2-Year Prospective Study of Human Papillomavirus Persistence among Women with a Cytological Diagnosis of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance or Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *The Journal of Infectious Diseases*, 195(11), 1582-1589. doi: 10.1086/516784

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN
PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE
ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

ANEXOS.

Ficha de recolección de datos.

Características generales:

N° de Ficha: _____ N° de Expediente: _____

Edad: <18 años: _____ 18-29 años: _____ 30-40 años: _____

41-50 años: _____ 51-60 años: _____ >60 años: _____

Procedencia: Urbana: _____ Rural: _____

Escolaridad:

Analfabeta: _____ Primaria: _____ Secundaria: _____ Universitaria: _____

Estado civil :

Casada: _____ Soltera: _____ Unión estable: _____

Datos personales patológicos y gineco-obstétricos:

Gesta: ___ Para: ___ Aborto: ___ Cesárea: ___

Inicio vida sexual activa: ___ Número de compañeros sexuales: ___

Uso de anticonceptivos: Si: No: Tiempo: _____

Hábito de fumar: Sí: No:

Enfermedades de transmisión sexual: Sí: No:

Cuales: _____

PAP Ingreso:

Colposcopias:

PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO GRADO TRATADAS CON CRIOTERAPIA EN
PACIENTES ATENDIDAS EN DOS AÑOS DE EXPERIENCIA DEL HOSPITAL FERNANDO VELEZ PAIZ DE
ENERO 2018 A AGOSTO DEL AÑO 2019.

Bx Colposcopia:

Crioterapia:

Resultado citológico pos crioterapia:

Resultado:	4 mese	8 meses	12 meses.
Negativo			
Persiste			

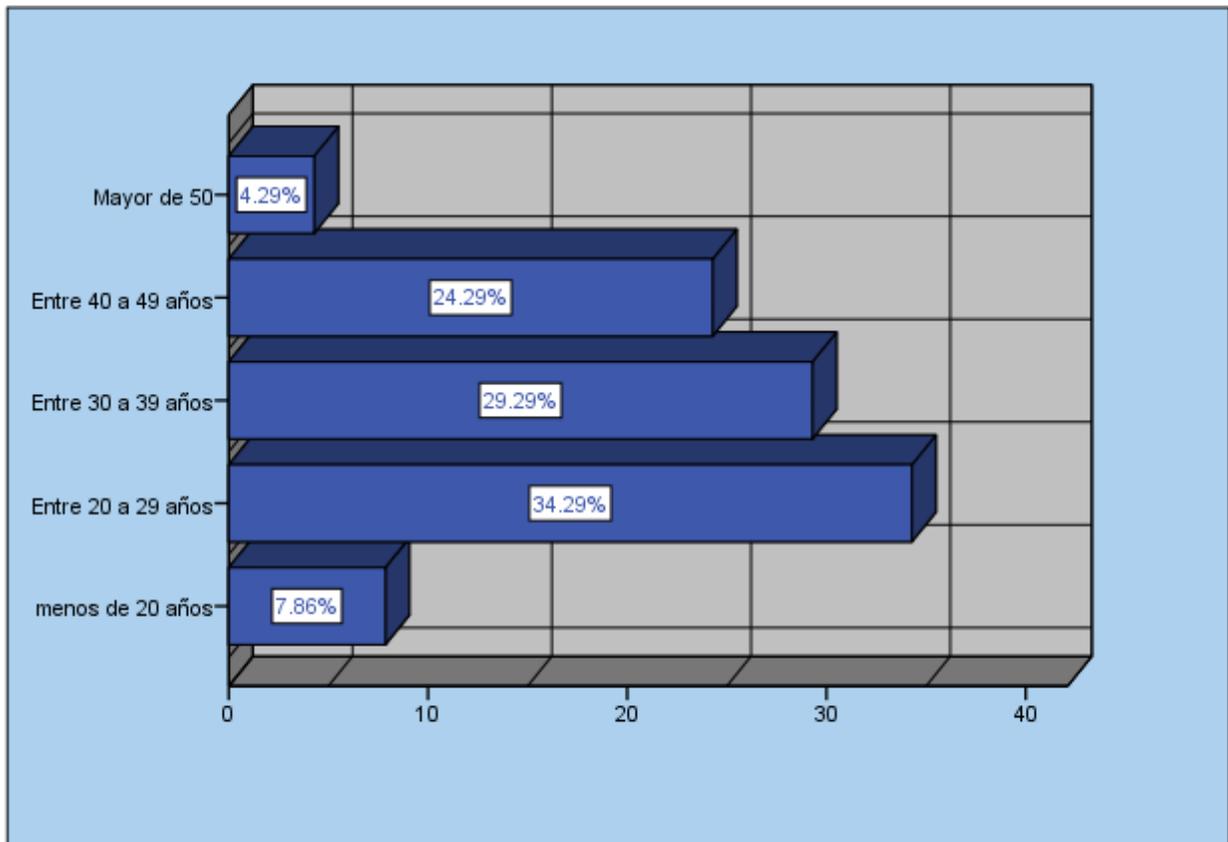
Cuadro. 1. Distribución porcentual de la población según Edad procedencia de las pacientes tratadas con crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

Edad.	Frecuencia	Porcentaje
menos de 20 años	11	7.9
Entre 20 a 29 años	48	34.3
Entre 30 a 39 años	41	29.3
Entre 40 a 49 años	34	24.3
Mayor de 50	6	4.3
Total	140	100.0

Fuente: Expediente Clínico.

Gráfico: 1

Distribución porcentual de la población según grupos de edad en la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro. 1.

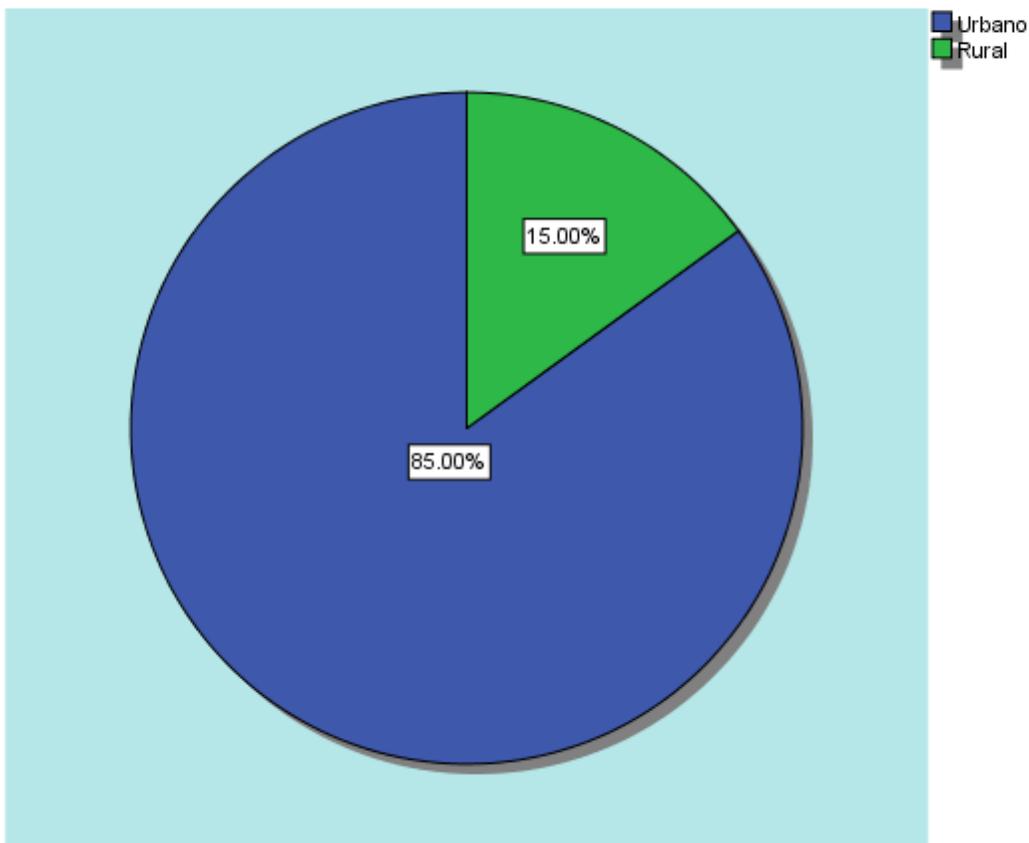
Cuadro.2. Distribución porcentual de la población según grupos procedencia de las pacientes tratadas con crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

Procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	119	85.0
Rural	21	15.0
Total	140	100.0

Fuente: Expediente clínico.

Grafico. 2.

Distribución porcentual de la población según procedencia en las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 2.

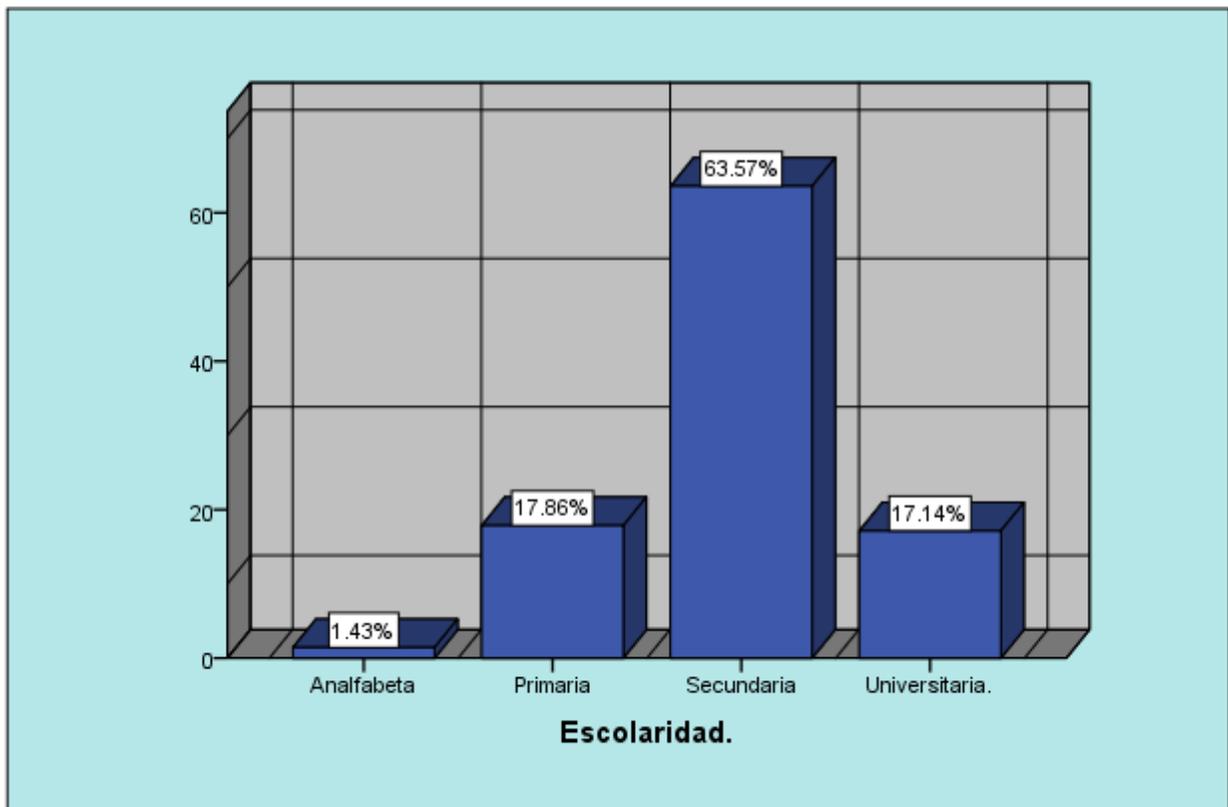
Cuadro.3. Distribución porcentual de la población según Escolaridad grupos procedencia de las pacientes tratadas con crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

Escolaridad	Frecuencia	Porcentaje
Analfabeta	2	1.4
Primaria	25	17.9
Secundaria	89	63.6
Universitaria.	24	17.1
Total	140	100.0

Fuente: Expediente Clínico.

Grafico. 3.

Distribución porcentual de la población según Escolaridad de las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: cuadro 3.

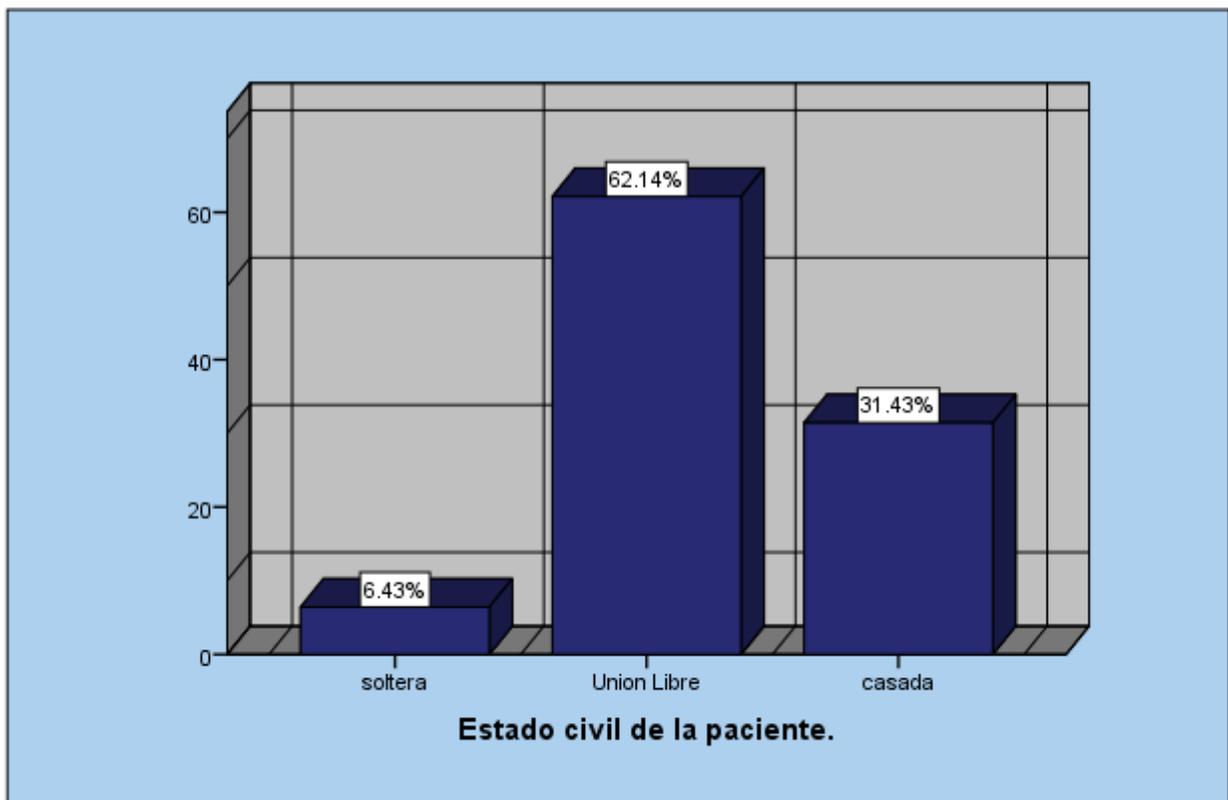
Cuadro.4. Distribución porcentual de la población según Estado civil de las pacientes tratadas con crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

Estado civil.	Frecuencia	Porcentaje
soltera	9	6.4
Union Libre	87	62.1
casada	44	31.4
Total	140	100.0

Fuente: Expediente Clínico.

Grafico. 4.

Distribución porcentual de la población según estado civil de las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 4

Cuadro. 5. Distribución porcentual de paciente con lesión intraepitelial de bajo grado con respecto a principales antecedentes gineco-obstetricos de las pacientes manejadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140)

Resultado de Bx Colposcopia	Cervicitis. Metaplasia		VPH		LIEBG	
	N	%	N	%	N	%
Edad						
Menos de 20 años.	0	0 %	0	0 %	11	7.9 %
20 a 29 años.	2	1.4 %	6	4.3 %	40	28.6%
30 a 39 años	0	0 %	6	4.3 %	35	25 %
40 a 49 años	0	0 %	4	2.9 %	30	21.4 %
Mayor de 50 años	1	0 %	0	0 %	6	4.3 %
IVSA						
Antes de los 18 Años	1	0.7 %	11	7.9 %	108	77.7 %
Mayor de 19 años	0	0. %	5	3.6 %	14	10.1 %
Numero de gestación.						
Nulipara	1	0.7 %	1	0.7 %	22	15.7 %
Primigesta	0	0 %	4	2.9 %	24	17.1 %
Bigesta	1	0.7 %	4	2.9 %	28	20 %
Multigesta	0	0 %	7	5.0 %	48	34.3 %
Anticonceptivos						
Ninguno	1	0.7 %	16	11.4 %	72	51.4 %
ACO	0	0 %	5	3.6 %	25	17.9 %
Inyectable	1	0.7 %	3	2.1 %	20	14.3 %
Preservativos	0	0 %	0	0 %	5	3.6 %

Fuente: Expediente clínico

Cuadro. 6. Distribución porcentual de la población según fumado y padecimiento de Enfermedad Trasmisión sexual de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

	Si	No	Total
Enfermedades transmisión sexual.	7 % (1)	93 % (139)	100 % (140)
Fumado	28.6 % (40)	71.4% (100)	100 % /(140)

Fuente: Expediente clínico.

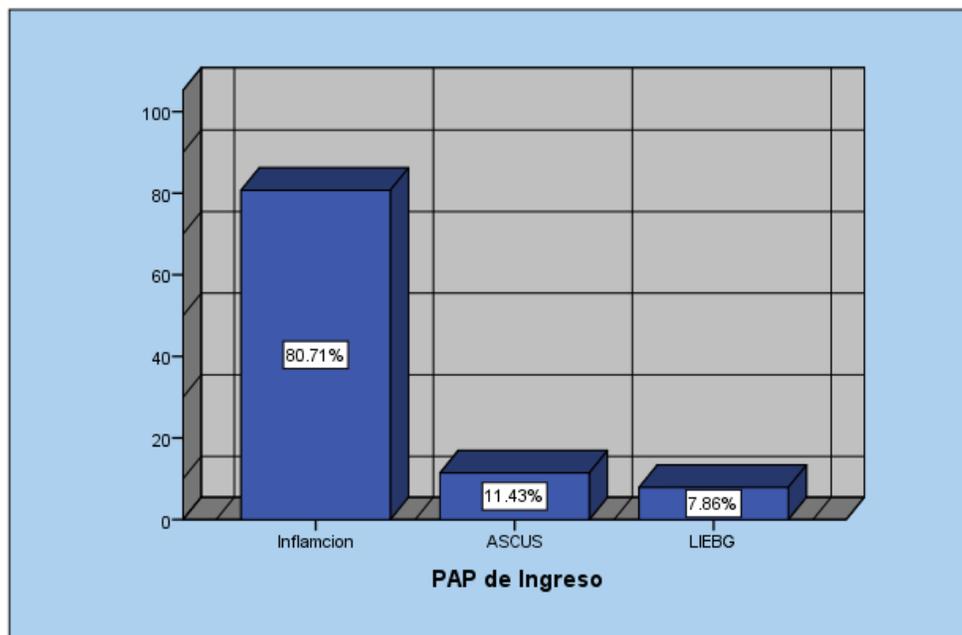
Cuadro.7. Distribución porcentual de la población según PAP de ingreso de las pacientes tratadas con crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

PAP ingreso	Frecuencia	Porcentaje
Inflamación	113	80.7
ASCUS	16	11.4
LIEBG	11	7.9
Total	140	100.0

Fuente: Expediente Clínico.

Grafico. 7.

Distribución porcentual de la población según PAP de ingreso de las pacientes tratadas con crioterapia por lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n: 140).



Fuente: Cuadro 7.

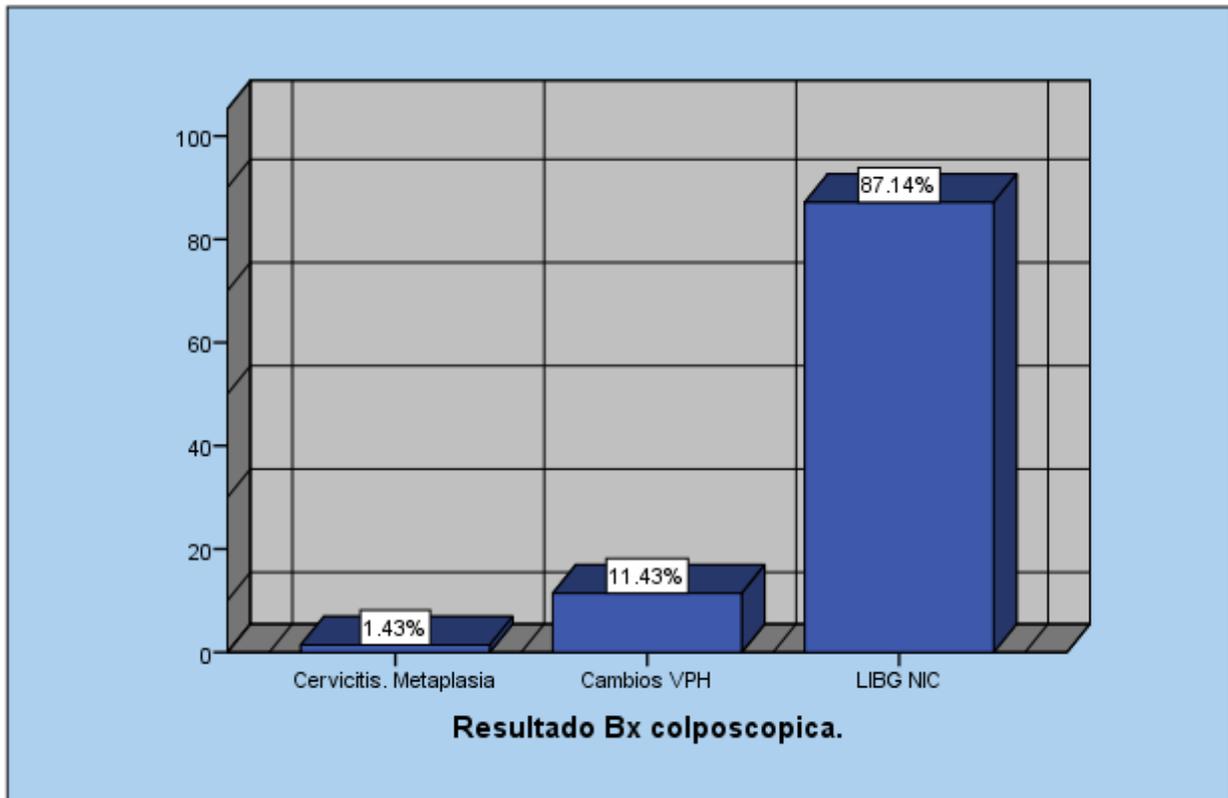
Cuadro.8. Distribución porcentual de la población según Resultado de Biopsia colposcópica de las pacientes tratadas con crioterapia en pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

	Frecuencia	Porcentaje
Cervicitis. Metaplasia	2	1.4
Cambios VPH	16	11.4
LIBG NIC	122	87.1
Total	140	100.0

Fuente: Expediente clínico.

Grafico. 8.

Distribución porcentual de la población según resultado de Biopsia colposcópica las pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 8.

Cuadro. 9. Concordancia PAP de ingreso con resultado de biopsia colposcopia en pacientes tratadas con crioterapia por lesión intraepitelial de bajo grado en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

		Resultado de PAP		
		Inflamación	ASCUS	LIEBG
Resultado de Biopsia colposcopia.	Cervicitis. Metaplasia	1	1	0
		0.7%	0.7%	0.0%
	Cambios VPH	15	0	1
		10.7%	0.0%	0.7%
	LIBG NIC	97	15	10
		69.3%	10.7%	7.1%

Fuente: Expediente Clínico.

Cuadro. 10. Distribución porcentual de la población con persistencia de lesión intraepiteliales según las principales características socio demográficas de las pacientes sometidas a crioterapia en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).

Edad:	Persistencia	Negativo.
menos de 20 años	18.8 % (3)	6.5 % (8)
Entre 20 a 29 años	18.8 % (3)	36.5 % (45)
Entre 30 a 39 años	50 % (8)	26.8 % (23)
Entre 40 a 50 años	6.3 % (1)	26.6 % (33)
Mayor de 50 años	6.3 % (1)	5 % (4)
Procedencia		
Urbano	81.3 % (13)	85.5 % (106)
Rural	18.8 % (3)	14.5 % (18)
Numero de Gestación.		
Nulípara	25 % (4)	16.1 % (20)
Primigestas	25 % (4)	19.5 % (24)
Bigesta	18.8 % (3)	24.2% (30)
Multigesta	31.3 % (5)	40.3 % (50)
IVSA		
Menos de 18 años	87.5 % (14)	86.3 % (106)
Mayor de 19 años	12.5 % (2)	13.8 % (17)
Número de Parejas Sexuales		
Una	12.1 % (15)	6.3% (1)
Dos	18.8 % (3)	28.2 % (35)
Tres	37.5 % (6)	37.9 % (47)
Más de cuatro	37.5 % (6)	21.8 % (27)
Fumado		
Si Fuma	62.5 % (10)	24.2 % (30)
No fuma.	37.5 % (6)	75.8 % (94)

Fuente: Expediente Clínico.

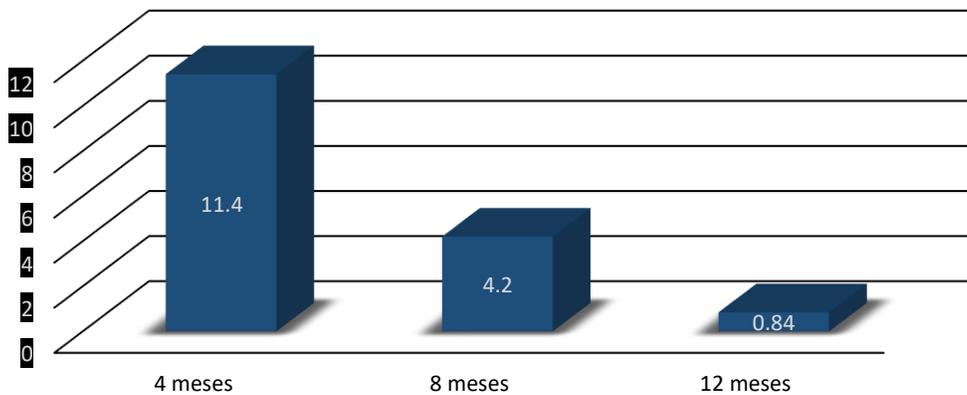
Cuadro. 10. Distribución porcentual de persistencia de lesión intraepiteliales con controles de PAP de las pacientes sometidas a crioterapia en Hospital Fernando Vélez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140)

PAP	I PAP control		II PAP control		III PAP Control	
Persiste	16	11.4 %	5	3.6 %	1	0.84 %
Negativo	124	88.6 %	135	96.4 %	139	99.2 %

Fuente: Expediente Clínico.

Grafico: 10.

Persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en Hospital Fernando Velez Paiz, Enero 2018 a Agosto 2019. (n:140).



Fuente: Cuadro 10.