

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN. MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**PERSISTENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE BAJO
GRADO MANEJADAS CON CRIOTERAPIA.**

**HOSPITAL BERTHA CALDERON ROQUE. MANAGUA,
NICARAGUA. 2015.**

Autora:

Dra. Stephanie Omier Mairena
MR IV año G&O.

Tutor Científico

Dr. Camilo Uriel Pravia Quiroz
Especialista en G&O.

Dr. Julio Piura L.
Asesor Metodológico

MANAGUA, FEBRERO 2017

RESUMEN

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 colilocítica.

El presente estudio se orienta a identificar la persistencia de Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado en mujeres tratados con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón en el año 2015.

Corresponde a un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo. Se seleccionaron 165 pacientes. Los datos se analizaron en SPSS® 23.0 y se calculó pruebas para valorar asociación estadística entre los factores asociados a la persistencia de lesiones de bajo grado considerando una probabilidad (p) <0.05 como significativa

En los primeros 4 meses posteriores a la crioterapia, el 27.2% de las pacientes tuvieron una persistencia de la LIE-BG en su citología de control. Sin embargo, a los 8 meses siguientes este porcentaje disminuyo de forma discreta a un 20% y los 12 meses el porcentaje de persistencia fue de 17.5%.

La persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado post crioterapia a los 4 meses fue 3 de cada 10 mujeres , a los 8 meses 2 de cada 10 mujeres y a los 12 meses fue casi de 1 de cada 10 mujeres.

Se recomienda continuar las campañas de promoción para la detección de virus de papiloma humano mediante la toma de citología cervical.

Palabras claves: lesión intraepitelial de bajo grado, crioterapia, persistencia de lesión.

DEDICATORIA

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

A mi padre **Dr. Cyril Omeir** por ser un padre ejemplar e incondicional.

A mi madre **Marvis Mairena †** y abuela **Virginia Mairena †** que desde el cielo guían mis pasos.

A mi **Familia, Amigos** por sus consejos y apoyo en momentos difíciles.

AGRADECIMIENTO

A mi tutor clínico, Dr. **Camilo Pravia** , quien me ha dado la oportunidad de aprender junto a él en múltiples ocasiones y de presentar esta investigación.

A mi maestro Dr. **Juan José Almendarez** , a cual le agradezco de todo corazón por haber sido mi guía estos 4 años de residencia.

A todo el personal del HBCR 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 un seguimiento de un año es un estudio de mucha importancia para conocer en nuestro servicio de colposcopia donde tenemos un promedio de veinte y cinco pacientes mensualmente tratadas con este método y hay poco conocimiento o a veces nada del seguimiento de estas pacientes las cuales la literatura refiere que muchas de ellas pueden resolver espontáneamente por lo cual es necesario tener nuestros propios estudios de este centro Hospital Berta Calderón Roque para no solo evaluarnos sino para que sirva de base para futuros estudios que puedan ser comparados con los actuales.

Si queremos actuar para detener el avance del cáncer cervico-uterino en nuestro país debemos iniciar combatiendo esta enfermedad desde que inicia con una lesión de bajo grado

CAMILO URIEL PRAVIA QUIROZ

ÍNDICE

CAPITULO I. GENERALIDADES	1
1.1 Introduccion	1
1.2 Antecedentes	3
1.3 Justificacion	5
1.4 Planteamiento del problema.....	6
1.5 Objetivos.....	7
1.6 Marco teórico	8
CAPÍTULO II	23
DISEÑO METODOLÓGICO	23
CAPITULO III. DESARROLLO	30
3.1 Resultados.....	30
3.2 Analisis de los resultados.....	41
3.3 Conclusiones.....	43
3.4 Recomendaciones	44
IV.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	45
V. ANEXOS	55

CAPITULO II. GENERALIDADES

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)

En el Hospital Bertha Calderón Roque, una institución de salud de referencia nacional para patologías ginecológicas el cual 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 en el Hospital Bertha Calderón Roque en el año 2015.

1.2 ANTECEDENTES

Para evaluar la Persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón en el año 2015, es conveniente referir la consulta documental de estos trabajos realizados que guardan relación con los objetivos propuestos en este estudio.

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 que la mayoría de las pacientes tenían de 16-34 años de edad, de procedencia urbana, educación secundaria y amas de casas. 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](#))

Padilla realizó un estudio tipo descriptivo de corte transversal sobre los 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 , obteniendo los siguientes resultados ; principales factores asociados fueron multiparidad , inicio de vida sexual activa antes los 20 años y presencia de infecciones de trasmisiones sexual , observándose que al cuarto mes todos los resultados fueron negativos en cuanto a la persistencia , al octavo mes hubo persistencia en el 16 % , pero al doceavo mes no estableció datos específicos porque había un subregistro de la información . ([Padilla, 2013](#))

1.3 JUSTIFICACION

Las lesiones intraepiteliales de bajo grado tienen la característica que en mujeres sin factores de riesgo importantes y jóvenes, tienen la tendencia a la regresión espontánea; sin embargo, existe un 30% de persistencia de esta lesión, aún con un tratamiento adecuado, por lo que es vital su adecuado seguimiento pos-tratamiento (Nazzal N, Suárez P, Larraguibel P, Rojas F, & Bronda M, 2006).

El agente etiológico de la lesión intraepitelial de bajo grado es el Virus del Papiloma Humano (VPH), se ha demostrado la relación existente entre varios genotipos y las afecciones a nivel cervical, por lo que la prevención y manejo adecuado de las lesiones cervicales por infección por VPH se revierte en la prevención de enfermedades que ocupan una de las primeras causas de pérdida de vida en la población (Posso Moar, Rangel Pérez, Marchán, & González Blanco, 2014).

En las últimas décadas los programas de tamización citológica han reducido sustancialmente el avance de las lesiones de bajo grado cervical en los países en desarrollados, así mismo han colaborado a reducir la persistencia. Aunque los porcentajes de éxito de los tratamientos actuales son superiores al 95%, el seguimiento postratamiento es necesario para evitar alguna persistencia de la lesión a nivel del cérvix (Vesco et al., 2011) .

Este estudio se dirigió para valorar la persistencia de lesiones de bajo grado de un tratamiento catalogado de primera línea como es la crioterapia, para así poder realizar intervenciones oportunas por parte del personal de salud y con este frenar las complicaciones que se pueden derivar de una simple lesión de bajo grado del cérvix.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de detectar una lesión de bajo grado a nivel cervical es evitar que ésta avanza según su historia natural, hasta complicaciones que pondrían en peligro la vida de la mujer. Un tratamiento adecuado y revisión periódica de la respuesta al tratamiento, así como evitar factores que promuevan una mala curación de esta lesión son la piedra angular para evitar la progresión de esta lesión.

Múltiples estudios han demostrado que las lesiones de bajo grado tienden a desaparecer espontáneamente con el tiempo. Sin embargo, debido a la heterogeneidad y a veces persistencia de las lesiones de bajo grado incluso con tratamiento con crioterapia, existe dentro de ellas aproximadamente un 10% de lesiones de alto grado ocultas

Por lo tanto, se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015?

1.5 OBJETIVOS

Objetivo general.

Identificar la persistencia de Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado en mujeres tratadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón durante el año 2015

Objetivos específicos.

1. Describir las principales características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Mencionar los antecedentes ginecobstetricos en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.
3. Describir la persistencia poscrioterapia en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.
4. Identificar factores asociados a la persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado en las mujeres tratadas con crioterapia.

1.6 MARCO TEÓRICO

Definición y Contexto Clínico de lesiones intraepiteliales de bajo grado

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).

Epidemiología de la persistencia y progresión de lesiones epiteliales de bajo grado

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%³. 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%11. 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 SI 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 cervico uterino (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 múltiparas. 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. (Torres Gómez, 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 pre invasivos 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 Papanicolau (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 Papanicolau, 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 a jugas por la colposcopia.

La crioterapia destruye el epitelio superficial del cuello uterino a 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 trienal 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. Cuando los pacientes con el diagnóstico citológico de LIE-BG se estratifican en VPH de alto riesgo negativo o VPH de alto riesgo positiva utilizando un sistema de GP5 + GP6 +, todos los VPH de alto riesgo negativo y el 70% de los frotis positivos de VPH de alto riesgo se convierten a la normalidad durante un periodo de 4 años (Nobbenhuis et al , 2001). 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 identificó 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 ≥ 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 90,9-100%, las displasias moderadas un 75,0-95,9% 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%¹⁴. 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](#)).

CAPÍTULO II.

DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 Tipo de estudio

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

2.1.2 Áreas de Estudio

El estudio se realizó en Managua, Nicaragua. En el hospital Bertha calderón Roque el cual es de referencia nacional para patologías ginecológicas.

2.1.3 Período de Estudio

La información recolectada corresponde a enero 2015 a diciembre 2016

2.1.4 Universo

El universo estuvo conformado por 288 mujeres con lesiones intraepiteliales de bajo grado y a las cuales se le realizó crioterapia durante el año 2015.

2.1.5 Muestra

La muestra se realizó mediante una formula estadística para estudios descriptivos, utilizando OPENEPI de EPI INFO versión 7.0

Obteniéndose un total de 165 mujeres con un IC 95 %.

Tamaño de la muestra para la frecuencia en una población

Tamaño de la población (para el factor de corrección de la población finita o fcp)(N):	288
frecuencia % hipotética del factor del resultado en la población (p):	50%+/-5
Límites de confianza como % de 100(absoluto +/-%)(d):	5%
Efecto de diseño (para encuestas en grupo-EDFF):	1

Tamaño muestral (n)

$$\text{Tamaño de la muestra } n = [\text{EDFF} \cdot Np(1-p)] / [(d^2 / Z^2_{1-\alpha/2} \cdot (N-1) + p^*(1-p))]$$

2.1.5 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.

2.1.6 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 01 enero a 31 diciembre 2015.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con inasistencias a sus citas de seguimiento.
2. Pacientes con expedientes incompletos.

2.1.7 Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo conformada por mujeres con lesión intraepiteliales de bajo grado que cumplían con los criterios de selección.

2.1.8 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. (ver anexo)

Los datos fueron capturados e ingresados en una base de datos diseñada mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 23.0 de International Business Machines Corporation (IBM®).

2.1.9 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. Describir los resultados poscrioterapia en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.

Resultado citológico poscrioterapia

Objetivo #4. Identificar los factores asociados a la persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado en las mujeres tratadas con crioterapia

- Habito de fumar

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

2.1.10 Cruce de variables

- Edad/paridad
- Edad/IVSA
- Edad/ Uso de anticonceptivo
- Edad/ITS
- Edad/Persistencia
- Persistencia / escolaridad
- Persistencia / IVSA
- Persistencia / No. Compañeros sexuales
- Persistencia / Uso de anticonceptivo
- Persistencia / Habito de fumar
- Persistencia / ITS

2.1.11 Operacionalización de las variables

Variablen	Definición operacional	Indicador	Valor
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.
Procedencia	Lugar de origen	Según dato del expediente clínico	Urbano Rural
Escolaridad	Ultimo año aprobado	Según dato del expediente clínico	Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria
Estado civil	Condición legal de relación de pareja según expediente	Según dato del expediente clínico	Soltera Unión estable Casada
Objetivo #2. Mencionar los antecedentes ginecobstetricos en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.			
Paridad	Número de partos previos al momento del estudio	Según dato del expediente clínico	Primigestas Bigesta Trigesta Multigesta
Inicio de vida sexual activa(IVSA)	Inicio de la primera relación sexual	Según dato del expediente clínico	Menor de 18 Mayor 19
Numero de compañeros sexuales	Total de parejas sexuales	Según dato del expediente clínico	1 2 3 Mayor de 3
Uso de anticonceptivos	Uso de métodos de planificación familiar	Según dato del expediente clínico	SI NO
ITS	Patología de transmisión al	Según dato del expediente clínico	SI NO

momento o previo al diagnóstico de una lesión pre invasiva de cérvix

Objetivo #3. Describir los resultados poscrioterapia en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado.

Resultado citológico poscrioterapia	Reporte de citología , tomado posterior a crioterapia	Según dato del expediente clínico	Negativo Persistencia
-------------------------------------	---	-----------------------------------	--------------------------

Objetivo #4. Identificar los factores asociados a la persistencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado en las mujeres tratadas con crioterapia

Habito de fumar	Fumar cualquier tipo de cigarrillo (tabaco)	Según dato del expediente clínico	SI NO
-----------------	---	-----------------------------------	----------

2.1.11 Plan de análisis y procesamiento de la información

Los datos fueron capturados en una base de datos diseñada mediante Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) versión 23.0 de International Business Machines Corporation (IBM®).

Las variables se analizaron según distribución de frecuencias en porcentaje. Todas las variables se cruzaron con persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado, y se les aplicó prueba de Chi cuadrado (X^2) en apoyo a verificar si las diferencias eran estadísticamente significativas, teniendo como referencia un valor de probabilidad (p) menor de 0.05.

2.1.12 Control de sesgo

Para la prevención del sesgo de información, se analizaron los datos provenientes del expediente clínico completos al menos en un 95% para las variables de estudio.

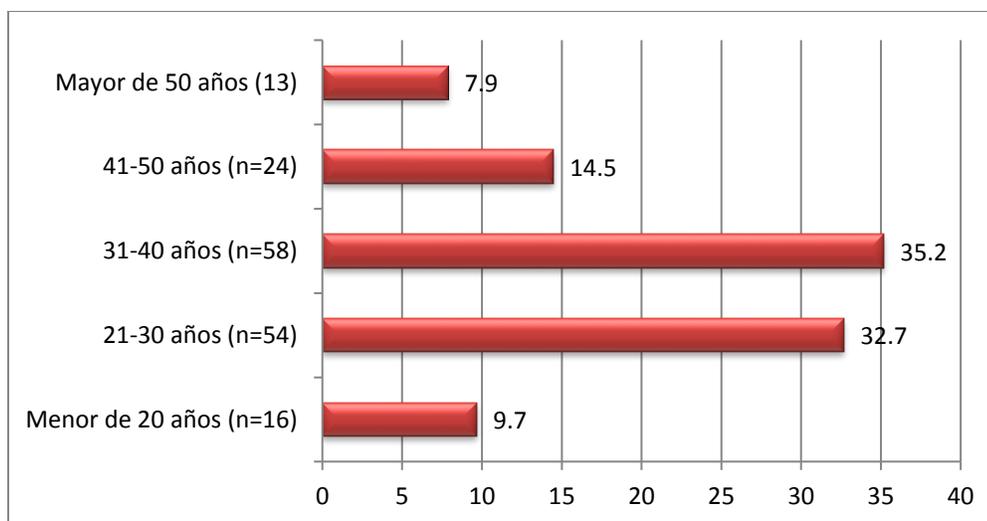
CAPITULO III. DESARROLLO

3. 1 RESULTADOS

En este informe se presentan los resultados del análisis de 165 expedientes clínicos de pacientes manejadas con crioterapia como método terapéutico para lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE-BG) en el hospital Bertha Calderón, durante el año 2015.

3.1.1 Principales características sociodemográficas de la población en estudio

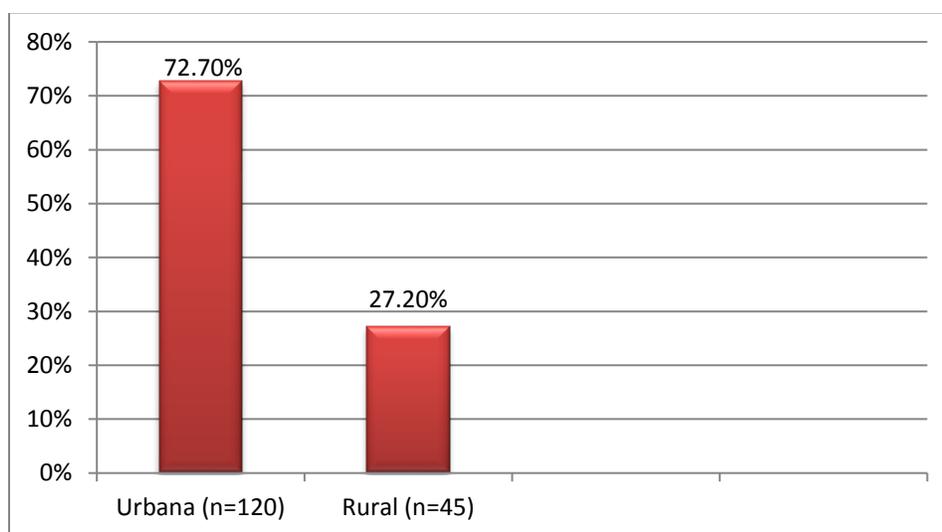
Grafico No. 1: Distribución porcentual de la población según grupos de edad en la persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)



Fuente: Expediente clínico

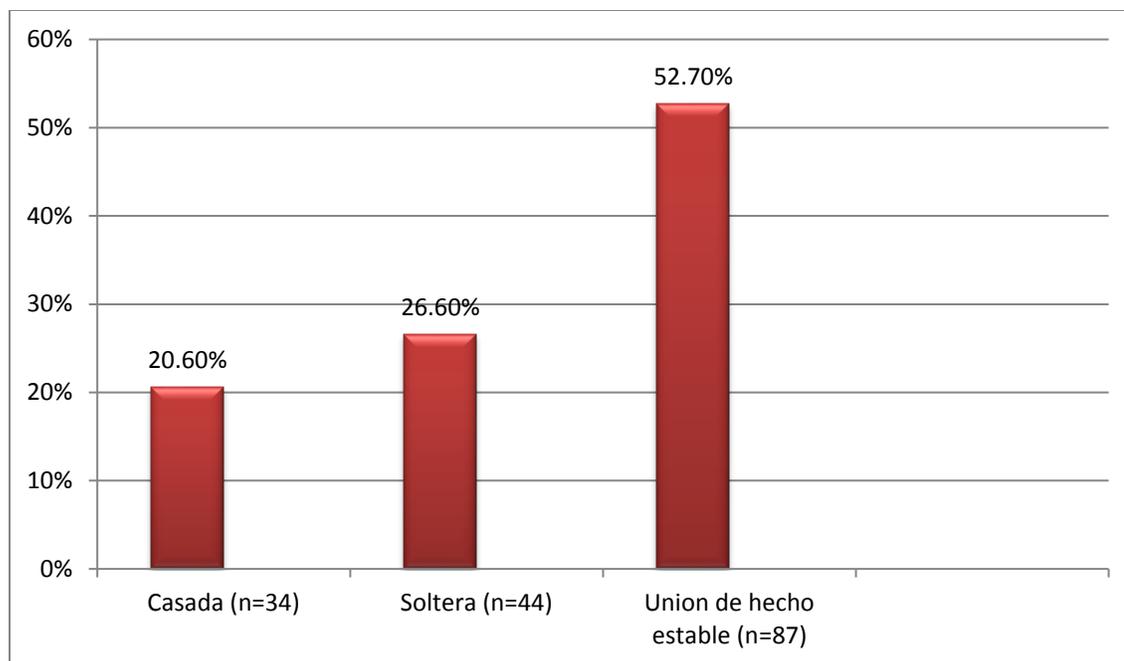
Atendiendo a las características socio demográficas consignadas en cada expediente, del total de la población estudiada, el 35.2% (58) fueron mujeres cuyas edades oscilaban entre los 31-40 años de edad, seguidas por un 32.7% (54) de aquellas cuyas edades se encontraban entre los 21-30 años.

Grafico No. 2: Distribución porcentual de la población según procedencia en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)



Fuente: Expediente clínico

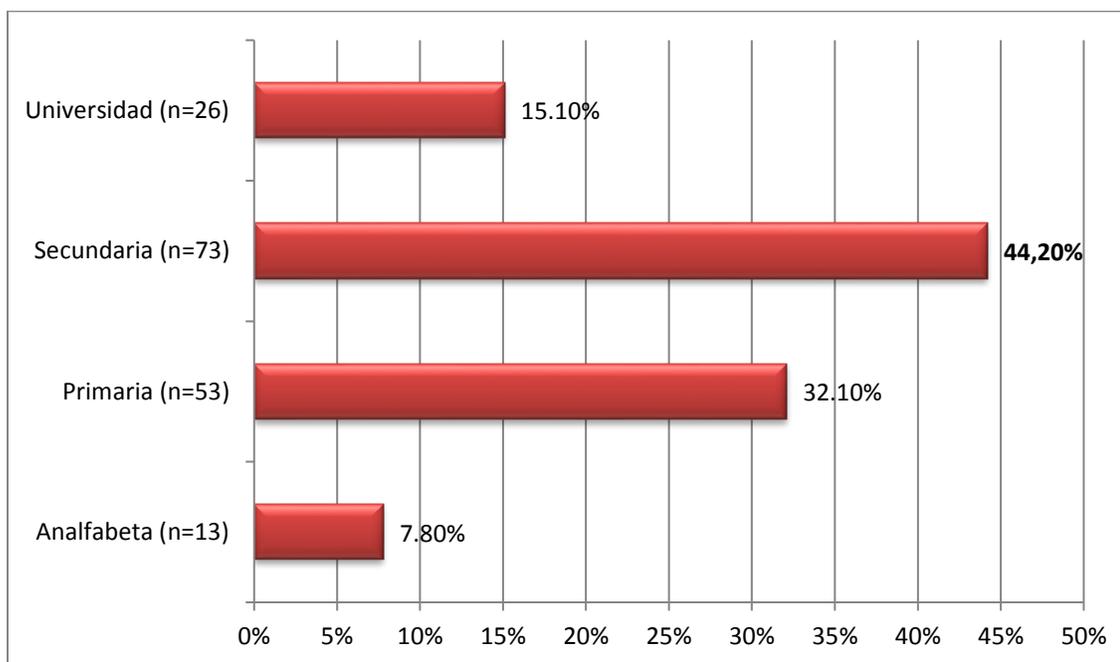
Grafico No. 3: Distribución porcentual de la población según estado civil en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)



Fuente: Expediente clínico

De acuerdo a la procedencia, 7 de cada 10 pacientes eran de origen urbano. Refiriéndose al estado civil, el 52.7% (87) convivían en unión de hecho estable, mientras que el 20.6% (34) aún permanecían solteras.

Grafico No. 4: Distribución porcentual de la población según nivel de educación en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)



Fuente: Expediente clínico

En cuanto al nivel de escolaridad, solo el 15.7% (26) alcanzó un nivel de educación superior. De la población restante, el 44.2% (73) alcanzo la secundaria y el 7.8% (13) eran analfabetas.

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

Tabla 1: Distribución porcentual de paridad según grupos de edad en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)

	PARIDAD			
	Para 1 (n=29)	Para 2 (n=40)	Para 3 (n=26)	Multipara (n=70)
Menor de 20 años	17.2% (5)	2.5% (1)	3.8% (1)	12.8% (9)
21-30 años	58.6% (17)	52.5% (21)	7.6%(2)	20%(14)
31-40 años	17.2% (5)	30% (12)	73.0%(19)	31.4% (22)
41-50 años	3.4%(1)	10% (4)	7.6% (2)	24.2% (17)
Mayor de 50 años	3.4% (1)	5% (2)	7.6%(2)	11.4% (8)

Fuente: Expediente clínico

Refiriéndose a la paridad como primer antecedentes gineco-obstétrico, el 42.4% (70) fueron pacientes multíparas, En ambos subgrupos, predominaron las mujeres con edades entre los 31-40 años. El porcentaje de mujeres Para 1 y Para 2 fue bastante similar, y en ambos predomino el mismo intervalo de edad, el cual fue 21-30 años.

Tabla 2: Distribución porcentual de Inicio de vida a (IVSA) según grupos de edad en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)

	Inicio de vida sexual activa	
	Menor o igual a 18 (n=134)	Mayor de 18 (n=31)
Menor de 20 años	11.9% (16)	0% (0)
21-30 años	33.5% (45)	29.0% (9)
31-40 años	33.5% (45)	41.9% (13)
41-50 años	13.4% (18)	19.3% (6)
Mayor de 50 años	7.4% (10)	9.6% (3)

Fuente: Expediente clínico

Tabla 3: Distribución porcentual de número de parejas sexuales según grupos de edad en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)

	Número de parejas sexuales		
	1 Cro (n=54)	2 Cro (n=56)	3 cro (n=55)
Menor de 20 años	14.8% (8)	5.3% (3)	9.0% (5)
21-30 años	29.6% (16)	42.8% (24)	25.4% (14)
31-40 años	38.8% (21)	32.1% (18)	34.5% (19)
41-50 años	5.5% (3)	16.0% (9)	21.8% (12)
Mayor de 50 años	10.1% (6)	3.5% (2)	9.0% (5)

Fuente: Expediente clínico

Tabla 4: Distribución porcentual de uso de anticonceptivos según grupos de edad en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)

	Uso de anticonceptivos	
	Si (n=82)	No (n=83)
Menor de 20 años	7.3% (6)	12.0% (10)
21-30 años	39.0% (32)	26.5% (22)
31-40 años	41.4% (34)	28.9% (24)
41-50 años	12.1% (10)	16.8% (14)
Mayor de 50 años	0% (0)	15.6% (13)

Fuente: Expediente clínico

El 81.2% (134) de las pacientes iniciaron una vida sexual activa antes de los 18 años. Así mismo, el número de parejas sexuales tuvo una distribución equitativa, de tal manera que, el 32.7% (54) tuvo al menos 1 pareja, el 33.9% (56) tuvo 2 parejas y el 33.3% (55) tuvo más de 3 parejas durante toda su vida. Solo 5 de cada 10 de ellas utilizaban un método anticonceptivo.

Tabla 5: Distribución porcentual de la presencia de ITS según grupos de edad en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia.

Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)

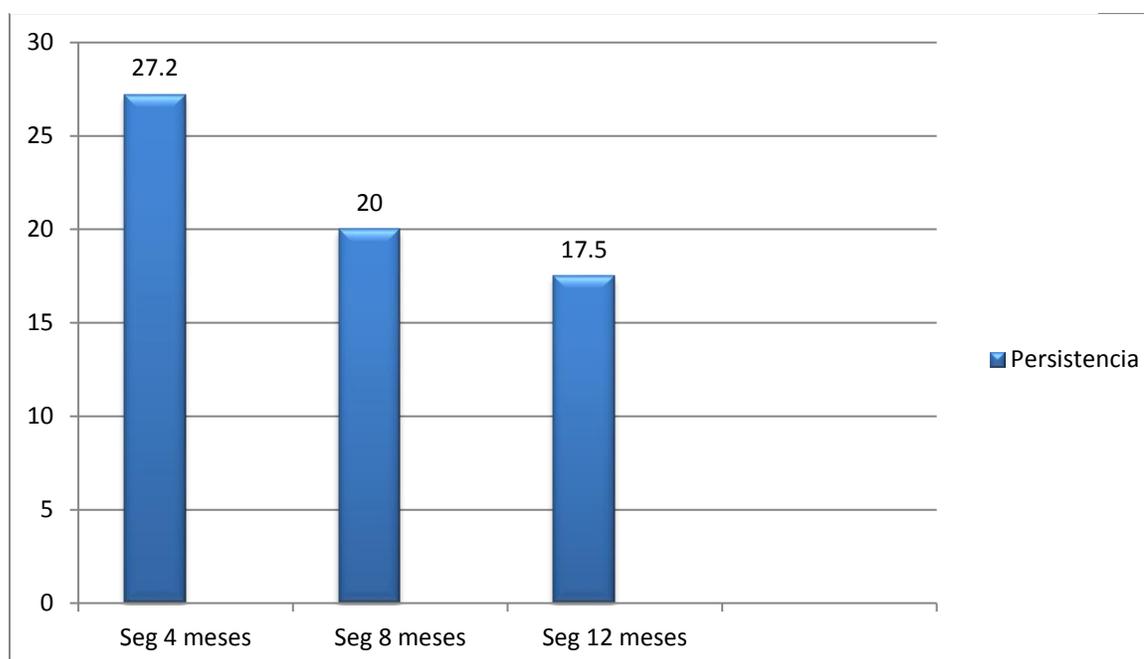
	ITS	
	Si (n=118)	No (n=47)
Menor de 20 años	11.0% (13)	6.38% (3)
21-30 años	33.8% (40)	29.7% (14)
31-40 años	34.7% (41)	36.1% (17)
41-50 años	13.5% (16)	17.0 % (8)
Mayor de 50 años	6.7% (8)	10.6% (5)

Fuente: Expediente clínico

Por otro lado, el registro de enfermedades de transmisión sexual (ITS) fue bastante elevado (71.5%) (118) y se presentó principalmente en mujeres jóvenes entre los 31-40 años. El 71.5 % (118) de las mujeres en estudio tenía ITS.

3.1.3 Persistencia post crioterapia en mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado

Grafico No. 5: Distribución porcentual de la población según nivel de persistencia en persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado manejadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón, 2015 (N=165)



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 27.2% (45) de las pacientes tuvieron una persistencia de la LIE-BG en su citología de control. Sin embargo, a los 8 meses siguientes este porcentaje disminuyó de forma discreta a un 20% (33), esto quiere decir, que 2 de cada 10 pacientes persistieron con la lesión. A los 12 meses, el porcentaje de persistencia fue de 17.5% (29).

El grupo de edad en el que mayormente se observó la persistencia, fue el de 21-30 años con un porcentaje de 37.7% (17), 36.3% (12) y 41.3% (12) para cada mes de control correspondiente. (*Ver Anexos, Tabla 1.*)

3.1.4 Factores asociados a la persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado en las mujeres tratadas con crioterapia.

Tabla No.7: Factores asociados a persistencia de LIE-BG en pacientes tratadas con crioterapia, Hospital Bertha Calderón, año 2015 (N=165)

	Persistencia	Negativo	Chi cuadrado	Valor de P
Edad				
Menor de 18 años	8	8	4,614	0.03
Mayor de 19 años	37	112		
Escolaridad				
Primaria	16	50	0,509	0.47
Sec/Uni	29	70		
IVSA				
Menor de 18 años	39	95	1,207	0.27
Mayor de 19 años	6	25		
Num. De parejas Sexuales				
Mas de 3 parejas	18	37	1,238	0.26
Menos de 3 parejas	27	83		
Uso de Anticonceptivos				
Si	19	63	1,383	0.24
No	26	57		
Habito de fumar				
Si	6	8	1,873	0.17
No	39	112		
ITS				
Si	38	80	5,078	0.02
No	7	40		

6. Fuente: Expediente clínico

Se analizaron potenciales factores asociados a la persistencia de LIE-BG según la revisión bibliográfica, dentro de los cuales se incluyeron: edad (X^2 : 4.6, $p = 0.03$), escolaridad (X^2 : 0.5 , $p = 0.4$), inicio de vida sexual activa (IVSA) (X^2 : 1.2 , $p = 0.27$), número de parejas sexuales (X^2 : 1.3 , $p = 0.26$), uso de anticonceptivos (X^2 : 1.38, $p = 0.24$), habito de fumar (X^2 : 1.8, $p = 0.17$), ITS (X^2 : 5.07 , $p = 0.02$), Sin embargo solo se encontró asociación estadísticamente significativa con la edad y presencia de ITS.

3.2 DISCUSION DE LOS RESULTADOS

El 35.2% de las pacientes oscilaban entre los 31-40 años de edad, lo que contrasta con *Padilla* en la cual el grupo de edad con mayor frecuencia fue de 20-34 años, con respecto al estudio de *Chávez* la mayoría eran de 16-34 años siendo menor a la del presente estudio, esto probablemente sea debido a que este grupo de paciente se le haya realizado mayor tamizaje con citología cervical (papanicolau.)

De acuerdo a la procedencia, 7 de cada 10 mujeres eran de origen urbano dato que se asemeja con el estudio de *Padilla* donde 8 de cada 10 mujeres eran de origen urbano, esto coincide con el estudio de *Chávez* donde la mayoría era de procedencia urbana. Refiriéndose al estado civil, el 52.7% convivían en unión de hecho estable, dato que no se puede contrastar ya que estudios citados no hacen mención a ello.

Refiriéndose a la paridad, en este trabajo el 42.4% resultaron multíparas, esto coincide con la literatura internacional consultada que mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto de las nulípara de presentar lesión intraepitelial; luego de cuatro hijos dicho riesgo se triplica.

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.

En cuanto al número de parejas sexuales en el presente estudio 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, estudios actuales refieren que el número de parejas en el hombre influye en las lesiones premalignas.

En los primeros 4 meses posteriores a la crioterapia, el 27.2% tuvieron una persistencia de la LIE-BG en su citología de control. En el estudio de *Chávez*, durante el seguimiento de estas pacientes a los 6 meses no hubo persistencia, en el estudio de *Padilla* a los 4 meses no hubo persistencia. A los 8 meses la persistencia en el presente estudio fue de 20 % en cambio en el estudio de *Padilla* hubo un 16 % de persistencia. A los 12 meses en el presente estudio 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 % lo que fue mayor al porcentaje de curación del presente estudio, esto posiblemente, ya que el estudio de *Dolman, et al* fue de varias partes de Europa, Asia y estados unidos, y por las características de la calidad de vida que se vive en estos países desarrollados se explicaría el mayor porcentaje de curación.

A igual que todos los estudios y trabajos citados en los antecedentes, en el presente estudio se mostraron los potenciales factores asociados a la aparición y persistencia de las lesiones de bajo grado fueron edad y co-infección de transmisión sexual. Existen otros factores de riesgo que en este estudio no fueron significativos al aplicarle pruebas estadísticas pero esto no significa que no sean factores de riesgo asociados, sino que se necesitan más estudios para establecer esta relación.

3.3 CONCLUSIONES

1. En 1 de cada 10 pacientes tratadas con crioterapia en el Hospital Bertha Calderón durante el año 2015-2016, la lesión intraepitelial de bajo grado persistió al año.
2. Atendiendo a las características sociodemográficas, más de la mitad corresponden a mujeres jóvenes entre 21-30 años, de procedencia urbana que convivían en unión de hecho estable.
3. La mayoría de las mujeres tuvo un inicio de vida sexual activa antes de los 18 años y un poco más de la mitad tenían más de 3 hijos.
4. La persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado post crioterapia a los 4 meses fue de 3 de cada 10 mujeres, a los 8 meses 2 de cada 10 mujeres y a los 12 meses fue de 1 de cada 10 mujeres.
5. Edad y Co-infección con algún tipo de ITS constituyen factores asociados estadísticamente significativos a la persistencia de la enfermedad en la población de estudio.

3.4 RECOMENDACIONES

Al Hospital Bertha Calderón.

1. Implementar medidas que ayuden a mejorar el control postratamiento para reducir pérdidas en los seguimientos.
2. Realizar estudios periódicamente acerca de la persistencia de lesiones de bajo grado que incluyan diseños con mayor precisión y control de sesgos.

Al Ministerio de Salud de Nicaragua

1. Continuar las campañas de promoción para la detección de las lesiones de bajo grado mediante la toma de citología cervical.
2. Realizar campañas de salud contra infecciones de transmisión sexual.
3. Implementar la realización de serotipos de virus de papiloma humano.
4. A nivel de Atención primaria realizar campañas sobre educación sexual enfocados a factores asociados a la persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado.

IV.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Alvarado Bolívar, D. C., Mantilla Méndez, D. L., & González Blanco, M. (2009). Lesión intraepitelial de bajo grado en endocérvix: conducta. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 69, 41-47.
- 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
- Aragón Sanz, M. Á., Vallés Gállego, V., Clemente Roldán, E., Oncins Torres, R., Comes García, M. D., González Ballano, I., . . . Guardia Dodorico, L. (2015). Estrategias para la implantación del cribado poblacional de cáncer de cuello uterino con test del virus del papiloma humano. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. doi: 10.1016/j.pog.2015.09.002
- 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

- Balestena Sánchez, J. M., Suárez Blanco, C., Piloto Morejón, M., & Batista Carvajal, R. (2003). Correlación entre el diagnóstico citológico, colposcópico y biopsia dirigida con el diagnóstico histológico por conización. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 29, 0-0.
- Bekkers, R. L., Massuger, L. F., Bulten, J., & Melchers, W. J. (2004). Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Reviews in medical virology*, 14(2), 95-105. doi: 10.1002/rmv.416
- Bernaldez, 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
- Cabezas Cruz, E. (1998). Conducta frente a la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC). *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 24, 156-160.
- 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

- Carrero, Y., Callejas, D., Estévez, J., Gotera, J., Núñez, J., Atencio, R., . . . Monsalve, F. (2006). Relación entre el herpes simple tipo 2 y las lesiones preinvasivas de cuello uterino. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 23, 253-258.
- Chávez. (2010). Lesiones de bajo grado enpacientes que acudieron al servicio de Consulta Externa del Servicio de Ginecología del Hospital Bertha Calderón de enero 2008 a enero 2010
- 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
- Comes, M. D., Oncíns, R., Clemente, E., Aragón, M. Á., Cortés, A., Vallés, V., . . . Millanes, P. (2016). Prevalence of human papillomavirus and genotype distribution in women undergoing cervical cancer screening in the area of Barbastro, Spain. *Revista Española de Patología*, 49(4), 208-213. doi: 10.1016/j.patol.2016.06.002

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.

de Sanjosé, S., Ibáñez, R., Rodríguez-Salés, V., Peris, M., Roura, E., Diaz, M., . . . Bosch, F. X. (2015). El cribado del cáncer de cuello de útero en el Sistema Público de Salud de Cataluña. Evaluación y seguimiento durante el período 2006-2012. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 58(5), 209-220. doi: 10.1016/j.pog.2014.10.004

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., & Silveira Pablos, M. (2004). Mecanismos moleculares de los cofactores asociados con el cáncer de cuello uterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 30, 0-0.
- 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). Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(10), 721-728. doi: 10.1093/jnci/djp089
- Menon, S., Broeck, D. V., Rossi, R., Ogbe, E., Harmon, S., & Mabeya, H. (2016). Associations Between Vaginal Infections and Potential High-risk and High-risk Human Papillomavirus Genotypes in Female Sex Workers in Western Kenya. *Clinical therapeutics*, 38(12), 2567-2577. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.10.005

- Moktar, A., Ravoori, S., Vadhanam, M. V., Gairola, C. G., & Gupta, R. C. (2009). Cigarette smoke-induced DNA damage and repair detected by the comet assay in HPV-transformed cervical cells. *International journal of oncology*, 35(6), 1297-1304.
- Morales Martínez, C., Tejuca Somoano, S., Lamelas Suárez-Pola, M. L., Álvarez Miranda, I., & Campomanes Sánchez, R. (2014). Cribado de cáncer cervical con citología y test del virus del papiloma humano cada 5 años: una realidad. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 57(4), 164-168. doi: 10.1016/j.pog.2014.01.003
- 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
- Nazzal N, O., Reinerio C, M., Abarzúa, A., Liendo, R., & Palma, C. (2003). PATOLOGIA PREINVASORA DEL CERVIX. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 68, 189-196.
- Nazzal N, O., Suárez P, E., Larraguibel P, R., Rojas F, L., & Bronda M, A. (2006). LESIONES PREINVASORAS DE CUELLO UTERINO: UNA VISIÓN ACTUAL. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 71, 341-348.

- 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

Schiffman, M. H. (1992). Recent progress in defining the epidemiology of human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *Journal of the National Cancer Institute*, 84(6), 394-398.

Tafurt-Cardona, Y., Acosta-Astaiza, C. P., & Sierra-Torres, C. H. (2012). Prevalencia de citología anormal e inflamación y su asociación con factores de riesgo para neoplasias del cuello uterino en el Cauca, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 14, 53-66.

Torres Gómez, F. J., Alameda, F., Ordi, J., & Costa, I. (2012). Utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico histológico y en el manejo de las lesiones del cuello uterino. *Revista Española de Patología*, 45(2), 86-95. doi: 10.1016/j.patol.2011.12.003

Uzcátegui, Y. B., Tovar, M. C., Lorenzo, C. J., & González, M. (2012). Patología vaginal: utilidad de la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 72, 161-170.

Vesco, Whitlock, Eder M, Burda B, Senger C, & Lutz. (2011). Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U.S.

V. ANEXOS

SIGLAS Y ABREVIATURAS

Cacu: Cancer cervico uterino

IARC: International Agency for Research of Cancer

IVSA: inicio de vida sexual activa

LIE: lesión intraepitelial escamosa

LIE-BG: Lesión intraepitelial de bajo grado

NIC: Neoplasias intraepiteliales cervicales

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VPH: Virus de papiloma humano

**Persistencia de las lesiones intraepiteliales de bajo grado
manejadas con crioterapia. Hospital Bertha Calderón. Enero
2015 a Diciembre 2016.**

Ficha de recolección de datos

Características generales:

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

Edad: <18 años: 18-29años: 30-40años:
41-50años: 51-60años: >60años:

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: Sí: No: Tiempo: _____

Hábito de fumar: Sí: No:

Enfermedades de transmisión sexual: Sí: No:

Cuales: _____

Resultado citológico pos crioterapia

<i>Seguimiento de la crioterapia</i>	<i>4 Meses</i>	<i>8 Meses</i>	<i>12 Meses</i>
<i>Negativo</i>			
<i>Persistencia</i>			

Seguimiento de la persistencia de LIE-BG en pacientes tratadas con crioterapia,
Hospital Bertha Calderón, año 2015 (N=165)

	Seguimiento 4 meses	
	Persistencia (n=45) (27.27%)	Negativo (n=120) (72.73%)
Menor de 20 años	17.7% (8)	6.6% (8)
21-30 años	(37.7%) (17)	30.3% (37)
31-40 años	31.1% (14)	36.6% (44)
41-50 años	6.6% (3)	17.5% (21)
Mayor de 50 años	6.6% (3)	8.3% (10)

	Seguimiento 8 meses	
	Persistencia (n=33) (20%)	Negativo (n=132) (80%)
Menor de 20 años	21.2% (7)	6.81% (9)
21-30 años	36.3% (12)	31.81% (42)
31-40 años	27.2% (9)	37.12% (49)
41-50 años	6.0% (2)	16.66% (22)
Mayor de 50 años	9.0% (3)	7.60% (10)

	Seguimiento 12 meses	
	Persistencia (n=29) (15.75%)	Negativo (n=139) (84.24%)
Menor de 20 años	20.6% (6)	7.20% (10)
21-30 años	41.3% (12)	30.20% (42)
31-40 años	27.5% (8)	35.60% (50)
41-50 años	3.4% (1)	16.55% (23)
Mayor de 50 años	6.8% (2)	7.55% (11)