

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-Managua

Facultad de Ciencias Medicas



Tesis Monográfica para optar al Título de Especialista en Ginecología y Obstetricia

Comportamiento clínico y epidemiológico de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado en mujeres mayores de 20 años manejadas en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense durante el periodo de enero 2017 a diciembre 2020.

Autora:

Dra. Mariling del Socorro Pérez Solorzano

Médico y Cirujano General

Tutora Científica:

Dra. Nubia María Fuentes Sarria

Especialista en Ginecología y Obstetricia

Master en Salud Sexual y Reproductiva

Managua, Nicaragua

Resumen

En el Hospital Alemán Nicaragüense se realizó un estudio de tipo analítico, retrospectivo, de casos y controles con el objetivo de conocer el comportamiento clínico y epidemiológico de mujeres con lesiones intraepiteliales de cérvix de alto grado (NIC2 y NIC3) en mujeres manejadas en la consulta externa durante el período de enero 2017 a diciembre 2020. El 77% de pacientes tenían diagnóstico histológico de NIC2 y el 23% NIC3. Como hallazgos relevantes se observó que cerca de la mitad de pacientes se encontraban en el rango de 31 a 44 años, el resto de la población tenían 30 años o menos y la otra cuarta parte de mujeres eran mayores de 45 años. La edad de inicio de la vida sexual y la edad del primer parto vaginal antes de los 18 años fueron las características sexuales y reproductivas más relevantes del estudio. El promedio de embarazos en las mujeres fue de tres hijos y el promedio de partos fue dos, cerca de la mitad de pacientes utilizaron métodos hormonales sin embargo solo una paciente refirió uso de ACO. La mayoría de mujeres tanto con NIC1 como NIC2 presentaron infecciones cérvico vaginales diagnosticadas por citología siendo la gartnerella vaginal la de mayor frecuencia principalmente en mujeres con NIC3. El 95% de pacientes tuvieron manejo con conización cervical con asa de LEEP. Solo el 10% de mujeres recibieron crioterapia como primer manejo y más de la mitad también se les realizó conización. El 23% del total de pacientes con conoterapia se les realizó una segunda conización por presentar márgenes quirúrgicos comprometidos y/o persistencia de la lesión. Así también el 80% presentaron márgenes libres de lesión. Al 20% de mujeres se les realizó histerectomía como tratamiento final de la lesión de alto grado. El 61% de mujeres cursaron con regresión de la lesión la mayoría en los primeros 12 meses, en 16% persistió la lesión y en 23% progresó, el 21% de NIC2 progresaron a NIC3 y el 30% de NIC3 progresaron a cáncer in situ proceso que ocurrió la mayoría en los primeros 12 meses y el resto a los 18 y 24 meses. Los factores que se asociaron a la persistencia y progresión de las lesiones de forma significativa fueron la edad mayor de 30 años, más de un parto vaginal, el inicio de la vida sexual antes de los 18 años, el bajo nivel escolar y el manejo con crioterapia.

Dedicatoria

A Dios por darme la sabiduría y fortaleza para vencer mis debilidades y obstáculos que el día a día fueron surgiendo, y envió a personas que fueron ángeles en mi camino que me ayudaron durante este tiempo.

A mis padres, mis pilares, que han sido mi ejemplo de superación que con mucho sacrificio me apoyaron incondicionalmente durante todo este trayecto para lograr cumplir este anhelado sueño. A mi tío Rory el cual creyó en mí desde el primer día que hoy se encuentra a los pies de Nuestro Señor, pero sé que me acompaña en cada paso que doy, hasta el cielo este trabajo es para ti tío Te amo mi viejito Rory.

Agradecimiento

Agradezco a Dios Todopoderoso, que en todo momento me hizo sentir su amor, que me concedió la sabiduría y seguridad, que puso sus manos sobre las mías durante cada procedimiento realizado.

A mi familia quienes sufrieron cada caída conmigo y celebraron cada triunfo, y a todas las personas que de forma directa o indirecta han contribuido a mi formación como profesional de la salud.

Mi agradecimiento infinito a mis maestros quienes no solo han contribuido en mi formación académica, sino que también han sido parte medular en mi formación personal y espiritual, contribuyendo a formarme como un profesional comprometido con la preservación, recuperación y rehabilitación de los pacientes a los que he tenido el placer de brindar servicios de salud.

A mi gran amigo Misael Martínez quien ha estado conmigo durante todos estos 4 años de superación profesional creyendo en mí y apoyando cada paso, al igual que a mis homólogos que tuvimos la dicha de aprender a tolerarnos y respetarnos hasta el último día de esta bella residencia.

Agradezco a las autoridades del Hospital Alemán Nicaragüense por su tolerancia y su afán por egresar profesionales con amplios conocimientos científico técnicos, pero sobre todo con un gran sentido humanista.

Contenido

Introducción	1
Antecedentes	3
Justificación.....	7
Planteamiento del problema.....	8
Objetivos	9
Marco teórico	10
Virus del papiloma humano (VPH).....	10
Neoplasia intraepitelial asociada a VPH	11
Persistencia de las lesiones intraepiteliales de cérvix por VPH	14
Colposcopia.....	19
Citología (Test de Papanicolaou)	20
Sistema Bethesda.....	21
Manejo de neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado	22
Crioterapia y LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) y crioterapia.....	23
Factores de riesgo asociados a la persistencia de las lesiones premalignas de cérvix.....	25
Inicio precoz de las relaciones sexuales.....	26
Número de parejas y parejas nuevas	26
Infecciones de transmisión sexual (ITS)	27
Embarazo en adolescentes.....	27
Anticonceptivos hormonales	27
Multiparidad.....	28
Tabaquismo.....	29
Infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)	29
Coinfecciones	29
Bajo nivel escolar	30
Hipótesis.....	32
Diseño Metodológico	33
Resultados	46
Análisis de resultados.....	50
Conclusiones	59
Recomendaciones.....	60
Referencias bibliográficas.....	61
Anexo	65

Introducción

El cáncer de cérvix uterino es precedido por un conjunto de lesiones cervicales denominadas Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), la incidencia de estas lesiones en mujeres sometidas a tamizaje con citología varía entre 1.1 a 3.7%. Los avances en el conocimiento sobre la historia natural de la infección por el virus del papiloma han permitido conocer la historia natural de las neoplasias de cérvix lo que conllevó a cambios en la forma de tratar principalmente las de grado 1 y 3, ya que en lo que respecta a NIC2 el diagnóstico resulta complicado debido a la variedad de interpretaciones entre diferentes patólogos por lo que se afirma que la NIC2 es un diagnóstico equívoco, pobremente reproducible en el que incluye lesiones que se comportan como NIC1 y NIC3 dudando algunos patólogos sobre su existencia. (Moore, 2007) (Tainio, 2018) (Hoffman, 2017)

La infección persistente por virus del papiloma de alto grado es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de la lesión intraepitelial de cérvix y es considerada el principal factor de riesgo para desarrollar lesiones premalignas de alto grado y cáncer de cérvix. Estudios basados en NIC2 mostraron tasas de regresión de 43%, persistencia 35%, progresión a NIC3 del 22% y progresión a carcinoma invasor de 1.5%. Según mencionan algunos autores las tasas de persistencia del virus post tratamiento varía ampliamente y está influenciado por la edad, tipo de virus, forma de detección, tipo de tratamiento. (Hoffman, 2017) Así mismo, se han analizado algunos factores determinantes para la persistencia o progresión de esta infección viral como son los relacionados con el tipo de virus y su carga viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos. Además, factores ambientales como el uso de anticonceptivos orales por cinco años o más, multiparidad, tabaquismo, edad de inicio de vida sexual, coinfecciones por *Clamidia trachomatis*, deficiencias nutricionales, conducta sexual, infecciones por VIH. (Ochoa, 2014)

En la actualidad se ha observado que las mayores tasas de regresión de NIC2 ocurren en mujeres menores de 30 años. Estudios realizados a mujeres con estas lesiones sin tratamiento con un seguimiento adecuado encontraron que en un período de dos años el 50% de NIC2 tuvieron regresión, 32% persistieron y 18% progresaron. Al analizar mujeres menores de 30 años encontraron que las tasas de regresión fueron mayores con bajas tasas de

persistencia y progresión. La alta regresión de las NIC2 reportada en algunos estudios junto con la morbilidad asociada al tratamiento con escisión se ha llegado a la conclusión de adoptar el manejo conservador como una estrategia a utilizar en mujeres jóvenes dado que la mitad de estas lesiones regresarán después de dos años. (Tainio, 2018). Recomendaciones referidas en las guías de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) señalan que mujeres con NIC1 sean vigiladas y monitorizadas debido a las altas tasas de regresión espontánea, por lo que sugiere que el tratamiento excisional sea principalmente dirigido a mujeres con NIC2 y NIC3.

El motivo de este trabajo es evaluar el comportamiento clínico y epidemiológico en base a la persistencia y progresión de las NIC2 y NIC3 en mujeres manejadas con técnicas de ablación o escisión en el período 2017 al 2020 ya que, en el caso de las NIC2 por su variado comportamiento, aún no está claro la mejor forma de manejo que puedan reducir la tasa de persistencia y progresión.

Antecedentes

Mark et al (2019) condujeron un estudio retrospectivo, observacional con el objetivo de determinar la frecuencia y factores asociados a la regresión de la neoplasia intraepitelial de cérvix grado 2 (NIC2) en mujeres con tratamiento escisional atendidas en el Instituto Médico Johns Hopkins, en el Centro Universitario George Washington y el Centro Médico Universitario de Maryland durante el período 2013 a 2016 y un seguimiento de tres años. El total de mujeres incluidas en el estudio fue 356 con un rango de edad entre 21 a 75 años. El 25% de mujeres desarrollaron regresión. La tasa de regresión fue de 25% en mujeres menores de 30 años, 24% en edades entre 30 a 34 años y 27% en mayores de 35 años. La historia de tabaquismo fue similar en mujeres con y sin regresión post tratamiento, la tasa de regresión fue mayor en mujeres cuya conización se realizó posterior a los tres meses de tratamiento. El diagnóstico de la biopsia post conización fue NIC2/3 (30%), NIC3/CASI (34%). La edad y el momento de la escisión no se asoció a las tasas de regresión. (Mark, 2019)

Bravo, M. (2018) realizó su tesis doctoral con el objetivo de analizar la persistencia, regresión y progresión de las lesiones citológicas de alto grado y lesiones histológicas cervicales NIC2 y NIC2-3, en mujeres en edades menor o igual de 25 años que han seguido un protocolo de manejo conservador sin tratamiento escisional. Estudio longitudinal, prospectivo que inició en marzo 2015 finalizando en noviembre 2019. Se incluyeron 105 mujeres remitidas a la Unidad de Patología cervical del Hospital 12 de octubre en Madrid, España por reportes de citologías de LIEAG o diagnóstico histológico de NIC2, NIC2-3. Los resultados arrojaron una edad promedio de 22 años y una paridad promedio de menos de un hijo por mujer, la edad promedio para el inicio de relaciones sexuales fue 16,5 años, la Mediana del número de parejas sexuales fue de dos parejas en los últimos 3 años, la mayoría de las pacientes no fumaban, el 30% utilizaban algún método anticonceptivo al momento del estudio. El 50% de las mujeres presentaron regresión de la lesión a los 6 meses, 67% a los 12 meses y 76% a los 24 meses. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la regresión de la lesión y la paridad encontrando que las nulíparas aclaran más rápido la enfermedad que las multíparas principalmente VPH 16, ya que se aclaran más lento. (Bravo, 2018)

Merlo, Vargas, González, Martínez realizaron un estudio descriptivo, analítico de casos y controles con el objetivo de conocer el porcentaje de pacientes con recidiva de lesión premaligna posterior a resección de cono cervical con asa diatérmica a un año de seguimiento citocolpohistológico e identificar los factores de riesgo para la persistencia de la lesión. Se analizaron un total de 251 expedientes de mujeres atendidas en la clínica de colposcopia del hospital general Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México durante el periodo 2012 a 2014. En el estudio se encontró un 21% recidiva durante el primer año de seguimiento. La edad promedio en mujeres que presentaron recidiva fue 36 años. Los factores de riesgo que se analizaron fueron el inicio de vida sexual activa que tuvo un promedio entre las pacientes de 18 años, el número de embarazos que fue 3 en promedio, el tabaquismo que fue referido en el 16% de mujeres, el uso de anticonceptivos orales por más de cinco años, que fue referido en 67% de pacientes con recidiva. De las 53 pacientes que presentaron recidiva de la lesión intraepitelial durante el seguimiento colposcópico en 12% se detectó por medio de citología sin encontrar lesión por colposcopia por lo que se dejaron con vigilancia dado que el reporte de la citología fue LIEBG. En el resto de pacientes se les observó lesión por colposcopia por los que se les realizó biopsia reportando el análisis 37% con LIEBG las que permanecieron bajo vigilancia, 27% el reporte fue LIEAG a las que se les realizó nueva conización. El 19,5% de mujeres presentaron recidiva de cáncer in situ por lo que se les realizó histerectomía. Una paciente presentó cáncer invasor. En el estudio histológico del cono se reportaron 157 casos con LIEBG, 16% de este grupo presentaron persistencia de la lesión y de las 69 pacientes con reporte de LIEAG 16% cursaron con lesión persistente. De las 25 pacientes con reporte de cáncer in situ, 44% presentaron lesión persistente. (Merlo, 2016)

Medina et al (2014) realizaron un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en el cual analizaron 568 expedientes de mujeres mayores de 20 años con diagnóstico histopatológico de NIC o lesión intraepitelial de cérvix de bajo y alto grado (LIEBG y LIEAG) respectivamente, atendidas en la clínica de colposcopia del Centro Oncológico Betania durante el período 2002 a 2012. La edad media de las mujeres fue 27 años. Entre los antecedentes, el 34% refirieron fumar y el 14% cursaban alguna enfermedad como diabetes tipo 2. El 11.5% padecieron alguna ITS siendo el herpes genital el más frecuente seguido por tricomoniasis, molusco contagioso o clamidias. El inicio de la vida sexual tuvo un rango de 13 a 35 años con una edad promedio de 16 años. El 85% habían

tenido más de un compañero sexual. El 20% no habían tenido hijos y el mayor porcentaje de NIC se presentó en mujeres con antecedentes de 2 y 3 embarazos. El 31% habían utilizado anticonceptivos. El reporte de la citología evidenció en el 61% de mujeres LIEBG-NIC1 asociada a NIC1, en 17% reportó ASCUS o atipia de células escamosas de significado indeterminado la que ameritó evaluación colposcópica, toma de biopsia o estudio de VPH. Los hallazgos colposcópicos más frecuentes fueron los relacionados con cambios menores de bajo grado tales como epitelio acetoblanco tenue, puntillado fino y en 25% la colposcopia fue normal. El diagnóstico histopatológico fue LEIEBG-NIC1 en 84% y LIEAG en 16% de los casos que correspondió a NIC2, NIC3, carcinoma in situ. La edad media en mujeres con reporte de NIC1 fue 36 años, en mujeres con NIC2 y NIC3 fue 41 años.

Ho et al (2011) condujeron un estudio en el departamento de Ginecología del Colegio de Medicina Albert Einstein, Bronx, Nueva York con el objetivo de analizar los factores de riesgo para persistencia de neoplasia intraepitelial de cérvix a través del seguimiento de 206 mujeres con diagnóstico histológico de NIC1 y NIC2 cada tres meses con citología. Se les realizó una biopsia a los 12 meses del diagnóstico inicial. La edad promedio de las mujeres fue 30 años, la mayoría de raza hispana. El 69.5% con diagnóstico de NIC1, 30.5% con diagnóstico de NIC2, A los 12 meses el 35% de mujeres presentaron persistencia de la lesión incluso 2,5% tenían diagnóstico de NIC3 en la biopsia de cérvix por colposcopia. El 24% de mujeres con diagnóstico inicial de NIC2 progresaron a NIC3 o persistió la lesión en un lapso de 12 meses a diferencia de mujeres con NIC1 que solo progresó en 5%. Con un RR en mujeres con NIC2 de 1.53, IC95% 1.05-2.20, p: 0.001) En los resultados concluyeron que 70% de mujeres con NIC1 y 54% con NIC2 tuvieron regresión espontánea. La infección con VPH de alto riesgo fue el principal factor de riesgo.

Estudios nacionales

García (2016) realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, con el objetivo de conocer la persistencia al tratamiento de las lesiones tempranas ante el manejo con ASA diatérmica en el hospital Berta Calderón Roque durante el periodo 2013-2015. Se analizó un total de 90 expedientes con diagnóstico de lesiones de alto grado. En el estudio se observó que el grupo de edad que predominó fue entre 30 a 40 años con una mediana de 35 años. El diagnóstico

histológico en la pieza de la conización por ASA fue LIEAG en 81%, LIEBG en 18% y carcinoma invasor en una paciente. En las mujeres con LIEAG 46 de ellas presentaron márgenes positivos predominando el exocervical (23%), en 13% el margen tomado fue el endocervical y en 9% ambos márgenes se reportaron tomados. Las mujeres con LIEAG tenían historia de más de 4 partos e inicio de vida sexual antes de los 18 años. La frecuencia de bordes tomados en los reportes histológicos fue de un 50% y una persistencia de la lesión de 6.6%. (García, 2016)

Callejas (2016) realizó un estudio de carácter observacional, retrospectivo, analítico con el objetivo de determinar la evolución postratamiento de lesiones premalignas de cérvix durante el seguimiento en el hospital alemán nicaragüense durante el periodo 2013 al 2016. Se analizaron un total de 100 expedientes de mujeres con diagnóstico de neoplasia intraepitelial de cérvix confirmada por biopsia por colposcopia. Se encontró una edad promedio de 33 años siendo el grupo de edad de mayor frecuencia el rango de 18 a 25 años, cerca de la mitad de las mujeres solo habían cursado la primaria y la cuarta parte provenía de zona rural. El 70% habían iniciado vida sexual antes de los 18 años con una edad promedio de 16 años. El 40% de mujeres refirieron uno a dos partos, igual porcentaje del grupo que refirió tres o más. El 73% de biopsias reportó NIC1, 13%, NIC2, 10% NIC3 y 4% cáncer in situ y un caso de cáncer invasor. El 13% de mujeres presentaron citologías y biopsias alteradas después de un año de seguimiento.

Justificación

En la actualidad se ha reconocido que las Neoplasias intraepiteliales de bajo grado (NIC1) es una condición histológica que refleja una replicación viral benigna que puede ser manejado de forma conservadora, mientras que las NIC3 está bien reconocido que es un verdadero precursor pre invasivo con un alto potencial de progresar a cáncer de cérvix. Sin embargo, el curso clínico y biológico de la NIC2 aún no se comprende completamente.

La poca evidencia sobre el curso clínico de mujeres con diagnóstico de NIC2 y su respuesta a los diferentes tipos de manejo motivó para la realización de este estudio ya que hasta la fecha no existe un manejo específico para este tipo de lesiones observando además las mayores tasas de persistencia y progresión aún después de ser tratadas ya sea con técnicas de escisión o ablación.

Conocer el comportamiento de las lesiones premalignas de alto grado al igual que los factores de riesgo que aumentan las tasas de persistencia y progresión garantiza a las mujeres el manejo y seguimiento más apropiado independientemente de la edad principalmente en lo que respecta a la NIC2 dado el sobre diagnóstico que puede presentarse en mujeres menores de 30 años y el beneficio que esto conlleva para mantener su vida reproductiva aún después del tratamiento lo que a su vez permite tomar medidas de prevención lo que a mediano plazo reducirá la incidencia de cáncer de cérvix.

Planteamiento del problema

Aproximadamente 1.5 por mil mujeres en países en desarrollo tienen diagnóstico de NIC2 y NIC3 cada año, encontrando la mayor incidencia en edades entre 25 y 29 años lo que representa 8 por mil mujeres. (Tainio, 2018) Estas lesiones generalmente son tratadas con excisión local procedimiento altamente efectivo, pero para mujeres jóvenes en edad reproductiva pueden llegar a afectar la evolución de sus embarazos con mayor riesgo de partos prematuros, ruptura prematura de membranas. (Mark, 2019)

Una de las etapas más importantes en el proceso de carcinogénesis del cáncer de cérvix, es la persistencia del virus, condición que se asocia a una serie de factores que aún no han sido totalmente identificados, sin embargo, la literatura hace mención del uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, multiparidad, infección por VIH los que pueden estar presentes en la mujer e incrementan su riesgo a pesar del tratamiento.

Numerosos estudios han demostrado las altas tasas de regresión de NIC2 en mujeres jóvenes, sin embargo, el conocimiento sobre la tasa de regresión en mujeres mayores de 25 años aún no está claro, al igual que la evolución natural de la lesión con respecto a su potencial de regresión espontánea y es posible su regresión natural dependa en alguna forma de un sobrediagnóstico o un diagnóstico equivocado cito histológico. (Bruno, 2020), (Mark, 2019), (Tainio, 2018)

La persistencia de la NIC2, la baja regresión de estas lesiones principalmente en mayores de 30 años, la existencia de factores de riesgo que incrementan el riesgo de persistencia y progresión, la falta de respuesta al manejo de la lesión, la falta de test de VPH que demuestren la presencia de virus de alto riesgo (VPH16) todos pueden estar presentes en una mujer que en lapso de 5 a más años puede progresar a cáncer de cérvix y basado a lo anterior el planteamiento del problema es el siguiente:

¿Cuál es el comportamiento clínico y epidemiológico de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado en mujeres mayores de 20 años manejadas en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense durante el período de enero 2017 a diciembre 2020?

Objetivo general

Conocer el comportamiento clínico y epidemiológico de las neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado en mujeres mayores de 20 años manejadas en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense durante el período de enero 2017 a diciembre 2020.

Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas, sexuales y reproductivas de las mujeres participantes.
2. Identificar las características relacionadas con el diagnóstico y manejo de la NIC2 y NIC3
3. Determinar las tasas de persistencia y progresión en base a los resultados de citologías posterior a los 12, 18 y 24 meses de seguimiento
4. Analizar la asociación entre algunos factores de riesgo y la persistencia y progresión de las lesiones.

Marco teórico

Virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) es un tipo de agente infeccioso que coloniza el tejido epitelial y que se ha relacionado con el desarrollo de diversas enfermedades neoplásicas. Como menciona Ochoa, el virus del papiloma humano tiene la capacidad de estimular en forma continua el crecimiento tumoral, lo que favorece que un período habitualmente largo se generen mutaciones al azar en el genoma celular, que le confiere a la célula neoplásica una mayor capacidad oncógena. Los que se clasifican como virus de alto riesgo puesto que producen lesiones premalignas que posteriormente pueden progresar a cáncer de cérvix siendo este riesgo mayor en mujeres con infecciones por VPH de tipo persistentes. Medina et al (2014) mencionan que existen aproximadamente 15 tipos de VPH con capacidad de causar lesiones intraepiteliales y cáncer de cérvix, sin embargo, solo 8 producen la mayoría de los cánceres cervicales y son en orden de frecuencia el tipo 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58, 35. Estos virus pueden permanecer en periodo de latencia o una forma subclínica por un tiempo durante el cual puede adquirir un estado de persistencia o regresión de las lesiones. Como mencionan los autores, la infección por VPH puede encontrarse en las células en una forma latente, subclínica o clínica. Cuando se trata de una infección latente esta puede ser solo identificada por técnicas de biología molecular y en los casos de infección subclínica la lesión puede ser observada por colposcopia. Más del 90% de personas infectadas por VPH de bajo y alto grado son negativas a la infección en los siguientes dos años. Solo una minoría de infecciones por virus de alto riesgo persisten durante 5 a 20 años siendo los principales precursores del cáncer.

Según señala Ochoa estudios realizados con técnicas de biología molecular de alta sensibilidad y con muestras biológicas adecuadas detectan al VPH de alto riesgo en prácticamente todos los casos de carcinoma escamoso de cuello uterino. Las lesiones intraepiteliales de alto grado (LIEAG) se detectan en 70 a 90% de los casos y las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) en 50 a 70%. Por lo que muchos autores consideran que la asociación observada entre el VPH y cáncer de cérvix es una de las consistentes en cancerología humana calificándola como causa necesaria, aunque insuficiente ya que no

todas las infecciones por VPH persisten o progresan a carcinoma de cérvix uterino. Ochoa enumera algunos factores determinantes para la persistencia o progresión de esta infección viral como son los relacionados con el tipo de virus y su cara viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos. Además, menciona factores ambientales como el uso de anticonceptivos orales por cinco años o más, la multiparidad, tabaquismo, edad de inicio de vida sexual, coinfecciones por Clamidias trachomatis, deficiencias nutricionales, conducta sexual, infecciones por VIH. (Ochoa, 2014)

Las infecciones por VPH por VPH son frecuentes en mujeres jóvenes, con un pico máximo de prevalencia entre los 20-25 años (24%). La edad de este pico de alta prevalencia como se describe la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC, 2018) viene condicionada por la edad de inicio de las relaciones sexuales, por lo que no es igual en todas las poblaciones. Tras este pico, la prevalencia de la infección cae y a partir de los 30-35 años permanece bastante estable, en un rango entre el 5-10%. En algunos países existe un modesto segundo pico después de la menopausia, de difícil justificación. El descenso en la prevalencia de infección por VPH como menciona la AEPC se presenta como consecuencia del aclaramiento de la infección debido a la menor exposición a nuevos contactos sexuales en edades más avanzadas.

Neoplasia intraepitelial asociada a VPH

Medina et al (2014) describen a la neoplasia intraepitelial (NIC) como la lesión pre invasora más común del cuello uterino, con cambios atípicos de carácter premaligno que se generan en el epitelio del cérvix a nivel de la zona de transformación. Cambios que anteriormente se conocían como displasia cervical. Su clasificación está basada en la severidad de la lesión y está dividida en NIC1, NIC2 y NIC3. Schiffman denominó los dos últimos como lesiones de alto grado.

En vista de los resultados de algunos estudios de seguimiento que mostraban que la displasia podía presentar regresión, persistir o bien, progresar a carcinoma in situ (CIS) y que existía correlación entre la progresión y el grado histológico, se empezó a considerar el concepto de un proceso patológico único y continuo en el cual el epitelio normal progresa a lesiones premalignas y a cáncer invasor. En base a lo anterior, en 1968 fue introducido el término “neoplasia intraepitelial cervical” para denotar el rango entero de atipias celulares

limitadas al epitelio. Este se dividió en los grados NIC-1, NIC-2 y NIC-3. El primero correspondía a la displasia leve, el segundo a la moderada y el tercero a la grave y al CIS (IARC, 2020).

Martín y OLeary (2011) señalan que el grado de las anomalías intraepiteliales de cérvix es determinado por la proporción de epitelio cervical que presenta células displásicas. Por lo tanto, el diagnóstico del NIC depende de características histológicas que incluyen, diferenciación, maduración y estratificación de células, así como anomalías nucleares. Además, la proporción del espesor epitelial y células diferenciadas es usada para la estadificación. A su vez enumera las características más comunes de un NIC que se pueden observar en una preparación citológica como son el aumento de tamaño del núcleo, hiper-cromasia, distribución irregular de la cromatina, en forma de grumos, pero la principal base para el asesoramiento de un estadio específico de NIC es la relación núcleo/citoplasma de la célula. Casos en los que la relación es mayor están asociados con estadios mayores de NIC. A su vez, los autores consideran que la neoplasia intraepitelial grado 1 (NIC1) es una lesión de bajo grado y las células indiferenciadas involucran el tercio inferior, o menos, Usualmente las anomalías nucleares son mínimas, hay buena maduración y las figuras mitóticas pueden estar presentes, pero no son muy numerosas. Como menciona la ASCCP (2020), la NIC1 es la manifestación histológica de infección por el virus del papiloma humano (VPH) y puede estar asociado con infección de bajo riesgo o alto riesgo oncogénico desarrollando infección persistente. El tipo 16 es menos frecuente en casos de NIC1, observando además que las lesiones histológicas por NIC1 y citológicas en ASCUS/VPH y LIEBG son similares biológicamente y pueden manejarse igual. La frecuencia de regresión es alta principalmente en mujeres jóvenes y el diagnóstico subsecuente de NIC2 es infrecuente cuando NIC2 es observado en biopsias o legrados endocervical en la zona de transformación.

Trabajos realizados por la OMS en asociación con la IARC reconocieron la atipia coilocítica asociada a la infección por el virus del papiloma humano, describiendo los coilocitos como “células atípicas con una cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, que indica cambios citopáticos debidos a la infección por VPH. Esto condujo al desarrollo de un sistema histológico simplificado en dos grados. La atipia coilocítica y NIC1 corresponden a lesiones de bajo grado, NIC2 y NIC3 corresponde a las de alto grado considerando que son

precursores de cáncer. Moscinki (2010) reportó una frecuencia de regresión de NIC1 del 70% a 80%. Según mencionan los expertos la NIC1 es el reflejo de un estado de la infección más que una lesión premaligna. Así mismo la KPNC mostró un riesgo para NIC3 a cinco años bajo. El manejo conservador en estos casos, está basado en dichos hallazgos. Los cambios citopáticos a causa de la infección por VPH pueden observarse en todo el espesor del epitelio.

La neoplasia intraepitelial grado 2 (NIC2) como describen Martin y OLeary (2011) se caracteriza por cambios celulares displásicos restringidos sobre todo a la mitad inferior o los dos tercios inferiores del epitelio, con más anomalías nucleares y figuras mitóticas que el NIC-1. En el NIC-3 la diferenciación y estratificación pueden estar por completo ausentes o estar presentes únicamente en el cuarto superficial del epitelio, las anomalías nucleares y figuras mitóticas pueden observarse en todo el espesor del epitelio con una pérdida general de la polaridad. (Mello, 2020)

La FECASOG (2017) recomienda que para identificar mujeres con mayor riesgo para NIC2 en mujeres con reportes citológicos ASCUS, se puede repetir la citología o realizar test de VPH ya que esta prueba parece ser más efectiva que la repetición de la citología en 2 a 12 meses. Así mismo, mencionan que, en la cohorte de estudio realizado por la KPNC en 331,818 mujeres mayores de 30 años, se encontró al inicio del estudio un riesgo de NIC2, NIC3 y cáncer de 0.14% en mujeres con ASCUS y VPH negativas vs 13% en mujeres con reporte de ASCUS y VPH positivas. También señalaron que, el riesgo de NIC2 en mujeres VPH positivas con citología normal versus el riesgo de NIC2 en mujeres VPH positivas con citología anormal fue 0.36% versus 20% por lo que afirman que la causa principal de cáncer de cérvix es la infección con VPH persistente.

En el estudio prospectivo de cohorte conducido por Daily, Erickson, Pasko y Leath en 95 mujeres entre 18 a 23 años, el porcentaje de regresión fue 63% mientras que solo el 15% progresaron en los siguientes 3 años. Moscicki y col. (2010) reportaron 68% de regresión espontánea en 95 adolescentes y mujeres jóvenes con reporte patológico de NIC2 y manejadas de forma conservadora con intervalos de 4 meses. Este porcentaje se redujo a 60% en un periodo de 2 años cuando se incluyeron mujeres menores de 30 años como lo reporta un metaanálisis de 36 estudios y 3160 mujeres.

Mitra, MacIntyre, Nitrisos y Kyrgiou (2020) reportaron un 70% de regresión en casos de NIC2 en mujeres jóvenes en los siguientes tres años sin ninguna intervención. En una revisión sistemática y metaanálisis (2018) con 36 estudios y la participación de 3160 mujeres con el objetivo de determinar la frecuencia de regresión, persistencia y progresión de las NIC2 en diferentes formas de seguimiento a los 3, 6, 12, 24, 36 y 60 meses el que fue realizado por Tainio y cols., mostraron como resultado un alto porcentaje de regresión histológicamente confirmada en todas las visitas. El 46% de las lesiones regresaron al año y el 50% a los años en estudios cuya vigilancia fue de dos años. En estudios con 60 meses de vigilancia el porcentaje de regresión fue de 42%.

Persistencia de las lesiones intraepiteliales de cérvix por VPH

La FECASOG (2019), deja claro en sus Guías que existen cuatro pasos sucesivos en el desarrollo del cáncer cervical: infección por VPH, persistencia de la infección, progresión a lesiones premalignas e invasión. La prevención primaria busca reducir el riesgo previniendo la infección por el VPH, mientras que la prevención secundaria busca hacerlo mediante “la detección de las lesiones premalignas en mujeres asintomáticas, el tamizaje y el tratamiento de las lesiones premalignas” Como señala la IARC (2003), la mayoría de las alteraciones causadas por la infección por VPH tienen poca probabilidad de progresar a NIC de alto grado o cáncer cervicouterino pues la mayoría retroceden por sí misma. La persistencia de la infección por VPH de alto grado como afirma Hoffman et al (2017) está fuerte e inconsistentemente asociada a neoplasia intraepitelial de alto grado y es considerada esencial para la progresión de este tipo de lesión a cáncer cervical invasor. Por tal razón la Sociedad Americana de patología y colposcopia cervical (ASCCP) recomiendan que mujeres con diagnóstico de NIC2 y NIC3 reciban tratamiento con ablación o excisión para eliminar la lesión asociada a la infección por VPH. Estudios realizados por la IARC han hecho hincapié en la regresión, persistencia y progresión de la enfermedad. La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC, 2018) definen persistencia como aquella infección que tarda en eliminarse más que en el tiempo promedio de duración teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones se aclaran en dos años. La persistencia es

considerada el verdadero factor de riesgo para desarrollar lesiones premalignas de alto grado y cáncer de cérvix.

La AEPCC (2018) menciona en sus guías de los factores que influyen en el riesgo de persistencia viral. Entre los que mencionan como principales determinantes para la persistencia VPH, el tipo y la carga viral. Dentro de los tipos de VPH involucrados en el proceso carcinogénico, el VPH 16 es el más frecuentemente detectado. Además de las características virales, existen otros factores que pueden modificar la historia natural de la infección VPH. Estos factores como menciona la AEPCC son los denominados cofactores de la infección VPH como son: 1. Cofactores medioambientales o exógenos entre ellos el hábito tabáquico, paridad, contracepción hormonal, dispositivos intrauterinos, terapia hormonal sustitutiva, e infección por otros agentes de transmisión sexual (ITS). 2. Factores del huésped: nivel de hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunitaria.

Entre los cofactores de progresión que menciona la AEPCC (2018) destacan el consumo de tabaco por largo tiempo debido a que produce un estado de inmunodepresión local que dificulta el aclaramiento viral. Además, la nicotina y cotinina, y los carcinógenos que contiene el humo del tabaco como los benzopirenos tienen una acción directa y nociva en el ADN celular, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dicha infección se ha considerado como cofactor asociado al riesgo de desarrollar cáncer de cérvix. Un reciente análisis mostró que, las pacientes que cumplen correctamente los tratamientos antirretrovirales, reducen el riesgo de adquisición de VPH así como la incidencia de lesiones intraepiteliales y su progresión, el uso de anticonceptivos hormonales, la multiparidad debido a los niveles elevados de estrógenos y especialmente progesterona durante el embarazo son los responsables de la alteración de la unión escamo-columnar, manteniendo la zona de transformación en el exocérvix muchos años expuesta al VPH y contribuyendo a la persistencia y progresión a lesiones intraepiteliales y cáncer. Otro posible mecanismo es la inmunosupresión ligada al embarazo que podría aumentar el papel del VPH en la carcinogénesis.

La AEPCC (2018), también menciona la relación de la microbiota vaginal y el riesgo de la persistencia viral y progresión lesional. Diversos trabajos analizan el papel que podrían

desempeñar los lactobacillus spp en el aclaramiento del VPH. Algunos estudios han relacionado la Vaginosis Bacteriana con la persistencia del VPH en la mujer embarazada. Sin embargo, a día de hoy, no existe evidencia suficiente que permita establecer una clara relación entre estos factores en la historia natural del VPH. Los principales cofactores de regresión que menciona la AEPCC son el uso adecuado y consistente del preservativo y el uso de DIU (dispositivos intrauterinos).

Hurtado, Becerra, Malca (2020) condujeron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de crioterapia, como frío o termo coagulación en comparación de escisión electroquirúrgica en asa (LEEP) para el manejo de neoplasia intraepitelial de cérvix. Los autores concluyeron que la tasa de recurrencia de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento puede ser menor después del tratamiento del NIC con LEEP en comparación con crioterapia (RR: 0.32; IC95%: 0.13-0.78) con una tasa de recurrencia casi del doble con el uso de crioterapia que con LEEP. La recurrencia de una lesión intraepitelial de cérvix como mencionan Rositch et al (2015) puede ser resultado de un inadecuado tratamiento de la lesión precancerosa, reinfección con un virus de alto grado, remoción incompleta de la lesión, o una infección persistente no asociada al tratamiento previo. La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) en sus guías recomiendan un seguimiento con test de VPH cada 6 a 12 meses para mujeres tratadas con NIC2/3. El screening post tratamiento solo con citología o en combinación con colposcopia a intervalos de seis meses son alternativas recomendadas.

Tainio et al (2018) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en el que incluyeron 36 estudios con la participación de 3160 mujeres con diagnóstico de NIC2 concluyendo que a los dos años la mayoría de las lesiones regresaban particularmente en mujeres menores de 30 años justificando la vigilancia activa más que la intervención inmediata principalmente en este grupo de mujeres. La regresión de NIC2 fue alta a los 12 meses y posterior a ese tiempo. A los 12 meses fue 46% y a los 24 meses 50%. En los extremos de la vigilancia que fue a los 3 meses y a los 60 meses, el porcentaje de regresión fue 42 a 44%. La tasa de progresión de las NIC3 iba en incrementa conforme el tiempo. De 5% en los primeros tres meses a 14% a los 12 meses y 24% a los 36 meses. Un total de 15 casos de las 3160 mujeres fueron diagnosticadas como neoplasia glandular intraepitelial

conocida como adenocarcinoma in situ. La tasa de persistencia a los tres meses fue 47%, disminuyendo y manteniéndose en un 30% en los siguientes cortes de vigilancia. Se observó que las tasas de progresión fueron más altas en mujeres mayores de 30 años con una regresión de 44% y la regresión en mujeres menores de 30 años fue 60% a los 24 meses de vigilancia, 57% a 63% con un pico de 70% a los 36 meses y la progresión a los 24 meses en menores de 30 años fue 11%.

Hoffman et al (2017) condujeron una revisión sistemática con el objetivo de determinar las tasas de persistencia en mujeres posterior al tratamiento de la neoplasia intraepitelial de cérvix se analizaron un total de 45 estudios en el que se incluyeron 6106 mujeres. La mayoría de los estudios valoraron la persistencia del virus posterior a realizar excisión con asa (42%), crioterapia (11%), conización (7%), láser (4%), tratamiento mixto (38%). La mayoría de los estudios reportaron persistencia de la lesión en mujeres entre 30 a 39 años (85%) y solo el 4% de los estudios reportaron edades menores de 30 años o mayores de 40 años. Generalmente la infección por VPH tiende a aclarar de forma gradual después del tratamiento y es común que la tasa de persistencia tienda a disminuir posterior a un tiempo. La tasa de persistencia a los tres meses fue 27%, 21% a los 6 meses, 15% a los 12 meses y 10% a los 24 meses post tratamiento. Aproximadamente el 25% de mujeres presentaron persistencia de la infección a los 6 meses post tratamiento y 15% a los 12 meses. Hoffman al igual que Rositch et al (2015) afirman que la persistencia de la infección por VPH difieren conforme al método de tratamiento empleado. Tanto la excisión por asa y conización se ha asociado a un aclaramiento relativamente más alto que cuando es utilizada la crioterapia. Las tasas de progresión a NIC3 o a NIC2 varió conforme el período de vigilancia y fue tan baja como 5% a 3 meses llegando a 24% a 36 meses de vigilancia. El porcentaje de persistencia fue 32% en un período de 24 meses de vigilancia. Estos autores justifican una estricta vigilancia en los casos de NIC2 con manejo conservador particularmente en mujeres jóvenes con factores de riesgo para progresar la lesión. Aproximadamente la mitad de las NIC2 regresarán después de dos años y una quinta parte progresarán a NIC3. Tainio y cols. (2018), mencionaron en su estudio que en 1000 mujeres menores de 30 años con NIC2, 600 de ellas experimentaron regresión, en 230 la lesión persistió y en 110 progresó a NIC3 y en 5 a neoplasia intraepitelial glandular.

Un estudio retrospectivo realizado por Wilkinson y cols. (2015) en donde incluyeron un total de 683 mujeres menores de 25 años que fueron evaluadas 4 años después de la regresión de NIC2. De ellas 106 presentaron regresión e la lesión de forma espontánea, 299 fueron tratadas y 278 mujeres con NIC1 fueron manejadas conservadoramente. El 17% de las mujeres desarrollaron nuevamente una lesión de alto grado con diagnóstico de NIC3, NIC2, una lesión de alto grado por citología o ASC-H, comparado con 4% de mujeres con NIC2 que fueron tratadas. Sin embargo el riesgo de recurrencia a una lesión de alto grado después de la regresión espontánea de NIC2 fue comparable al 12% de NIC1 manejadas conservadoramente. No encontraron diferencia significativa entre el grupo de mujeres con NIC1 y el grupo con NIC2 para desarrollar una lesión de mayor grado. Las mujeres con NIC2 que fueron tratadas de forma no conservadora presentaron de forma significativa un riesgo mas bajo de de recurrencia en comparación con las que no fueron tratadas. (Wilkinson, 2015)

Venegas (2017) realizó un estudio observacional, retrospectivo y analítico en una cohorte de 451 mujeres con diagnóstico de NIC sometidas al procedimiento de resección con asa electro quirúrgica en el servicio de ginecología oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre enero 2002 y 2003. Las pacientes fueron divididas en dos grupos en función de las características del margen de la pieza operatoria en margen negativo y margen comprometido con la lesión definiendo este último término como la presencia de la enfermedad neoplásica intraepitelial en contacto con el borde de sección quirúrgica o hasta los 3 mm distantes al borde de contacto y margen libre con ausencia de enfermedad neoplásica intraepitelial cervical por encima de los 3 mm partiendo del borde de sección quirúrgica. La recurrencia/persistencia de NIC fue definida como la presencia histológica de NIC posterior a tratamiento con asa de LEEP después de uno o más controles negativos. El tiempo de esta condición fue establecida desde la fecha del procedimiento hasta la presencia de la alteración histológica. Las pacientes fueron monitorizadas cada tres meses por citología y colposcopia. El 75% de las mujeres sometidas a conización presentaron márgenes negativos y 25% resultaron positivos. Del grupo de pacientes con margen comprometido se encontró NIC1, NIC2 y NIC3 en 22%, 34% y 44% respectivamente. Ambos grupos fueron seguidos en busca de recurrencia/persistencia de NIC. El 20% de estas pacientes fueron sometidas a histerectomía y el resto tuvieron un manejo conservador con vigilancia. La media de seguimiento fue 22 meses. La edad promedio en el grupo de pacientes con vigilancia fue 35

años con un promedio de 3 hijos. La edad promedio en mujeres con recurrencia/persistencia fue 37 años y el tiempo de recurrencia promedio de 24 meses. El 5.5% de mujeres con márgenes comprometidos presentaron recurrencia de la lesión.

Colposcopia

Es la examinación del tracto genital bajo y cérvix utilizando la magnificación a través de un colposcopio con una fuente de luz. La unión escamocolumnar y la zona de transformación deben ser identificados lo que determina una colposcopia satisfactoria o no satisfactoria. El ácido acético es utilizado en la colposcopia para valorar el tamaño, forma, márgenes y localización de cualquier lesión neoplásica. Los hallazgos del examen se describen en base a la nueva nomenclatura elaborada por la Federación Internacional para Patología Cervical y Colposcopia. (ASCCP, 2020)

Una vez detectada la zona de transformación anormal, debe evaluarse el área y compararla con el resto del cérvix. Al momento del procedimiento el colposcopista decidirá los sitios de donde tomar una o varias biopsias. La biopsia debe ser lo bastante profunda para obtener estroma. (IARC, 2003) Como describe la AECCP (2019), la biopsia dirigida por colposcopia consiste en obtener una o varias muestras del epitelio cervical anormal y para que sea representativa, ésta debe contener tejido epitelial y estromal. Los expertos consideran el estudio histológico como el gold estándar para la detección de lesiones intraepiteliales de alto grado. Como recomendación señalan que “la biopsia cervical siempre debe realizarse guiada por colposcopia, la muestra debe contener las áreas de mayor anormalidad con adecuada representación del epitelio y estroma y un porcentaje de biopsias satisfactoria superior a 90%”. La AECCP también recomiendan realizar varias biopsias dirigidas en dependencia de la extensión de la lesión.

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología y la Sociedad de Colposcopistas de Canadá (2012) recomiendan que cuando una lesión es identificada se deben de practicar al menos dos biopsias para mejorar la seguridad de la colposcopia ya que mejora la sensibilidad para detectar NIC2 o lesiones mayores. (82%). Cuando se realiza una colposcopia la sensibilidad es del 68%). Como mencionan estos expertos la NIC2 en

adolescentes puede ser observado realizando colposcopia y citología cada 6 meses durante 24 meses y si la lesión persiste debe ser tratada ya sea con métodos ablativos o LEEP. (SOGC, 2012)

Citología (Test de Papanicolaou)

Como señala FECASOG (2019), la estrategia estándar para el tamizaje de lesiones premalignas es la citología cervical. Si esta resulta positiva se debe seguir con la prueba diagnóstica por histología, si el resultado es NIC2 se prosigue con tratamiento o seguimiento. La prueba del frotis de Papanicolaou (PAP) fue desarrollada en 1928 por George Papanicolaou, de quien recibe su nombre, y sirve para detectar lesiones asociadas al VPH en el cérvix. Se basa en la recolección de células exfoliadas del epitelio de la zona de transformación del cérvix para teñirlas y examinarlas en busca de anomalías citológicas. Existen dos técnicas aceptadas para la toma de la muestra. La técnica convencional consiste en la toma de la muestra con un cepillo o espátula para posteriormente extenderla directo en la laminilla y fijarla mientras que el método de base líquida consiste en tomar la muestra con un cepillo o espátula e inmediatamente preservar y almacenar las células en un contenedor con líquido fijador (Kitchen & Cox, 2020) (Mok, Wong, Lu, Munger, & Nagymanyoki, 2018) (Kamberi, Theodhosi, Bilushi, Cuberi, & Sinaj, 2014) (Paintal & Nayar, 2014).

Es ampliamente considerada como la prueba de tamizaje para cáncer más exitosa y uno de los mayores avances en salud pública del siglo XX. Como se relata en la Guía de Cribado del Cáncer de Cuello Uterino (SEAP, 2014), es considerada la herramienta fundamental en la prevención del cáncer mediante la detección precoz de lesiones malignas y premalignas. Tras la implementación a gran escala de programas de tamizaje y tratamiento en países desarrollados durante los últimos 60 años, la tasa de mortalidad por cáncer cervical se redujo un 70% y entre las mujeres que se realizan el tamizaje regularmente un 90% (Paintal & Nayar, 2014).

Como se describe en la Guía, la citología se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por raspado o cepillado de la superficie del exocérvix y del endocérvix.

Cuando las células son infectadas por el virus del papiloma humano sufren alteración morfológica, lo mismo ocurre con otras infecciones o cuando se altera la flora vaginal normal. Según señalan la sensibilidad de la citología para el NIC2 o NIC2+ se sitúa en el 50% y no supera el 80% cuando se alcanzan las mejores condiciones de calidad y esta baja sensibilidad de la prueba se logra compensar en muchos programas de prevención aumentando la frecuencia de la realización de la prueba. (SEAP, 2014)

Paintal & Nayar (2014) listan dentro de las ventajas de la técnica el hecho de que es menos invasiva que una biopsia, que permite valorar la circunferencia entera de la mucosa cervical, la buena preservación y visualización del núcleo que brindan las soluciones de fijación citológica y su mayor accesibilidad para países en desarrollo en comparación con la biopsia.

Sistema Bethesda

El sistema Bethesda fue desarrollado en 1990 en el Instituto de Cancer de los Estados Unidos. En este sistema a los resultados NIC-1 se les denomina lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo grado. Por otro lado, NIC-2 y NIC-3 son combinados en un solo grupo con el nombre de lesión intraepitelial escamosa (LIE) de alto grado puesto a que en la citología, es difícil, sino imposible, distinguir entre estos dos. En el sistema Bethesda de 2001, las células atípicas son divididas en células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y células escamosas atípicas: no puede excluirse una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H). Las anteriores representan que las células escamosas no se evidencian completamente normales pero lo que este cambio significa es incierto para los Doctores. Ocasionalmente los cambios están relacionados a una infección por VPH, sin embargo, también pueden deberse a otros factores. Es posible que las lesiones ASC-H estén en un mayor riesgo de ser premalignas que las ASC-US (Burd, 2016).

Manejo de neoplasias intraepiteliales de cérvix de alto grado

La Federación centroamericana de obstetricia y ginecología (FECASOG, 2017) en sus últimas guías de manejo recomienda, que en mujeres entre 21 y 24 años con diagnóstico histológico de NIC2, observar durante 12 meses con colposcopia y citología a intervalos de 6 meses, si es posible el seguimiento, la colposcopia es satisfactoria, la zona de transformación y la lesión son totalmente visibles con una lesión <50% del cérvix, con legrado endocervical negativo. Además, recomiendan después de dos resultados negativos consecutivos en la citología realizar el co test un año después (test de VPH y citología). Si el co test es negativo, recomiendan repetir esta prueba en tres años. Si la apariencia de la lesión por colposcopia empeora o si persiste durante un año la lesión de alto grado o la citología reporta LIEAG, la biopsia reporta NIC2 o una lesión de mayor grado recomiendan realizar tratamiento escisional. (FECASOG, 2017)

En mujeres mayores o igual de 25 años con diagnóstico de NIC2, NIC3, NIC2/3 la FECASOG recomienda tratamiento con escisión o ablación si la colposcopia es satisfactoria y si no es satisfactoria, muestra endocervical con NIC2, NIC3, NIC2/3 o si se reporta de forma recurrente NIC2, NIC3, NIC2/3 realizar cirugía diagnóstica escisional. No recomiendan la histerectomía como terapia inicial a estas lesiones. Todas las mujeres con lesiones de alto grado (NIC 2 o NIC 3) deben ser tratadas con crioterapia o LEEP. Deben respetar estrictamente los protocolos de manejo y concurrir para una visita de seguimiento entre 9 y 12 meses después del tratamiento (véanse capítulos 12 y 13). La mujer puede ser dada de alta del consultorio de colposcopia si la visita de seguimiento no revela signo colposcópico o citológico alguno de enfermedad persistente y se le puede recomendar reanudar la participación en un programa de tamizaje, si existe uno en la región, o puede seguirse después de tres a cinco años. Si se detecta enfermedad persistente, se debe instituir el tratamiento apropiado.

Si se efectúa una LEEP por NIC de cualquier grado y el informe histopatológico de una muestra de la LEEP indica la posibilidad de una escisión inadecuada de los bordes exocervicales o endocervicales, se debe efectuar una cuidadosa evaluación en tres visitas de seguimiento con citología, si se dispone de ella, y colposcopia, con atención especial al conducto cervical, a los 3, 9 y 15 meses. El problema de los bordes afectados requiere un

manejo cuidadoso. Si se detecta enfermedad persistente en cualquier visita de seguimiento, la paciente debe ser seguida y tratada apropiadamente. Si existen pruebas citológicas, de LEC o colposcópicas de una lesión persistente, y los límites pueden verse y están dentro del alcance de un cono de LEEP, se puede efectuar entonces ese procedimiento. De otro modo, debe realizarse una conización con bisturí convencional para asegurar la remoción completa de la lesión. Si los resultados son normales en las tres visitas de seguimiento, la paciente puede reingresar a un programa de tamizaje, o ser seguida una vez en tres o cinco años.

En mujeres que recibieron tratamiento por este tipo de lesiones, realizar el seguimiento con co-test a los 12 y 24 meses. Si alguna de las pruebas está alterada, realizar colposcopia con muestra endocervical. Si el co-test resulta negativo a los 12 y 24 meses recomiendan repetir la prueba a los tres años.

La razón primaria para diferir el tratamiento quirúrgico en NIC2, en mujeres jóvenes es el riesgo potencial de resultados obstétricos adversos después de una terapia ablasiva o escisional, sin embargo, la magnitud de este riesgo aún sigue en debate ya que algunos estudios han concluido que la escisión de cérvix se ha asociado a un mayor riesgo de partos pretérminos especialmente en escisiones profundas. (ASCCP, 2020)

Crioterapia y LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) y crioterapia

La crioterapia es un tratamiento ablativo simple, de bajo costo y factible en regiones de bajos recursos. Consiste en destruir tejido anormal en el cuello uterino, a base de congelación. Según menciona la FECASOG en sus guías (2019), este tratamiento puede realizarse siempre que le logre visualizar la zona de transformación lo que se considera una “colposcopia satisfactoria”, que no haya evidencia de lesión microinvasiva, invasiva, glandular o afección endocervical, que haya concordancia con los resultados de la citología e histología. En el 2009, la OMS recomendó el uso de crioterapia para el manejo de las neoplasias intraepiteliales de cérvix sugiriendo los expertos doble congelamiento durante 3 minutos entre un intervalo de espera de 5 minutos. Como señala la AECCP en sus guías (2019), este procedimiento puede realizarse a mujeres de cualquier edad y población con

citología positiva independiente de conformación por biopsia. (OMS, 2011) Según señala la FECASOG (2019) la crioterapia parece ser efectiva para el manejo de NIC2 y NIC3. Informes de la SEGO (2014) muestran una tasa de curación de 77% a 93%.

La curación posterior a la crioterapia se produce en las siguientes 6 semanas. Durante las primeras dos a tres semanas, la herida está cubierta por tejido de granulación para re-epitelizar la superficie, sanando por completo a las 6 a 8 semanas posteriores. La OMS en sus guías recomienda programar una visita de seguimiento entre las 9 a 12 semanas después del tratamiento realizando citología o inspección visual con ácido acético seguidas de colposcopia para evaluar la regresión o persistencia de las lesiones. Si esta persiste se repite la crioterapia. Para descartar un carcinoma no sospechado recomiendan realizar biopsia de las lesiones persistentes y realizar otra crioterapia, un LEEP o conización.

LEEP también conocido como **LLETZ o escisión con asa térmica** es una técnica ampliamente utilizada para el tratamiento de NIC que requieran de este tipo de manejo. La FECASOG (2019), menciona además de tratar NIC, también es obligatorio realizar escisión en pacientes con reportes de colposcopia insatisfactoria o sea cuando no se logra visualizar la zona de transformación y en lesiones glandulares o endocervicales y en casos de tratamiento anterior de lesiones cervicales. Permiten un examen histológico del tejido extraído para un diagnóstico definitivo y averiguar si la escisión o destrucción de la zona de transformación fue completa.

Informes de la OMS afirman que, de todos los tratamientos disponibles y eficaces de la NIC, la crioterapia y la LEEP son apropiados tanto en poblaciones menos favorecidas como los de muchos recursos. Requieren de menos inversión financiera con altas tasas de curación y pocas complicaciones. Además, señaló que para el manejo de estas lesiones se debe considerar el tamaño y profundidad de las lesiones, siendo la LEEP el tratamiento más adecuado si la lesión afecta el conducto cervical. (IARC O. , 2020) Estudios han mostrado un bajo riesgo de recurrencia en mujeres tratadas con LEEP cuando se comparó con las que fueron tratadas con crioterapia (RR: 0.87; IC95%: 0.76-0.99). Estos resultados conllevan a considerar a LEEP como la mejor opción para el manejo de las recurrencias. (Hurtado, 2020)

Factores de riesgo asociados a la persistencia de las lesiones premalignas de cérvix

La AEPCC (2018) señala la existencia de varios factores que influyen en el riesgo de persistencia viral siendo los principales determinantes el tipo y la carga viral. Dentro de los tipos de VPH asociados al proceso carcinogénico el VPH 16 es el más importante aumentando su prevalencia en lesiones severas como NIC2, NIC3 y en el cáncer de cérvix. Además, la AEPCC menciona los factores que influyen en la persistencia de la lesión premaligna como son los que están relacionados con la conducta de la mujer, factores medioambientales, genéticos y virales. La adquisición del virus del papiloma humano es el resultado de factores relacionados con el comportamiento sexual como es el inicio temprano de las relaciones sexuales que puede estar asociado a cambios de pareja, infecciones de transmisión sexual, embarazos a edades tempranas y multiparidad. La falta de uso del preservativo predispone al contagio del VPH y otras ITS.

A pesar de su potencial oncogénico, la infección por el virus del papiloma humano es un fenómeno transitorio que puede revertirse espontáneamente, permanecer en estado latente en el 80% de los casos detectados, por lo que se considera que es una causa necesaria pero insuficiente para el desarrollo de malignidad.

Los cofactores del VPH para el desarrollo de cáncer de cérvix pueden actuar influyendo en adquirir la infección por VPH, incrementando el riesgo de persistencia o de progresión a una lesión premaligna de alto grado y cáncer. Estos cofactores podrían ser más importantes para estimular la progresión a lesiones neoplásicas que para progresión a cáncer cervical. Estudios realizados por Muñoz y Bosch, sugieren que los cofactores asociados al VPH pueden ejercer una influencia en la progresión a NIC3, que en las NIC3 a cáncer de cérvix invasor.

Los tres grupos de cofactores potenciales son los medioambientales o exógenos incluyendo los anticonceptivos hormonales, tabaquismo, paridad y coinfección con otras infecciones de transmisión sexual. Los cofactores víricos, como infección por tipos específicos, coinfección con otros tipos de VPH, carga vírica. Los cofactores del huésped incluyendo hormonas endógenas, factores genéticos y factores relacionados con la respuesta inmunitaria. Una revisión de factores ambientales concluyó que estos pueden modular el efecto del VPH, como el uso prolongado de anticonceptivos orales, la multiparidad, factores

relacionados con la conducta sexual, tabaquismo, factores nutricionales y socioeconómicas. En base a los estudios sobre lesiones de alto grado y cáncer de cérvix realizados en mujeres con VPH se concluye que la alta paridad, tabaquismo y uso de anticonceptivos orales a largo plazo son factores que pueden modular el riesgo de progresión de la infección por VPH o lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado y cáncer cervical.

Varios estudios han encontrado que la persistencia del VPH y la progresión de NIC3 a cáncer se asoció al incremento de la edad, paridad, resultados de citología y carga viral.

Inicio precoz de las relaciones sexuales

La edad temprana de la primera relación sexual y el embarazo precoz se han asociado de manera independiente con el cáncer cervicouterino mostrando un OR de 4 a 5 veces más en mujeres que iniciaron su vida sexual y tuvieron su primer embarazo antes de los 16 años. El riesgo de neoplasia intraepitelial de alto grado es 2.5 veces mayor cuando el primer coito se tiene a los 17 años o menos que cuando se tiene después de los 20 años. Varios estudios han reportado que el inicio temprano de la vida sexual o un lapso de tiempo más corto entre la menarca y el inicio de la actividad sexual constituyen factores de riesgo para el desarrollo de infecciones persistentes por VPH. Algunos mecanismos biológicos incluyendo la inmadurez cervical, la falta de moco cervical protector y el ectropión cervical pueden conducir a una mayor susceptibilidad para adquirir la infección por VPH en adolescentes y jóvenes. (Ortiz, 2004), (Sanjosé, 2007)

Número de parejas y parejas nuevas

El inicio de las relaciones sexuales a temprana edad y el número de compañeros sexuales podrían estar implicados en la adquisición de la infección por VPH y no en la transformación de la infección a neoplasia. La relación entre el número de parejas sexuales nuevas y recientes y la probabilidad de detectar ADN de VPH en muestras del tracto genital femenino es sólida y consistente independiente de otros factores de riesgo como la edad, raza y uso de anticonceptivos orales. La tasa de nuevas parejas (tasa de contacto) desempeña un papel clave en la dinámica de contagio de las enfermedades de transmisión sexual. Schneider,

reportó un riesgo relativo de 3:1 veces para adquirir la infección por VPH con cada nueva pareja sexual. (Ortiz, 2004), (Sanjosé, 2007)

Infecciones de transmisión sexual (ITS)

La presencia de infecciones cervico vaginales entre ellas vaginosis bacteriana, infección gonocócica, clamidiasis, tricomoniasis y candidiasis modifican las condiciones normales de la flora y PH vaginal lo que causa traumatismo en el epitelio e inflamación creando las condiciones propicias para la adquisición de la infección por vph. La infección por Clamidias Trachomatis, en algunos estudios se ha asociado con la infección por el VPH más que con el cáncer de cérvix.

Embarazo en adolescentes

La maternidad en la adolescente principalmente cuando ocurre a edades muy tempranas (en especial antes de los 17 años) entraña riesgos para la salud la que está asociada a la falta de madurez fisiológica. En países como Honduras y Nicaragua más del 20% de adolescentes ya son madres y el 6% a 10% de este grupo han tenido hijos antes de los 15 años. Un nivel de educación bajo posiblemente por la falta de asistencia escolar, ya sea por deserción escolar o por retraso escolar significativo puede ser parte de un conjunto de factores que ponen a jóvenes de sectores sociales pobres en situación de mayor vulnerabilidad.

Anticonceptivos hormonales

Como lo menciona la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopía (AEPCC, 2018) la eversión de la zona de transformación es favorecida por ciertas condiciones como el embarazo y el uso de anticonceptivos orales lo que la vuelve susceptible a la infección por el VPH.

En el 2015 la International Agency por Research on Cancer (IARC), clasificó los ACO como carcinogénicos posterior a los resultados de una revisión sistemática que confirmó la relación entre el uso prolongado de ACO y el incremento en el riesgo de lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer de cérvix, basados en estudios epidemiológicos y experimentales.

La OMS (2015) señaló que los beneficios de los ACO al igual que sus ventajas como método anticonceptivo superan los riesgos teóricos y probados. Este riesgo se presenta en mujeres con más de cinco años de uso de anticoncepción hormonal y este se igual al de la mujer que no utiliza anticonceptivos hormonales a los 10 años sin uso.

Un metaanálisis publicado en el 2007 por el International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cáncer mencionado por la AEPCC (2018) que incluyó 24 estudios (9 de cohortes y 15 de casos y controles) con 16573 mujeres con cáncer de cérvix y 35509 controles) concluyó que el riesgo de cáncer de cérvix no se incrementó en usuarias de ACO durante un tiempo menor de 5 años, el riesgo de cáncer se incrementó en usuarias con más de 5 años de uso con un RR de 1.99 (IC95%: 1.69-2.13). El riesgo de lesiones de alto grado (NIC3) en mujeres con infección por VPH de alto riesgo.

En un estudio de cohorte prospectivo tras el seguimiento de 9 años mencionado por la AEPCC (2018) identificó 261 mujeres con cáncer de cérvix y 804 con NIC3 y cáncer in situ para el 2016. En el estudio se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre el uso de ACO y la aparición de NIC3/cáncer in situ en la cohorte estudio. Una tendencia a un menor riesgo de NIC3 y cáncer in situ al interrumpir los anticonceptivos orales tanto a corto plazo como a largo plazo.

Multiparidad

La AEPCC (2018) refiere que los niveles elevados de estrógeno y especialmente progesterona durante el embarazo son los responsables de la alteración de la unión escamocolumnar, manteniendo la zona de transformación en el exocervix muchos años expuesta al VPH contribuyendo a la persistencia y progresión a lesiones intraepiteliales y cáncer. Otro posible mecanismo que menciona la AEPCC es la inmunosupresión ligada al embarazo que podría aumentar el papel del VPH en la carcinogénesis.

Según señalan Ortiz y cols. (2004) mujeres con 2 o más hijos tienen un riesgo 80% mayor respecto a las nulíparas de presentar lesión intraepitelial luego de 4 hijos el riesgo se triplica. La inmunosupresión en el embarazo al igual que las hormonas femeninas aumentan la susceptibilidad a la infección por VPH.

Tabaquismo

Como describe la AEPCC (2018) el estado de inmunosupresión que produce el tabaquismo de largo tiempo impide el aclaramiento del virus, además la nicotina y cotinina y los carcinogénicos que contiene el humo del tabaco tienen una acción directa y nociva en el ADN celular.

Infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH)

Esta inmunosupresión producida por el VIH y no el virus de papiloma humano, es la responsable del incremento en el riesgo de progresión. Un reciente análisis mencionado por la AEPCC mostró que las mujeres que cumplen correctamente su tratamiento con anti retrovirales, reducen el riesgo de adquisición de VPH, así como la incidencia de lesiones intraepiteliales y su progresión.

Coinfecciones

Algunos estudios han analizado el papel de la coinfección del VPH con otros patógenos de transmisión sexual, como la Chlamydia Trachomatis, en el riesgo de progresión a cáncer. La EPCC (2018) refirió en sus guías que estos resultados han sido inconsistentes. Aunque también refirió el interés que se le ha dado a la relación de la microflora vaginal y el riesgo de persistencia viral y progresión de las lesiones. Señalando que se han realizado algunos trabajos que han asociado la Vaginosis Bacteriana con la persistencia de las lesiones en la mujer embarazada. Sin embargo, aún se requieren de más estudios para demostrar dicha asociación. (Sanjosé, 2007)

La AEPCC (2018) hacen mención del uso adecuado y consistente del preservativo y el uso del dispositivo intrauterino (DIU) como los principales cofactores de regresión de las lesiones por VPH. Cuatro estudios mostraron un efecto protector del uso correcto del preservativo frente a la infección por VPH y mayores tasas de regresión de la neoplasia cervical. En otros cuatro estudios como menciona ésta asociación, también se observó el efecto protector, pero sin alcanzar la significancia estadística. Además, señalaron que el hecho de que el grado de protección del preservativo dependa del cumplimiento y de un uso adecuado, hace difícil estimar sus efectos en condiciones de práctica real. Pero estiman que la disminución del riesgo de infección es aproximadamente del 60% a 70%. (AEPCC, 2018)

Castellsagué en 2011, analizó 26 publicaciones que evaluaron el efecto protector de los DIU de cobre frente al riesgo de cáncer de cuello concluyendo que los DIU no modifican la probabilidad de infección prevalente por VPH, pero si pueden influir en la probabilidad de progresión a cáncer de cérvix. El uso previo de DIU de cobre como reportó Castellsagué disminuye el riesgo de cáncer de cuello a casi la mitad comparado con mujeres que no lo han usado nunca. Este efecto protector se detectó tanto para el cáncer de cérvix escamoso como para el adenocarcinoma el cual fue independiente del tiempo de uso. Además, concluyó que el riesgo se reduce tras el primer año y esta reducción se mantiene tras 10 años de uso y es independiente de la edad, educación, estado marital, número de citologías realizadas, número de parejas sexuales, paridad excepto en nulíparas y uso de ACO o preservativo.

Frega en el 2016, mencionado por la AEPCC comparó 789 usuarias de DIU (354 hormonal y 435 de cobre) con 1490 controles, no encontrando diferencias en cuanto a la presencia, persistencia, progresión o regresión de la lesión intraepitelial de bajo riesgo ni en la prevalencia de cáncer de cérvix entre usuarias y no usuarias. Sin embargo, al comparar las usuarias con el tipo de DIU encontró mayor regresión en el DIU de cobre que en el hormonal.

Bajo nivel escolar

Como señala Kraukopf (Donas, 2004) la educación hasta hoy en día es considerada la política pública dirigida hacia niños y adolescentes. Según menciona la autora, cuando el sistema escolar se encuentra inserto en estrategias que corresponden a políticas de desarrollo social excluyente, contribuye a fortalecer la exclusión juvenil. Si el sistema educativo es expulsor, es parte del riesgo estructural en que se desarrolla la población. Por ello resulta importante reconocer que las conductas de riesgo no reflejan un problema de comportamiento determinado exclusivamente a la población adolescente y joven, sino que muchas veces son parte del sistema y subsistema establecidos en el entorno, a los cuales no es ajena la educación misma y cuyas condiciones facilitan estos comportamientos de riesgo.

Como menciona Krauskopf (2004, las adolescentes que cursan la escuela además de adquirir conocimientos académicos tienen mayor capacidad de autocuidado y de hacer un aprendizaje en la defensa de sus derechos. Según señala (2004), existe en América Latina una proporción relevante de adolescentes y jóvenes que no trabajan ni estudian lo que también las expone a conductas de riesgo.

Krauskopf (2004), hace énfasis en la importancia de la educación secundaria para la adolescente dado que el punto de partida para afirmar su sexualidad y anatomía durante esa etapa. Sin embargo, esta educación solo es accesible a un sector de la población por lo general urbana y con ciertas condiciones económicas.

Hipótesis

Las tasas de regresión de las neoplasias intraepiteliales de cérvix pueden alcanzar valores mayores del 60% principalmente en los casos de NIC2 en edades de 30 años o menos lo que puede mejorar las conductas de manejo en lo que respecta a manejo conservador reduciendo en ellas procedimientos de ablación y escisión y manteniendo su capacidad reproductiva en mujeres con deseos de tener hijos. Existiendo además factores que pueden incrementar las tasas de persistencia y progresión como son la edad mayor de 30 años, la paridad, el inicio temprano de vida sexual activa, la paridad temprana, el uso de anticonceptivos hormonales por más de 5 años, la falta de uso de preservativos, el nivel escolar bajo, las infecciones vaginales y el manejo con crioterapia.

Diseño Metodológico

Tipo de estudio: Este estudio según Piura (2012), es de carácter descriptivo, de acuerdo a la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista (2006), es de tipo correlacional. De acuerdo al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información el estudio es retrospectivo y según el periodo y secuencia del estudio es transversal. De acuerdo al alcance de los resultados el estudio según Alvarado, Canales y Pineda (2008) es de carácter analítico, de casos y controles.

Lugar de estudio: Este estudio se llevó a cabo en la clínica de lesiones tempranas de cérvix consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el período de enero 2017 a diciembre 2020

Enfoque del estudio: Tiene un enfoque cuantitativo ya que para el análisis de la información y demostrar la hipótesis se utilizaron pruebas estadísticas.

Universo y muestra: Todas las mujeres con edades entre 21 a 64 años con diagnóstico citológico de LIEAG y reporte histológico de NIC2 o NIC3 asociado a virus de papiloma humano (VPH) y manejadas en la consulta externa del Hospital Alemán Nicaragüense en el período de enero 2017 a diciembre 2020.

Criterios de inclusión:

- Mujeres en edades entre 21 y 64 años atendidas en la clínica de lesiones tempranas durante el período de estudio con reporte de citología cervical de LIEAG/NIC2 o NIC3
- Mujeres con reporte histológico de NIC2 Y NIC3 asociada al virus del papiloma humano
- Mujeres con diagnóstico histológico de NIC2 y manejo conservador con seguimiento por un año o más.
- Mujeres con al menos dos citologías realizadas durante el seguimiento

- Mujeres con al menos dos reportes histológicos y uno o dos reportes por colposcopia

Criterios de exclusión:

- Mujeres menores de 21 años
 - Mujeres que se embarazaron durante el seguimiento
 - Mujeres sin estudios de colposcopia y/o biopsia
 - Mujeres que abandonaron antes de cumplir un año de seguimiento
 - Mujeres con diagnóstico histológico de NIC1
 - Mujeres con diagnóstico inicial por biopsia con colposcopia de cáncer in situ o cáncer invasor
-
- **Técnica e instrumento de recolección de la información:** Se diseñó un instrumento para la recolección de la información para dar respuesta a los objetivos planteados. Para dar respuesta al primer objetivo se incluyeron variables como edad, nivel de escolaridad, estado civil, procedencia, reporte de citología actual y previa, características relacionadas con la conducta sexual como el inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, uso de preservativos, uso de métodos anticonceptivos, infecciones cervico vaginales, características reproductivas como edad del primer parto, número de embarazos y partos. Así también, características como fumado, diabetes, menopausia. Para el segundo objetivo se incluyeron variables basadas en el diagnóstico citológico e histológico, manejo y seguimiento de las lesiones como hallazgos en la citología en base a la clasificación de Bethesda, concordancia con la biopsia, tipo de manejo, resultados de la conización, respuesta a la crioterapia. El tercer objetivo tendrá como base el total de pacientes con regresión, persistencia y progresión de las lesiones NIC2 y NIC3 y para el cuarto objetivo se incluyeron variables que la literatura ha mostrado su asociación con la regresión, persistencia y progresión de las lesiones de cérvix de alto grado.
 - **Procedimiento para la recolección de la información:** Se solicitó permiso a las autoridades del hospital para tener acceso a los expedientes de las mujeres que

acudieron a la clínica de “Lesiones Tempranas” durante el período de estudio al igual que los libros de registro de las pacientes tales como el libro de citologías, colposcopías y biopsias para así buscar las pacientes con diagnóstico de NIC2. A cada paciente se le llenó una ficha de recolección y posteriormente toda la información se introdujo en una base de datos elaborada en el programa SPSS para posteriormente ser analizada.

- **Plan de tabulación y análisis estadístico de los datos:** En dependencia de la naturaleza de las variables ya sea cuantitativas o cualitativas así se realizó su análisis estadístico. Primeramente, se realizó un análisis de tipo descriptivo considerando la dimensión del primer y segundo objetivo calculando a las variables cualitativas frecuencias y porcentajes y a las cuantitativas se calculó la Media, Mediana y Moda. Dado el carácter analítico y correlacional del estudio se utilizaron variables dicotómicas y para determinar el grado de asociación entre dos variables se utilizaron de pruebas estadísticas como Chi cuadrado con intervalo de confianza de 95%. Los resultados se representaron en tablas y gráficos.

En base al estudio de Moscinki (2010) se consideró regresión de la lesión cuando dos citologías consecutivas resultaron negativas, uno o dos estudios colposcópicos fueron descritas satisfactorias sin evidencia de lesión de alto grado y/o un reporte de biopsia negativo o con menor grado del que se reportó al momento del diagnóstico. La progresión se definió como un reporte de citología y/o histología en grado mayor al previo como NIC3 en caso de NIC2 y cáncer in situ en caso de NIC3. Se definió persistencia a la presencia continua de NIC2 o NIC3 en reporte de biopsia y/o citologías o la aparición de NIC2 posterior de una o más citologías negativas durante el periodo de seguimiento. Se consideró manejo conservador el recomendado por la ASCCP en sus consensos 2006 y 2012 que es la observación de las lesiones (NIC2) por un período de dos años.

La variable dependiente fueron los resultados del manejo de las NIC2 y NIC3 en el período de seguimiento en los diferentes cortes de tiempo y las tasas de persistencia y progresión de la lesión. Las variables independientes todos los factores que influyen en

dichos resultados y a la persistencia de la neoplasia cervical. Entre los factores que se analizaron para la persistencia y progresión de las lesiones fueron edad, escolaridad, factores sexuales como edad de inicio de las relaciones sexuales, uso de preservativo, historia de infecciones cervico vaginales, multiparidad, uso de ACO o inyectables hormonales, historia de fumado, práctica de tamizaje, tipo de manejo. Par determinar el riesgo se calculó el OR, chi cuadrado con un índice de confianza de 0.05 o menos.

Plan de análisis

- Características demográficas: edad, estado civil, procedencia, escolaridad.
- Características sexuales: edad de inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales, uso de preservativo, infecciones de transmisión sexual.
- Características reproductivas: edad del primer embarazo, número de hijos, método anticonceptivo.
- Alteraciones citológicas: ASCUS, LIEBG asociadas a infección por VPH, LIEAG asociada a VPH.
- Alteraciones histológicas: NIC1, NIC2, NIC3, cáncer in situ.
- Colposcopía satisfactoria, no satisfactoria
- Tipo de manejo: conservador, crioterapia, conización, reconización, histerectomía
- Tiempo de seguimiento: 6, 12, 18, 24, 30, 36 meses.
- Resultados del manejo conservador: regresión, persistencia, progresión de la lesión
- Momento de aparición de la regresión, persistencia o progresión: a los 6, 12, 18, 24, 30, 36 o más meses.
- Tasas de regresión, persistencia y progresión de las lesiones.
- Factores de riesgo asociados a la persistencia y progresión: factores demográficos, sexuales, reproductivos, fumado, falta de tamizaje previo

Operacionalización de variables

Objetivos específicos	Variable conceptual	Sub variable	Variable operativa	Tipo de variable	Valor	Técnica de recolección de la información
Describir las características socio demográficas Sexuales y reproductivas	Característica - cas socio demográfica	Edad	Años cumplidos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	25 a 30 31 a 44 45 a 64 años	Ficha de recolección y expediente clínico
		Escolaridad	Años de estudio aprobados según refiere paciente	Cualitativa ordinal	Ninguno Primaria secundaria incompleta Bachiller Universidad	Ficha de recolección y expediente clínico
		Estado civil	Característica relacionada con la convivencia de pareja	Cualitativa nominal	Soltera Casada Unión libre	Ficha de recolección y expediente clínico
		Procedencia	Zona geográfica a que pertenece y vive	Cualitativa dicotómica	Rural Urbana	Ficha de recolección y expediente clínico

	Sexuales	Edad de inicio de la vida sexual	Años cumplidos al momento de iniciar su actividad sexual	Cuantitativa continua	<15 años 15 a 19 20 a más	Ficha de Recolección de la Información y expediente clínico
		Parejas sexuales	Nº de parejas con las que ha tenido actividad sexual	Cuantitativa discreta	Una Dos Tres a más	Ficha de recolección de datos y expediente
		Uso de preservativo	Práctica sexual que ayuda a prevenir ITS y embarazos	Cualitativa ordinal	Nunca A veces Siempre	Ficha de recolección de datos y expediente
		Infecciones cervico vaginales	Bacterias, hongos o virus detectados por laboratorio o por signos y síntomas	Cualitativa nominal	Cándida Gardnerella Tricomonas VPH Otras	Citología Exudado Expediente
		Tipo de MAC	Alguna forma utilizada para evitar el embarazo	Cualitativa nominal	ACO Inyectables DIU Condón Otras	Ficha de recolección de datos y expediente

		Edad del primer parto	Años cumplidos al momento de su primer parto	Cuantitativa Discreta	<15 años 15 a 17 18 a 19 20 a más	Ficha de recolección de datos y expediente
		Embarazos	Nº de embarazos referidos	Cuantitativa discreta	Ninguno Uno Dos Tres a más	Ficha de recolección de datos y expediente
	Reproductivo	Partos	Nº de partos o nacimientos sea vaginal o cesárea	Cuantitativa discreta	Ninguno Uno Dos Tres a más	Ficha de recolección de datos y expediente

Objetivo Específico N° 2	Variable Conceptual	Sub variable	Variable operativa	Tipo de Variable	Valor	Técnica de Recolección de la Información
Identificar las características relacionadas con el diagnóstico y manejo de las lesiones	Diagnóstico	Citología positiva a LIEAG (NIC2) y biopsia positiva a (NIC2)	Alteraciones en las células epiteliales de cérvix características de NIC2 confirmado por biopsia	Cualitativa dicotómica	Si No	Reporte de Citología y biopsia expediente clínico

		Citología Positiva a LIEBG y Biopsia Positiva a NIC2	Alteraciones en las Células cervicales observadas como LIEBG y con repor de biopsia de NIC2	Cualitativa dicotómica	Si No	Reporte de Citología y biopsia expediente clínico
	Manejo	Conservador	conducta basada en vigilancia de la evolución de las lesiones a través de citologías, colposcopia con o sin biopsia cada 6, 12, 18, 24, 36 Meses o más	Cualitativa dicotómica	Si No	Reporte de biopsia expediente clínico
		Crioterapia	Técnica ablativa basada en el congelamiento de la células del cérvix con N2O causando necrosis	Cualitativa dicotómica	Si No	Expediente clínico
		Escisión con Asa de LEEP	Técnica quirúrgica basada en la escisión de la lesión con electrocirugía	Cualitativa Dicotómica	Si No	Expediente clínico

Objetivo N° 3	Variable conceptual	Sub variable	Variable operativa	Tipo de variable	Valor	Técnica de Recolección de Información
Determinar las tasas de regresión persistencia y progresión a los 12, 18, 24 meses de seguimiento en base al manejo	Tasas	Regresión	Aclaramiento o Disminución del grado de severidad de la lesión premaligna	Cualitativa dicotómica	Si No	Reportes de Citologías, colposcopia/biopsia Expediente clínico
		Persistencia	presencia de la lesión NIC2 en citologías de control durante los primeros 2 años de seguimiento	Cualitativa dicotómica	SI NO	Reporte de Citología, colposcopia/biopsia expediente clínico
		Progresión	Aumento del grado de severidad de la lesión premaligna	Cualitativa Dicotómica	Si No	Reporte de citología Colposcopia/biopsia durante el período de seguimiento
		Tasas de Regresión	Total, de casos con regresión/ Total, de lesiones premalignas	Cuantitativa continua	10 a 100%	Base de datos

		Tasa de Persistencia	Total, de casos Persistentes/ Total, de lesiones premalignas	Cuantitativa Continua	10 a 100%	Base de datos
		Tasas de Progresión	Total, de casos con progresión/ total, de lesiones premalignas	Cuantitativa Continua	10 a 100%	Base de datos
		Momento de la detección	Período del seguimiento en que se observó la regresión, persistencia o progresión	Intervalo	6 meses 12 meses 18 meses 24 meses >24 meses	Expediente clínico
Objetivo N° 3	Variable conceptual	Sub variable	Variable operativa	Tipo de variable	Valor	Técnica de recolección de la información
Determinar las tasas de regresión y persistencia a los 6, 12, 18, 24 meses de seguimiento en base al	Persistencia y progresión según tipo de manejo	Manejo Conservador	presencia de la lesión NIC2, NIC3 o cáncer in situ en citologías de control durante los primeros 2 años de seguimiento posterior a manejo conservador	Cualitativa ordinal	<10% 10 a 20% 20 a 30% >30%	Reportes de Citologías

manejo		Manejo con Crioterapia	presencia de la lesión NIC2, NIC3 o cáncer in situ en citologías de control durante los primeros 2 años de seguimiento post crioterapia	Cualitativa Ordinal	<10% 10 a 20% 20 a 30% >30%	Reporte de Citologías
		Manejo con Asa LEEP	presencia de la lesión NIC2, NIC3 o cáncer in situ en citologías de control durante los primeros 2 años de seguimiento post conización	Cualitativa ordinal	<10% 10 a 20% 20 a 30% >30%	Reporte de citología

Objetivo N°: 4	Variable conceptual	Sub variable	Variable operativa	Tipo de variable	Valor	Técnica de recolección
Analizar la asociación entre el tipo de manejo y factores como edad, IVSA, paridad, uso de ACO y tipo de tamizaje, nivel	Tipo de Manejo y Persistencia o progresión	Manejo conservador	Persistencia y/o progresión en mujeres con manejo conservador	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente	Ficha de recolección de la información expediente clínico
		Manejo con Crioterapia	Persistencia y/o progresión en	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente	Ficha de

escolar bajo y la persistencia o progresión de la NIC2	Factores de riesgo	Manejo con Asa LEEP	mujeres con crioterapia Persistencia y/o progresión en mujeres con asa de LEEP	Cualitativa dicotómica	<20 años 20 a 24 años Presente Ausente	Recolección de Información Expediente clínico Ficha de Recolección de Información
		Edad	edad de riesgo para NIC de alto grado	Cualitativa dicotómica	<30 años >30 años	Ficha de Recolección de información y expediente clínico
		Bajo nivel escolar	Mujeres que al momento del diagnóstico habían cursado solo primaria o menos	Cualitativa Dicotómica	Presente Ausente	Ficha de Recolección de la información expediente clínico
		Inicio precoz de vida sexual	Mujeres con inicio de vida sexual antes de los 18 años	Cualitativa dicotómica	Si No	Ficha de Recolección de la información y expediente clínico

		Múltiparidad	Mujeres con 4 a más hijos	Cualitativa Dicotómica	Si No	Ficha de recolección y expediente
		ACO o Inyectable Hormonal	Historia actual o pasada de planificar con ACO y/o inyectable por 5 a más años	Cualitativa Dicotómica	Si No	Ficha de Recolección y Expediente
		Sin tamizaje Previo	Mujeres que no tenían citología previa al estudio o sin citología 3 o más años atrás	Cualitativa Nominal	Si No	Ficha de Recolección Expediente c Expediente

Resultados

Se analizó un total de 102 mujeres con diagnóstico de lesiones premalignas de cérvix de alto grado en base a reporte de biopsia por colposcopia 79 mujeres (77%) con diagnóstico de NIC2 y 23 (23%) con diagnóstico de NIC3. El 95% de pacientes fueron tratadas con conización con asa de LEEP. El reporte histológico de mujeres con tratadas con escisión cervical fue NIC1 en 2%, NIC2 en 61%, NIC3 en 29%, cáncer in situ en 3%. El reporte citológico fue ASCUS (9%), ASGUS (3%), LIEBG (13%), LIEAG (70%) y ASC-H (5%). De estos reportes citológicos el 30% no tuvo concordancia con los reportes de biopsia ya que el 29% (9 reportes) de estos casos se debió a los resultados de ASGUS, 10% a los de ASGUS (3 reportes), 16% (5 reportes) de ASC-H y 45% (14 reportes) por LIEBG.

El promedio de edad de las mujeres del estudio fue 38 años, con una Mediana de 37, Moda de 40, edad mínima de 22 años y máxima de 65 años. El percentil 25 o primer cuartil fue ocupado por mujeres entre 22 a 31 años, el cuartil 50 por mujeres de 30 a 42 años y el {ultimo cuartil por mujeres entre 43 a 65 años. El promedio de edad de inicio de actividad sexual en las mujeres fue 17 años, al igual que la Mediana, con una Moda de 18 años, edad mínima 12 a 13 años y edad máxima de 22 años. El rango de edad menor de 17 años ocupó el primer cuartil o percentil 25, la edad de inicio a los 17 años ocupó el cuartil 50 y las de inicio a los 18 a 22 años ocuparon el último cuartil con un percentil 75. La edad promedio, Mediana y Moda del primer parto fue 19 años, con edad mínima de 16 y máxima para este evento de 27 años. La edad 18 años para su primer parto ocupó el percentil 25, 19 años el percentil 50 y 21 el percentil 75. El promedio de parejas referida por las mujeres fue 2 a 3, con una Mediana y Moda de dos parejas, el mínimo y máximo referido fue dos y cinco respectivamente.

El rango de edad de mujeres con lesiones premalignas de cérvix de alto grado fue 20 a 30 años el 24.5% (25 mujeres), 31 a 44 años el 54% (55 mujeres), 45 a 65 años el 21.5% (22 mujeres). El 26.5% (21 mujeres) con NIC2 y 17% (4 mujeres) con NIC3 tenían entre 20 a 30 años. El 56% (44 mujeres) con NIC2 y el 48% (11 mujeres) con NIC3 se encontraban en el rango de 31 a 44 años. El 17.5% (14 mujeres) y el 35% (8 mujeres) se encontraban en el rango de 45 a 65 años.

El nivel de escolaridad en las mujeres del estudio fue ninguno o algún grado de primaria en 32.5%, de ellas el 34% tenían diagnóstico en la biopsia por colposcopia de NIC2 y 26% NIC3. El 41% tenían nivel de secundaria (39% con NIC2 y 48% NIC3) y el 26.5% habían terminado la secundaria o tenían algún nivel universitario (27% con reporte de NIC2 y 26% NIC3). El 42% de mujeres refirieron ser casadas (42% con NIC2 y 43.5% NIC3), 28.5% solteras (29% con NIC2 y 26% NIC3) y 29.5% unión estable (29% con NIC2 y 30.5% NIC3). El 13% provenían de zonas rurales incluso fuera de Managua (10% con NIC2 y 22% NIC3) y 87% zonas urbanas (90% NIC2 y 78% NIC3).

El 55% de mujeres y 14% habían iniciado su vida sexual y tenido su primer hijo antes de cumplir los 18 años respectivamente, el 35% y el 41% habían iniciado su vida sexual y tenido su primer hijo entre los 18 y 19 años respectivamente, el 10% refirió haber iniciado su vida sexual activa a los 20 a 22 años y el 45% de mujeres refirieron haber tenido su primer hijo o no tenían hijos aún después de los 20 años. El 50% (40 mujeres) con NIC2 y 70% (16 mujeres) con NIC3 iniciaron vida sexual activa antes de los 18 años, el 40% (32 mujeres) con NIC2 y el 17% (4 mujeres con NIC3) la iniciaron entre 18 y 19 años, el 9% con NIC2 y 13% (3 mujeres) con NIC3 la iniciaron después de los 20 años. El 14% (11) con NIC2 y 13% (3) con NIC3 tuvieron su primer hijo antes de los 18 años, el 38% (30) con NIC2 y 52% (12) con NIC3 tuvieron su primer parto entre 18 y 19 años de edad, el 48% (38) con NIC2 y 35% (8) con NIC3 tuvieron su primer parto aún no habían tenido hijos a los 20 años o más. El número promedio de partos por mujer fue 2 al igual que la Mediana, la Moda fue de un parto y el máximo de partos fue ocho. El número promedio y Mediana de gestas fue 3 con una Moda de 2 y un máximo de ocho. El promedio de cesárea por mujer fue 0.5 con un máximo de tres.

El 28.5% de mujeres tenían historia de no utilizar o haber utilizado algún método anticonceptivo (MAC) en su vida reproductiva. De las que refirieron su uso el 44% fue con hormonales inyectables ya sea trimestrales o mensuales, solo una paciente refirió utilizar anticonceptivos orales y una el DIU. De las que refirieron métodos hormonales inyectables el 43% tenían diagnóstico de NIC2 y 48% NIC3. El 22.5 de mujeres que se habían realizado ligadura tubárica (25% en el grupo con NIC2 y 13% con NIC3). El 58% de mujeres refirieron una a dos parejas sexuales y el 42% 3 a 5. De las que refirieron menos de tres el 61% se

encontraban en el grupo con NIC2 y el 48% con NIC3, el grupo con más de tres parejas el 39% tenían diagnóstico de NIC2 y el 52% NIC3. El 15% de tenían historia de fumar al momento del diagnóstico (18% con NIC2 y 4% NIC3), el 7% eran diabéticas (5% con NIC2 y 13% NIC3), el 50% (51) de mujeres tenían diagnóstico por citología de Gardnerella y en menor número de tricomonas vaginal (47% con NIC2 y 61% NIC3. El 28.5 de mujeres tenían reporte de Cándida albicans por citología 25% (20 mujeres) con NIC2 y 39% (9 mujeres con NIC3). El 5% tenían historia previa de diagnóstico de VPH (2.5% con NIC2 y 13% NIC3), 3% tenían condiloma vulvo perineal asociado de las cuales todas en el grupo con NIC2, una con herpes que cursó con NIC3, una con VIH que tenía diagnóstico de NIC2 El 11% de mujeres se encontraban en la menopausia (7.5% con NIC2 y 22% NIC3).

El 16% de mujeres fueron manejadas al inicio con crioterapia todas ellas con NIC2. El 91% tuvieron tratamiento con electrocirugía escisional con asa de LEEP (90% con NIC2 y 96% NIC3) o 71 y 22 mujeres respectivamente. Solo una paciente con reporte de NIC2 recibió manejo conservador. De las pacientes con diagnóstico de NIC2 el 91.5% (65) y diagnóstico NIC3 el 64% (14) recibieron una sola conización como manejo de la lesión premaligna de alto grado. El resto (15% o 14 pacientes) recibieron dos eventos de conoterapia (8.5% en el grupo con NIC2 y 36.5% en el grupo con NIC3) que equivale a 6 y 8 pacientes respectivamente. El 80% de mujeres con conoterapia (74pacientes) presentaron márgenes libres de lesión y el 20% (19 pacientes) márgenes tomados. El 84.5% (60) del grupo NIC2 y 63.5% del grupo NIC3 (14 pacientes) presentaron márgenes libres. El 15.5% (11 pacientes) del grupo NIC2 y 36.5% (8 pacientes) del grupo NIC3 presentaron reporte de cono biopsia con márgenes tomados. El 20% de mujeres fueron intervenidas con histerectomía abdominal como manejo de lesiones premalignas de alto grado, las cuales 19% o 15 pacientes tenían diagnóstico de NIC2 y 22% o 5 pacientes pertenecían al grupo de mujeres con NIC3.

El 61% de lesiones premalignas presentaron regresión (62 pacientes) de estas lesiones el 66% eran del grupo NIC2 (52 casos) y 43.5% (10 casos) eran NIC3. El 16% tuvieron NIC persistente (13% o 10 pacientes con NIC2 y 26% o 6 pacientes con lesión NIC3) El 23% de lesiones progresaron a un grado mayor, el 21% (17 pacientes) de NIC2 progresaron a NIC3 y el 30.5% (7 pacientes) de NIC3 progresaron a cáncer in situ. Del total de mujeres manejadas

con crioterapia (16%), el 47% presentaron regresión de la lesión, 13% persistió y 40% progresó a NIC3. Del 91% de pacientes con conización el 77.5% con márgenes libres de lesión presentaron regresión, el 31.5% persistió y 83% progresó a NIC3 o cáncer in situ. El grupo con márgenes tomados, el 8% cursó con regresión, el 62,5% con persistencia y el 17% con progresión.

El período en meses para presentar la regresión de la lesión en el total de pacientes con dicha evolución (61%), el 17% lo presentó a los 6 meses, 62.5% a los 12 meses, 8% a los 18 meses y 12.5% a los 24 a menos de 36 meses. El grupo que presentó progresión (23%), en 13% se observó a los 6 meses, 57% a los 12 meses, 23% a los 18 meses y 23% a los 24 a menos de 36 meses. El 66% de pacientes con NIC2 (52/79) presentaron regresión de la lesión, 13% (10 /79) persistencia y 21% (17/79) progresión de la lesión a NIC3. En 86% la lesión regresó en un periodo de 6 a 12 meses, 8% en un lapso de 18 meses y 6% en un período de 24 a menos de 36 meses. El 43.5% de pacientes con NIC3 (10/23) cursaron con regresión de la lesión, 26% (6/23) persistió y 30.5% (7/23) progresó a cáncer in situ.

Análisis de resultados

En el estudio se analizaron 102 expedientes de mujeres con diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial de alto grado como son las NIC2 y NIC3 ya sea por biopsia con colposcopía o por cono biopsia. Encontrando que el 77% de las mujeres presentaron por colposcopía biopsia diagnóstico de NIC2 las que se compararon con el 23% de mujeres con diagnóstico de NIC3. Si bien es cierto que ambos grupos son clasificadas como lesiones intraepiteliales de cérvix de alto grado, también presentan diferencias en cuanto al riesgo de progresar a cáncer de cérvix. Al analizar el reporte histológico de las mujeres que se les realizó cono biopsia el cual fue la mayoría (95%), se observó que algunas pacientes con diagnóstico de NIC2 por biopsia complementada con colposcopía no presentaron el mismo diagnóstico que el reportado con el cono cervical, sino que se observó que la neoplasia (NIC) era de mayor severidad, solo una paciente presentó reporte de NIC1. Como señala la OMS el diagnóstico de una NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión. (OPS/OMS, 2013)

Al analizar las características sociodemográficas de las pacientes se observó que las mujeres con NIC2 y NIC3 presentaron un amplio rango de edad predominando el rango etario entre 31 y 44 años en el grupo de estudio ya que más de la mitad de las mujeres cursaban en ese rango principalmente los casos de NIC2. Así mismo, se observó que la mayoría de mujeres que se encontraban en la década de los 20 años tenían diagnóstico de NIC2 a diferencia de mujeres en ese mismo rango de edad con diagnóstico de NIC3 que fue significativamente menor (26.5% vs 17%). Observando lo contrario en el grupo de mujeres en edades de 45 años o más ya que la mayoría de ellas tenían diagnóstico de NIC3 con una relación de 2:1 con mujeres que presentaron NIC2 en el estudio (35% vs 17.5%). Estos resultados se relacionan con la evolución natural de las lesiones de intraepiteliales de cérvix en el que las lesiones de bajo grado o NIC1 se presentan principalmente en mujeres jóvenes (menores de 30 años) y las lesiones de alto grado principalmente las NIC2 es característico de mujeres mayores de 30 años las que progresan en el lapso de 5 años para aparecer como NIC3 o cáncer in situ en mujeres mayores de 45 años. (Medina, 2014), (Sanjosé, 2007)

En el estudio se observó que la mayoría de las pacientes tenían un nivel escolar medio (41%) ya que habían cursado algún nivel de secundaria y un poco más de la cuarta parte habían terminado la secundaria o refirieron algún año universitario. Sin embargo, una tercera parte tenía bajo nivel escolar e incluso una minoría no habían acudido a la escuela. Estos resultados explican que en la población existe un grupo de mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de cérvix y muchas veces como se observa en el estudio por su bajo nivel escolar y cultural son las que acuden con menor frecuencia a las unidades de salud para realizarse una prueba de Papanicolaou y son las que necesitan ser captadas por parte de las unidades de atención primaria para que puedan cumplir con un tamizaje rutinario. Muchas de las mujeres del estudio son captadas por tamizajes oportunistas lo que les permite la toma de un Papanicolaou en el hospital. Algunos estudios sobre cáncer de cérvix han asociado el bajo nivel escolar ya que guarda relación con el bajo nivel socioeconómico y la poca accesibilidad a las unidades de salud. En el estudio se observó que un pequeño grupo de mujeres provenían de zonas rurales la mayoría de ellas con bajo nivel escolar. Si bien es el porcentaje de este grupo de mujeres fue bajo, en ellas predominaron las NIC3 (Medina, 2014), (Ortiz, 2004). Al analizar el tipo de unión que tenían las mujeres con su pareja, se observó que predominaron las casadas más que las solteras y las que viven en unión libre lo que algunos autores lo relacionan con el papel que tiene la pareja masculina como factor de riesgo para un grupo de mujeres casadas en la adquisición de VPH de alto riesgo. (Sanjosé, 2007), (Ortiz, 2004). No se observó diferencia en el tipo de lesión en los diferentes grupos de mujeres ya que tanto las casadas como las solteras y las de unión libre presentaron frecuencias similares de NIC2 y NIC3.

En relación a las características sexuales analizadas en el estudio, se observó que la mayoría de mujeres iniciaron su actividad sexual desde antes de cumplir los 18 años (55%) y un poco más de la tercera parte (35%) entre los 18 y 19 años lo que deja claro que solo el 10% del total de mujeres iniciaron su vida sexual después de esa edad. Lo que explica el alto riesgo que presentaron estas mujeres para adquirir el VPH durante la adolescencia etapa en que el riesgo de inmortalizarse el virus en la unión escamocolumnar del cérvix es mayor. (AEPCC, 2018), (Mello, 2020). Así también, se logró observar en el estudio que, a menor edad de inicio de las relaciones sexuales, mayor fue el riesgo de un diagnóstico de NIC3 (70% vs 50%). Hallazgos que concuerdan con lo reportado en la literatura consultada

(Medina, 2014), (Sanjosé, 2007). En el estudio se observó que más del 50% de mujeres tuvieron su primer hijo en la adolescencia o ante de cumplir los 20 años y el otro 45% fueron mujeres cuyo parto fuera después de los 20 años o al momento del diagnóstico no habían tenido hijos. En este grupo de mujeres se observó que la mayoría de mujeres con su primer parto antes de los 20 años se encontraban en el grupo de pacientes con NIC3 a diferencia de las mujeres con partos después de esa edad o no habían tenido partos en el que el diagnóstico de NIC3 tuvo menor frecuencia (65% y 35% respectivamente. Algunos autores mencionan los partos en la adolescencia como un factor de riesgo para desarrollo de lesiones premalignas de cérvix debido a que el embarazo favorece la eversión de la zona de transformación haciéndolo más susceptible al VPH. (AEPCC, 2018).

En cuanto a la vida reproductiva de las mujeres del estudio, se observó que la mitad de ellas habían tenido un rango de 2 a 3 embarazos al momento del estudio y solo un poco menos de la tercera parte tenían historia de 4 o más teniendo un promedio de 3 gestas por mujer. Así mismo se observó que un poco menos de la mitad de mujeres tenían entre cero a un parto vaginal, un menor porcentaje (28.5%) entre 2 a 3 partos vaginales y menos del 25% habían tenido entre 4 a 8 partos. Estos resultados hacen ver que el mayor riesgo para presentar lesiones malignas de cérvix lo presentan mujeres con 5 a más partos o que hayan iniciado sus embarazos en la etapa de la adolescencia y debido a que estas pacientes cursan con lesiones premalignas la paridad es menor. (Medina, 2014), (Sanjosé, 2007). Además, se observó en el estudio porcentajes similares de NIC2 y NIC3 en los diferentes rangos de gestas y paridad.

Entre otras características reproductivas de las mujeres del estudio se observó que la mayoría de mujeres había utilizado métodos anticonceptivos en algún momento de su vida reproductiva o lo seguían utilizando al momento del diagnóstico de la lesión premaligna. Sin embargo, la mayoría de ellas refirieron anticonceptivos hormonales inyectables, solo una paciente refirió haber utilizado ACO y una utilizaba el DIU. El segundo método utilizado fue la ligadura tubárica. En la actualidad muchos autores han asociado el uso de anticonceptivos hormonales por más de cinco años a la progresión de las lesiones premalignas de cérvix, (AEPCC, 2018) sin embargo, la mayoría de mujeres refirieron un tiempo de uso menor 4 años. Lo que se observó fue que el mayor porcentaje de mujeres que refirieron anticoncepción hormonal se encontraban en el grupo de mujeres con NIC3 (52% vs 43%) a diferencia del

grupo de mujeres con esterilización quirúrgica la que la mayoría presentaron NIC2. El grupo de mujeres que no utilizaban MAC en su mayoría se encontraban en el grupo con NIC3 (35% vs 27%) lo que puede estar relacionado con la poca frecuencia que tienen estas mujeres de acudir a las unidades de salud a diferencia del grupo de mujeres con anticoncepción hormonal en las que acuden con mayor frecuencia a las unidades de salud para adquirir el anticonceptivo hormonal ya sea de forma mensual o trimestral.

Otros factores que la literatura ha mostrado su asociación con lesiones premalignas de cérvix de alto grado ha sido el número de parejas sexuales factor que lo asocian con el mayor riesgo de adquirir VPH de alto riesgo. En el estudio más de la mitad de mujeres refirieron haber tenido más de dos parejas, observando que la mayoría de ellas presentaron NIC3 cuando se comparó con el grupo de mujeres que presentaron NIC2 (52% vs 39%). (Medina, 2014). El consumo de tabaco, ha sido un factor de riesgo de lesiones premalignas de alto grado, sin embargo, solo el 15% de mujeres refirieron fumar al momento del diagnóstico. Las infecciones cervico vaginales que afectan la flora vaginal normal también se ha asociado a neoplasias intraepiteliales de cérvix observando en el estudio que la mayoría de mujeres presentaron este tipo de infecciones siendo la mayoría mujeres con NIC3 (96% VS 71%). Así mismo se observó que cerca de la mitad de pacientes (47%) presentaron diagnóstico de Gardnerella en la muestra de Papanicolaou, si bien es cierto la mayoría fueron mujeres con NIC3, también un menor porcentaje de mujeres con NIC2 presentaron este tipo de diagnóstico (56.5% vs 44%). Lo mismo se observó en mujeres con Cándida en el reporte citológico ya que la mayoría eran mujeres con diagnóstico de NIC3 (39% vs 25%).

Al analizar algunas características relacionadas con el diagnóstico de estas lesiones premalignas de alto grado se observó que solo el 70% fueron diagnosticadas por reporte de citología lo que está relacionada con la baja sensibilidad de la prueba de Papanicolaou y de ahí la importancia de un tamizaje rutinario principalmente en mujeres mayores de 30 años dado el mayor riesgo de presentar lesiones premalignas de alto grado. Así mismo se observó que un porcentaje de diagnóstico en la citología (17%) estuvo dado por reportes de ASCUS, ASC-H y en un menor número de ASGUS la mayoría de este grupo citológico eran pacientes con NIC2 las que fueron diagnosticadas por estudios histológicos la mayoría por biopsia complementada con colposcopia. Estos hallazgos concuerdan con lo señalado en la literatura

cuando definen a la NIC2 como un diagnóstico difícil cuando se compara con el diagnóstico de NIC1 y NIC3 (Tainio, 2018), (Mark, 2019). Razón por lo que algunos citopatólogos optan por hacer un diagnóstico menos objetivo como ASCUS o ASC-H dado que forman parte de la clasificación de Bethesda sin embargo el porcentaje de estos diagnósticos no deben ser mayores del 5%.

En relación al manejo de las pacientes se observó que todas las pacientes con NIC3 fueron manejadas con escisión cervical a diferencia de un pequeño grupo de mujeres con NIC2 (20%) que fueron manejadas con crioterapia. De estas pacientes un poco más de la mitad (52%) además de crioterapia también fueron manejadas de manera posterior con conoterapia de forma similar al resto de pacientes con NIC2 (80%). Una parte de las pacientes fueron manejadas con histerectomía abdominal como última alternativa de manejo en casos presentar persistencia o progresión de la lesión y en algunas ocasiones en mujeres con márgenes de lesión posterior a uno o dos conos tomados. La frecuencia de este tipo de manejo fue casi similar en mujeres con NIC2 como en las que cursaron con NIC3 (19% y 22% respectivamente). En relación a mujeres tratadas con conoterapia se observó que cerca de la cuarta parte fueron manejadas con dos procedimientos de conoterapia siendo la mayoría casos de NIC3 lo que se relacionó en la mayoría de estos casos a la ausencia de márgenes libres de lesión encontrando que la mayoría de conos cervicales con márgenes libres de lesión pertenecían a pacientes con NIC2 (84.5% vs 63.5%) y a su vez con el mayor número de mujeres que finalizaron en histerectomía que tenían diagnóstico de NIC3 en la biopsia. Estos hallazgos concuerdan con estudios reportados en la literatura en el que reportan los resultados obtenidos en el manejo de las pacientes con NIC2 y NIC3 como es el reportado por Callejas (2016) y el de García (2016) y estudios internacionales como el de Hoffman (2017) y Vanegas (2017).

Al analizar la tasa de regresión, persistencia y progresión que presentaron las mujeres con NIC2 y NIC3 se observó que la mayoría de estas lesiones (61%) presentaron regresión siendo mayor en el grupo de pacientes con NIC2 (66% vs 43.5%). En relación a la tasa de persistencia se observó que el 16% de todas las lesiones persistieron y el 23% progresaron observando que en el grupo de mujeres con diagnóstico de NIC3 el porcentaje de persistencia y progresión fue mayor cuando se comparó con la evolución de las NIC2 (26% vs 13% en

los casos de NIC3 y NIC2 que persistieron respectivamente y 30.5% vs 21% en los casos de NIC3 y NIC2 que progresaron respectivamente. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura en los cuales señalan que la mayoría de las NIC2 regresan en un porcentaje mayor que en los casos de NIC3. Así mismo, el porcentaje de persistencia y progresión es mayor en mujeres con NIC3. (Moore, 2007), (Tainio, 2018), (Wilkinson, 2015), (Hurtado, 2020).

En relación al total de pacientes manejadas con crioterapia se observó que menos de la mitad de estas pacientes presentaron regresión de la lesión (47%) siendo por tanto mayor el total de mujeres con crioterapia que presentaron persistencia o progresión de la lesión (13% y 40%) respectivamente razón por la que más de la mitad de estas pacientes también recibieron manejo con conoterapia o se les realizó histerectomía. Lo que concuerda con lo reportado por la OPS/OMS (2013), por la FECASOG (2017) y otros autores en el que afirman que la efectividad de la crioterapia es menor que la reportada en la conoterapia razón por lo que la selección de las pacientes debe cumplir con los criterios ya establecidos al igual que el seguimiento. (Hurtado, 2020), (Mark, 2019).

Al analizar el grupo de mujeres manejadas con conización cervical se observó que la mayoría de mujeres que presentaron márgenes libres de lesión en su reporte de biopsia presentaron regresión de la lesión (67%) y en un pequeño porcentaje (7%) la lesión persistió en los posteriores reportes citológicos o histológicos. El resto de mujeres cursaron con progresión de la lesión. Del grupo de mujeres con márgenes tomados se observó que solo un pequeño porcentaje presentaron regresión de la lesión y en la mayoría esta lesión persistió. Al igual que en el grupo con márgenes tomados un porcentaje casi similar de pacientes experimentaron progresión de la lesión ya sea a NIC3 o cáncer in situ. Al igual que en el estudio realizado por Venegas (2017) tanto las pacientes con márgenes libres de lesión como las que presentan márgenes comprometidos posterior a conoterapia, tienen el mismo riesgo de presentar persistencia o progresión de las lesiones siendo mayor en los casos de NIC3. Así mismo el autor señala que el 74% de mujeres con NIC2 y NIC3 tratadas presentan recurrencia de la lesión en los primeros seis meses de vigilancia y el 20% de muestras tomadas por escisión resultan imposibles de interpretar debido al daño que produce el calor.

En relación a la tasa de regresión, persistencia y progresión en base a los periodos de corte para su monitorización se observó que la mayoría de las lesiones (79.5%) se aclararon en un lapso de 6 a 12 meses como se reporta en la bibliografía consultada. Observando, además, que al igual que los casos que presentaron regresión así también las mayores tasas de progresión de las NIC se presentaron en ese mismo periodo de tiempo (70%). El resto de las lesiones regresaron a los 18 meses (8%) y a los 24 meses a menos de 36 meses (12.5%). Al igual que el resto de pacientes con lesiones que progresaron observando que cerca de la cuarta parte presentaron progresión en un período de 18 meses y un menor porcentaje a los 24 meses. En este grupo de pacientes se encontraron mujeres que recibieron crioterapia con lesiones persistentes que fueron manejadas con escisión cervical o aquellas que recibieron dos procedimientos de conización debido a persistencia de lesiones ya sea con márgenes comprometidos o no. Así también mujeres con histerectomía las que algunas de ellas continúan en seguimiento. En la mayoría de los estudios realizados se encontraron tasas de regresión y progresión a los 6, 12, 18 y 24 meses similares a los observados en el grupo de estudio como fueron los realizados por Venegas et al (2017), Hoffman et al /2017), Merlo et al (2016). Al analizar la tasa de regresión, persistencia y progresión de las NIC2 y NIC3 se observó que la mayoría de lesiones que regresaron a los 12 meses fueron casos de NIC2 (86% vs 50%) observando además que el grupo de mujeres que presentaron regresión a los 24 meses la mayoría fueron pacientes con NIC3 (42% vs 6%) lo que está relacionado al tipo de manejo y al mayor riesgo de presentar lesiones persistentes aún en los casos de conoterapia con márgenes libres de lesión. Aunque también se debió al grupo de mujeres con dos sesiones de conoterapia que además fueron tratadas con histerectomía y que aún siguen en seguimiento y vigilancia de estas lesiones. En los casos de mujeres con lesiones que progresaron se observó que tanto las que presentaron NIC2 como las NIC3 tuvieron casi el mismo porcentaje de progresión al año de seguimiento disminuyendo la tasa de progresión de los casos de NIC2 posterior al año de seguimiento y no encontrando mayor progresión posterior a 18 meses de seguimiento observando lo contrario en los casos de NIC3 ya que un porcentaje considerable de pacientes (18%) progresaron a cáncer in situ a los 24 meses de seguimiento. En relación de los casos con NIC2 o NIC3 persistente presentaron tasas de 13% y 26% respectivamente.

Al analizar algunos factores de riesgo que se asociaron a la persistencia y progresión de las NIC2 y NIC3 se observó que mujeres mayores de 30 años presentaron mayor porcentaje de ambos procesos cuando se comparó con mujeres de 30 años o menos (83% vs 17%) con un RR: 2.84; IC95%: 1.88-4.30; p: 0.01). El porcentaje de regresión que presentaron las mujeres jóvenes fue 72% siendo mayor el porcentaje del total de mujeres cuya regresión fue 61%. Estos resultados concuerdan con el estudio realizado por Tainio (2018) en el que concluyó que mujeres menores de 30 años tienen mayor probabilidad de presentar regresión de NIC2 y en un menor porcentaje NIC3.

En relación a la paridad se observó en el estudio que mujeres con dos o más partos vaginales presentaron el doble de riesgo de presentar persistencia o progresión de NIC2/NIC3 cuando se comparó con mujeres que solo habían tenido uno o ningún parto vaginal (68% vs 32%) con un OR: 2.08; IC95%: 1.25-6.61; p: 0.01. La AEPCC (2018) menciona a la paridad como un factor asociado a la persistencia y progresión de NIC2 y NIC3. Hallazgos que concuerdan con lo reportado por Merlo et al (2016) y Bravo et al (2018).

Las mujeres bajo nivel escolar presentaron mayor riesgo de presentar persistencia o regresión de NIC2/NIC3 cuando se comparó con mujeres que habían finalizado la secundaria o universitaria como se ha demostrado en numerosos estudios en el que señalan la baja escolaridad como un factor determinante a lesiones malignas de cérvix. (RR: 2.16; IC95: 0.98-5.08; p: 0.05).

Al analizar el inicio temprano de las relaciones sexuales como factor de riesgo de las persistencia y progresión de las lesiones de alto grado se observó que mujeres con inicio antes de los 18 años presentaron 4 veces más riesgo de inmortalizar el virus y progresar a cáncer de cérvix si no es tratada de forma adecuada. El 70% de mujeres con inicio de la actividad sexual antes de cumplir 18 años presentaron persistencia y progresión de lesiones de alto grado cuando se comparó con el grupo de mujeres que la iniciaron después de esa edad. (OR: 4.15; IC95% 1.73-9.97; P: 0.005). Hallazgos que concuerda con lo reportado en otros estudios como el de Bravo (2018).

En las pacientes de estudio se observó que mujeres que utilizaron MAC de tipo hormonal presentaron menor riesgo de desarrollar persistencia o progresión de la NIC2 o NIC3 cuando se comparó con mujeres que no utilizaron MAC hormonal. Observando a

diferencia casi significativa cuando se comparó con mujeres que no utilizaron este tipo de MAC con un OR: 0.45; IC95%: 0.20-1: p: 0.05. Hallazgos que están relacionados con la mayor frecuencia que tienen las mujeres que utilizan MAC hormonales inyectables de acudir a las unidades de salud para solicitar el método lo que también les permite realizarse el test de Papanicolaou de forma más rutinaria. A diferencia de lo reportado por la AEPCC (2018) y otras asociaciones las que mencionan a los anticonceptivos hormonales como factores de riesgo para la persistencia y progresión de las neoplasias premalignas de cérvix.

Si bien es cierto que las infecciones vaginales principalmente la vaginosis bacteriana se ha asociado a mayor riesgo de persistencia y progresión de la NIC2 y NIC3 (AEPCC, 2018) en estudio esta infección no se comportó como factor de riesgo ya que este tipo de factor lo presentaron pacientes con o sin persistencia o progresión de las lesiones de forma similar. Iguales hallazgos se observaron en mujeres con infecciones por *Cándida Albicans*. En relación al uso del preservativo asociado a la persistencia o progresión de la lesión premaligna, en el estudio se observó que ninguna paciente refirió utilizar preservativos de forma rutinaria a pesar de ser un factor protector para disminuir el riesgo de persistencia y progresión de la NIC. (AEPCC, 2018).

En relación a la crioterapia como manejo de mujeres con NIC2, se observó que solo el 11% de pacientes que presentaron regresión habían recibido este tipo de manejo a diferencia de las que fueron recibidas conoterapia ya que el 88,5% presentaron regresión de la NIC2. Similares resultados en relación a la crioterapia se han observado cuando su efectividad y su capacidad de regresión es comparada con las pacientes con NIC2 que recibieron conoterapia. Resultados que deben tomarse en cuenta al momento de decidir que paciente tiene criterios para recibir crioterapia. En el estudio la regresión observada en mujeres con conoterapia fue mayor cuando se comparó con mujeres que recibieron crioterapia lo que tuvo diferencia estadísticamente significativa. (OR: 2.13; IC95% 1.21-3.66; p: 0.02).

Conclusiones

1. Las principales características sociodemográficas de las mujeres con neoplasias intraepiteliales de alto grado fueron la edad en la que predominó el rango entre 31 a 44 años con frecuencias de NIC2 y NIC3 que se presentaron de forma casi similar. A diferencia del grupo de mujeres menores de 30 años en la que las NIC2 se presentaron en mayor frecuencia y en mujeres mayores en las que predominaron los casos de NIC3. El inicio de la vida sexual y el primer parto antes de los 18 años, fueron las características sexuales y reproductivas de mayor relevancia predominando en mujeres con NIC3.
2. El diagnóstico citológico de las lesiones de cérvix de alto grado no tuvo concordancia con el reporte citológico en casi la tercera parte de las pacientes principalmente en los casos de NIC2 lo que puede conllevar a errores en el diagnóstico y por tanto en el manejo. En lo que respecta a NIC2 el 20% fueron manejadas con crioterapia de las cuales más de la mitad de ellas recibieron posteriormente conización debido a persistencia o progresión de la lesión. Sin embargo, todas las pacientes con NIC3 y el resto de mujeres con NIC2 desde un inicio fueron manejadas con terapia escisional y solo el 20% de pacientes fueron intervenidas para histerectomía.
3. La tasa de regresión fue de 61% ocurriendo en la mayoría de pacientes en los primeros 12 meses de seguimiento siendo mayor en mujeres de 30 años o menos ya que en este grupo de mujeres la tasa fue del 72%. Al igual que en mujeres con NIC2 que presentaron las mayores tasas de regresión. La tasa de persistencia fue de 16% en la que predominaron casos con NIC3. La tasa de progresión fue 23% con mayores casos en mujeres con NIC3 ocurriendo en los 12, 18 y 24 meses de seguimiento. La mayoría de los casos con márgenes quirúrgicos libres de lesión presentaron regresión de la NIC y la mayoría de casos con márgenes quirúrgicos comprometidos presentaron persistencia o progresión de la lesión.
4. Los principales factores de riesgo que se asociaron de forma significativa a la persistencia y progresión de la NIC2 y NIC3 fueron la edad mayor de 30 años, la paridad mayor de un parto vaginal, el inicio de vida sexual antes de los 18 años, el bajo nivel escolar y el manejo con crioterapia en mujeres con NIC2.

Recomendaciones

- 1 Elaborar, mejorar y fomentar estrategias a nivel hospitalario que incrementen el tamizaje en mujeres de mayor riesgo como son las mayores de 30 años, con bajo nivel escolar, multiparidad y sin tamizaje previo.
- 2 Analizar en cada paciente que acude a la clínica de lesiones tempranas ya sea espontánea o referida los factores de riesgo que pueden estar presentes para de esta manera tomar la conducta más adecuada para el manejo y seguimiento principalmente en los casos de NIC2 lo que ayudará a reducir las tasas de persistencia y progresión.
- 3 Considerar el manejo conservador en los casos de mujeres con NIC2 menores de 30 años en la que se pueda tener la certeza de un cumplimiento continuo por parte de la paciente de las indicaciones médicas y su asistencia a la unidad de salud para su monitorización con citologías y colposcopías,
- 4 Garantizar a toda paciente con neoplasia premaligna de cérvix de alto grado el manejo y seguimiento en base a guías actuales centroamericanas basadas en evidencia científica.
- 5 Fomentar en toda paciente con diagnóstico de NIC el uso rutinario del preservativo invitando a la pareja para dicho cumplimiento al igual que garantizar tratamiento a toda paciente con reportes de citología positivos a Gardnerella u otra infección cervico vaginal y/o presenten signos de infección.
- 6 Garantizar a cada paciente una toma y fijación adecuada de citología, al igual que su transporte ya que es una forma efectiva de reducir los reportes de ASCUS, ASGUS y ASC-H los que fueron altos en estudio.

Referencias bibliográficas

- AEPCC. (2018). *Métodos anticonceptivos, infección VPH y lesiones premalignas de cuello uterino. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia y Sociedad Española de Contracepción (SEC)*. Barcelona, España: AEPCC.
- ASCCP. (2020). Risk based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. American Society of Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal Low Genit Tract Dis*, Vol. 24. (2): 102-131. doi:http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf
- Bravo, E. A. (2020). Cáncer cervico uterino; prevención y tratamiento. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. *MediSur*. , Vol. 18 (4): .
- Bravo, M. (2018). Manejo conservador de las lesiones cervicales de alto grado en mujeres jóvenes. *Tesis doctoral. Facultad de Medicina*. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
- Bruno, M. S. (2020). Conservative management of CIN2 p16 positive lesions in women with multiple HPV infection. University of Catania, Italy. *BMC Infections Diseases*, Vol. 20 (801): 1-6.
- Callejas, M. (2016). Evolución y seguimiento postratamiento de mujeres con lesiones premalignas de cérvix, período 2013 a 2016. Hospital Alemán Nicaraguense. *Tesis para optar a la especialidad de gineco obstetricia*. Managua, Nicaragua: Facultad de Medicina, UNAN Managua.
- Donas, S. (2004). *Adolescencia y juventud en América Latina*. . Cartago, Costa Rica: Asociación de Editoriales UNiversitarias de América Latina (EULAC).
- FECASOG. (2017). *Guía de práctica clínica para el manejo de lesiones premalignas de cérvix. Federación centroamericana de obstetrica y ginecología*. San José, Costa Rica: IHCAI, Fundación.

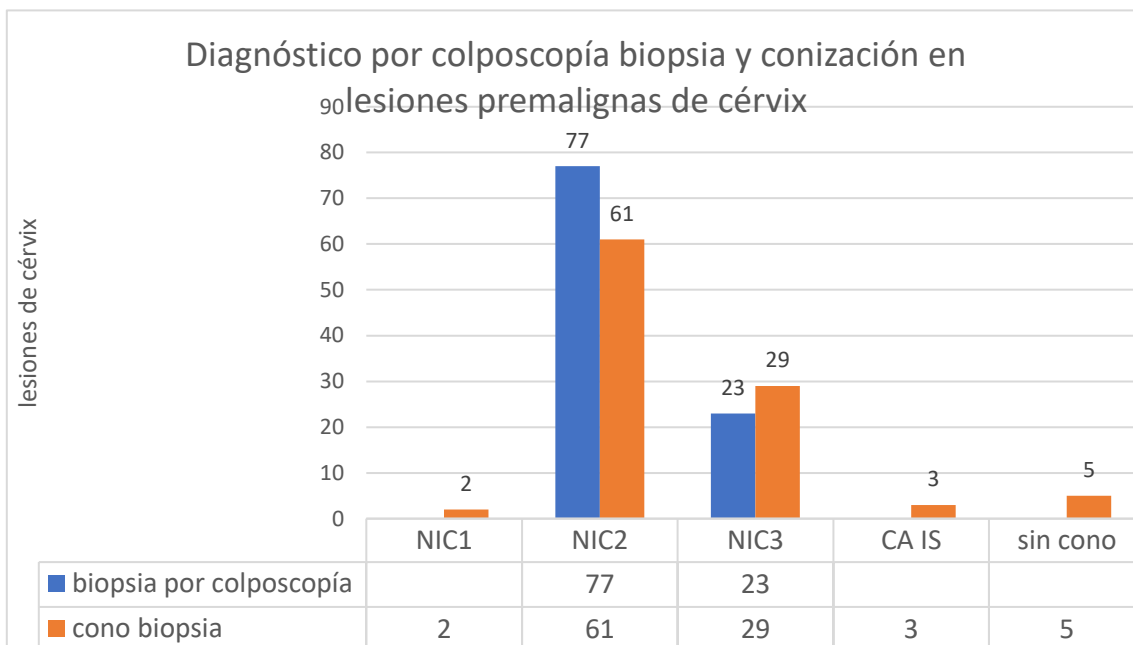
- García, H. (2016, Febrero). Persistencia de las lesiones intraepiteliales de cervix de alto grado posterior a tratamiento con electrocirugía-ASA (LEEP) en el Hospital Bertha Calderón, Enero 2013 a diciembre 2015. *Tesis para optar al título de especialidad de ginecología y obstetricia*. Managua, Nicaragua: Facultad de Medicina UNAN Managua.
- Ho, G. E. (2011). Risk factors for persistent cervical intraepithelial neoplasia grades 1 y 2 managed by watchful waiting. Bronx, NY. *Journal of low genital tract disease*, Vol. 15(4): 268-275. doi:10.1097/LGT.0b013e3182216fef.
- Hoffman, s. L. (2017). Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review. *International Journal of Cancer*, Vol. 141 (1): 8-23.
- Hurtado, Y. B. (2020). Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone compared to LEEP as therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Revista de Saúde Pública*. Lima, Perú, 54 (27): 1-13.
- IARC. (2003). *La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical*, Centro Nacional de Investigación sobre el Cáncer. Lyon, Francia: OPS.
- IARC, O. (2020). *La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical mediante crioterapia*. OMS, IARC. Lyon, Francia: Sellors and Sankaranarayanan.
- Kamberi, F., Theodhosi, G., Bilushi, Y. V., Cuberi, D., & Sinaj, E. (2014). Technical ReportPDF Available. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/271075744_An_overview_of_cervical_cancer_knowledge_and_screening_among_female_healthcare_practitioners
- Kitchen, F. L., & Cox, C. M. (2020). Papanicolaou Smear. *StatPearls [Internet]*. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470165/>
- Mark, K. F. (2019). Rates of regression of cervical dysplasia between initial biopsy and excisional procedure in routine clinical practice. *Gynecologic Oncology*, Washington, Baltimore, USA, vOL. 299: 841-846.

- Martin, C. M., & O'Leary, J. J. (2011). Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25(5): 605-615.
doi:doi:10.1016/j.bpobgyn.2011.04.005
- Medina, E. O. (2014). Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico patológicas. Cirugía Oncológica Hospital Angeles Metropolitano. *Gaceta Mexicana de Oncología*, Vol 13(1): 12-25.
- Mello, V. S. (2020). Cancer intraepithelial neoplasia. *National Center for Biotechnology Information*, In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
- Merlo, A. V. (2016). Recidiva de lesión intrepitelial cervical en pacientes postresección de cono con asa diatérmica. *Revista Mexicana de Ginecología y Obstetricia*. , Vol. 84 (2): 95-104.
- Mok, S. C., Wong, K.-K., Lu, K. H., Munger, K., & Nagymanyoki, Z. (2018). Chapter 23 - Molecular Basis of Gynecologic Diseases. In W. B. Coleman, & G. J. Tsongalis (Eds.), *Molecular Pathology* (Second ed.). Academic Press.
doi:doi.org/10.1016/B978-0-12-802761-5.00023-7
- Moore, K. (2007). Rhe excisión required in adolescents with CIN2 or higher on cervical cytology. *Journal Obstet Gynecol*, Vol. 197 (141): 1-47.
- Ochoa, F. (2014). Virus del papli,oma humano. Desde su descubrimiernto hasta el desarrollo de una vacuna. *Gaceta Mexicana de Oncología. Sociedad Mexicana de Oncología*. , Vol. 13 (5): 308-311--315.
- OMS. (2011). *Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. WHO Guidelines*. Geneva, Suiza: OMS.
- OPS/OMS. (2013). *Directrices sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervico uterino*. Washington, USA: OMS.
- Ortiz, R. U. (2004). Factores de riesgo para cáncer cervico uterino. *Revista Colombisana de Obstetricia y Ginecología. Bucaramanga, Colombia*, vol 55(2): 146-160.

- Paintal, A. S., & Nayar, R. (2014). Cervical Cytology (The Pap Test). In *Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms*. Elsevier Inc. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.06502-3>
- Rositch, A. S. (2015, NC, USA). The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia: A systematic revision. *Journal Gynecol Oncol, University of North Carolina, Chapel Hill*, Vol. 132 (3): 767-779.
- Sanjosé, S. B. (2007). Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y el cáncer de cérvix. *SEMERGEN Instituto Catalá de Oncología, Hospital de Barcelona*, 33 (2): 9-21.
- SEAP. (2014). Guía de Cribado del Cáncer de Cuello Uterino. Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Revista Española de Patología*, Vol. 47(1): 1-43.
- SOGC. (2012). Colposcopic Management of Anormal Cervical Cytology and Histology. Society of Obstetricians and Gynecologic of Canada/Society of Canadian Colposcopists. *Journa Obstet Gynaecol Can*, 34(12) 1188-1202.
- Tainio, K. A. (2018). Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta analysis. *JOURNAL BMC*, DOI: 10.1136/BMJK499.
- Venegas, G. C. (2017). Recurrencia/persistencia de neoplasia intraepitelial cervical posterior a cono LEEP en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Horizonte Médico, Lima, Perú*, Vol. 17(1): 6-10.
- Wilkinson, T. S. (2015). Recurrence of high grade cervical abnormalities following conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology; University of Otago, New Zealand*, 212(769): 1-7.

ANEXOS

Gráfico 1: Diagnóstico por colposcopia y conización en mujeres con lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



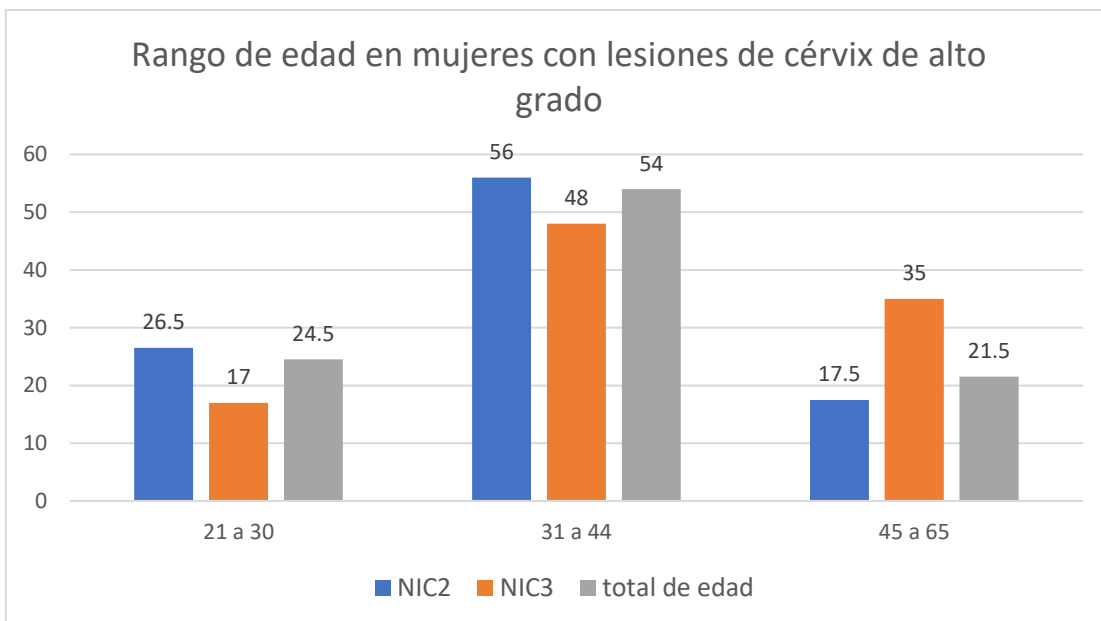
Fuente: ficha de recolección de datos, reporte de citologías en expediente clínico.

Tabla 1: Media, Mediana, Moda, Mínimo, Máximo, Percentiles de Edad en mujeres con lesiones de cérvix de alto grado

Valores estadísticos		Edad	IVSA	EPP	N° parejas
Media		38	17	19	2.5
Mediana		37	17	19	2
Moda		40	18	19	2
Mínimo		22	12	16	2
Máximo		65	22	27	5
Percentiles	25	31	16	18	
	50	37	17	19	
	75	43	18	21	

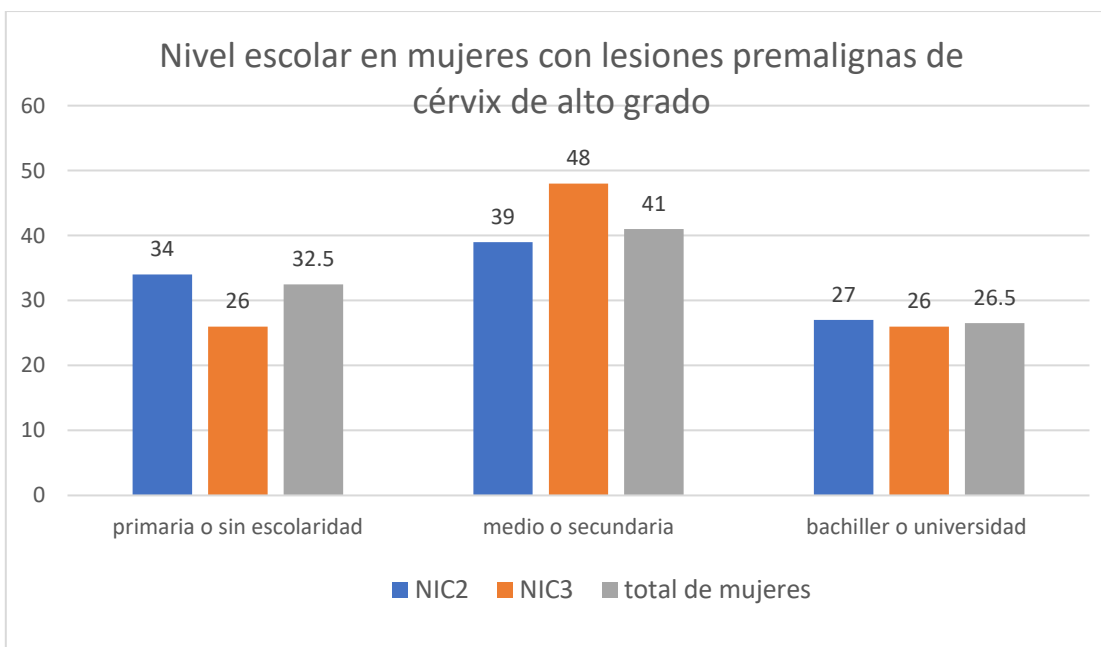
Fuente: ficha de recolección de datos, reporte de citologías en expediente clínico.

Gráfico 2: Rango de edad en mujeres con lesiones de cérvix de alto grado



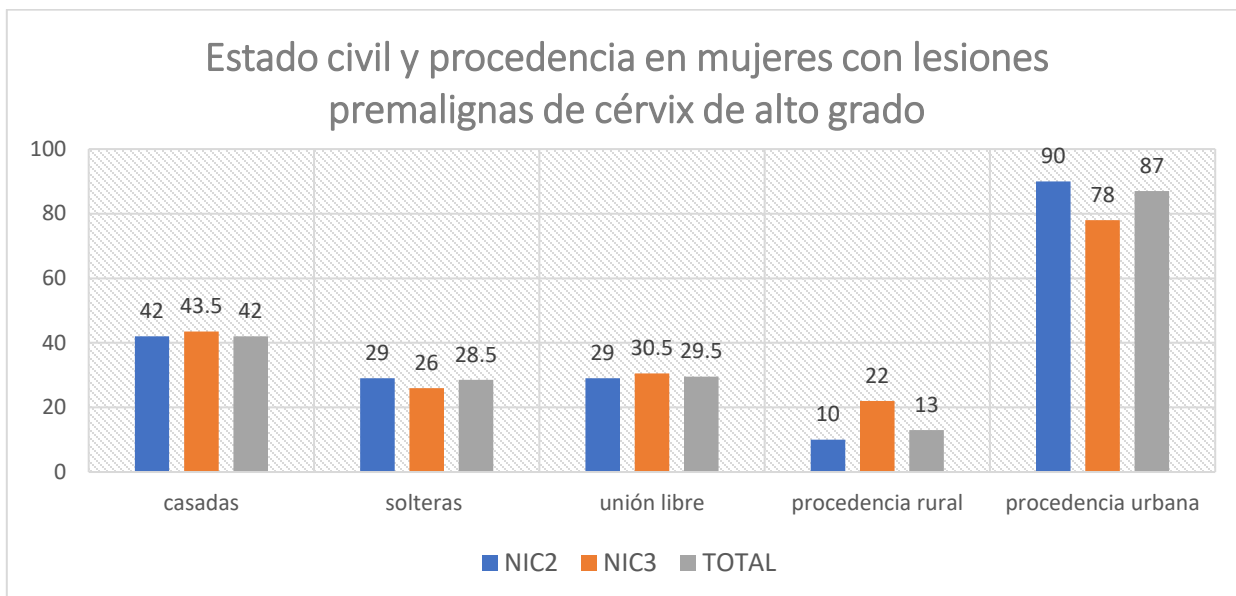
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 3: Nivel de escolaridad en mujeres con lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



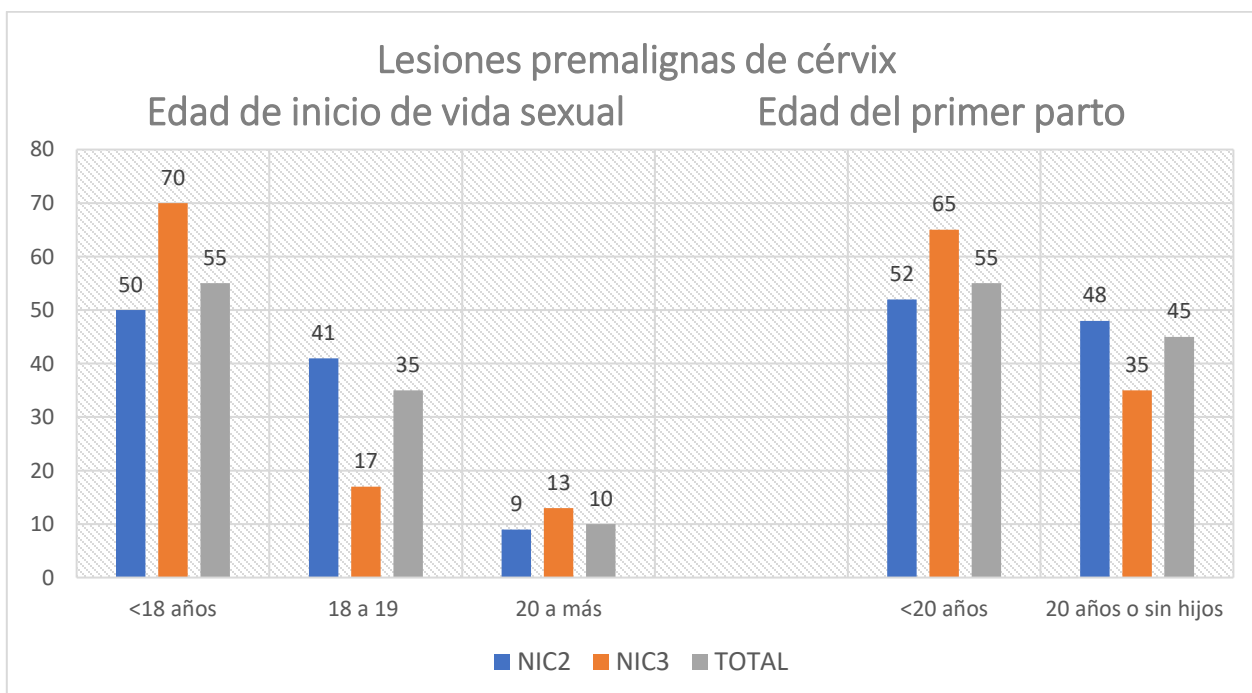
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 4: Estado civil y procedencia en mujeres con lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 5: Inicio de actividad sexual y edad del primer parto en mujeres con lesiones premalignas de cérvix



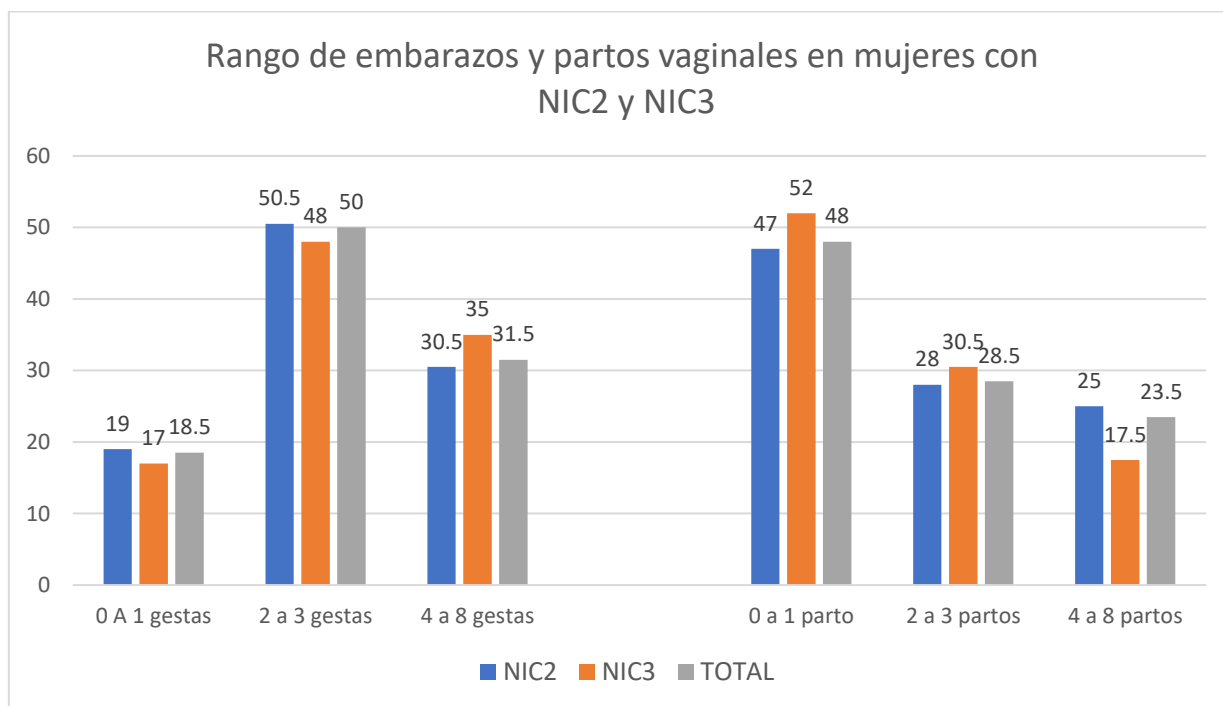
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico

Tabla 2: Promedio, mediana, moda, máximo, mínimo, percentil 25, 50 y 75 del total de embarazos, partos y cesáreas de mujeres con lesiones premalignas de cérvix de alto grado

	PARTOS	GESTAS	CESAREA
Media	2	3	.50
Mediana	2	3	
Moda	1	2	
Mínimo	0	0	0
Máximo	8	8	3
Percentiles 25	1	2	0
50	2	3	0
75	3	4	1

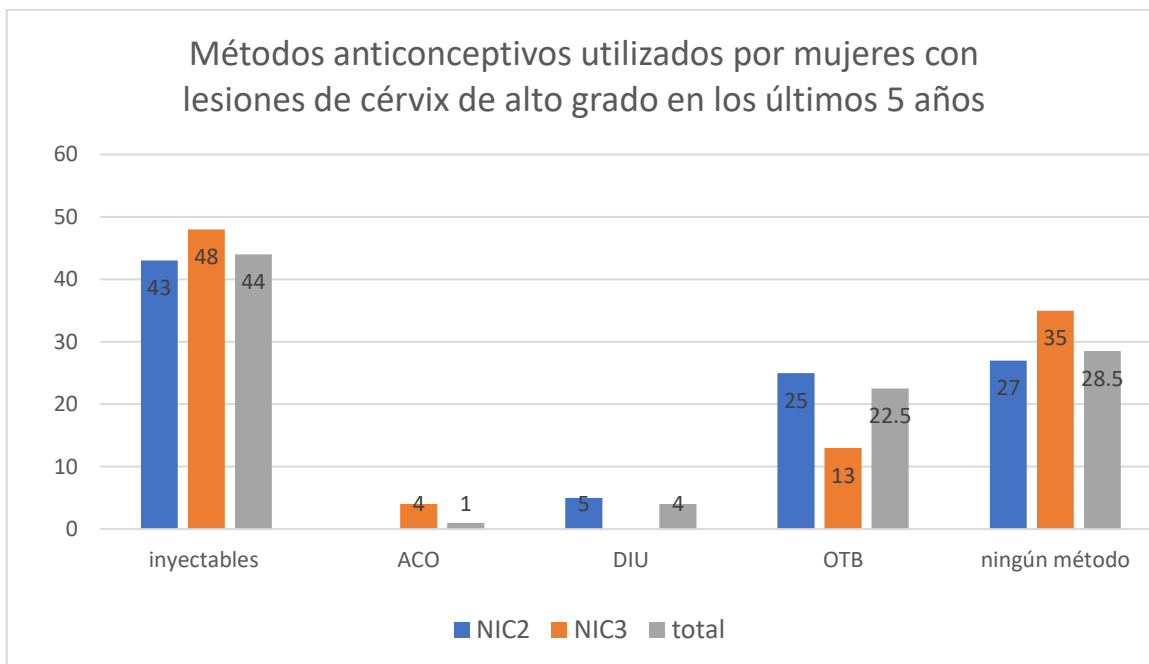
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 6: Rango de embarazos y partos vaginales en mujeres con lesiones intraepiteliales de cérvix de alto grado.



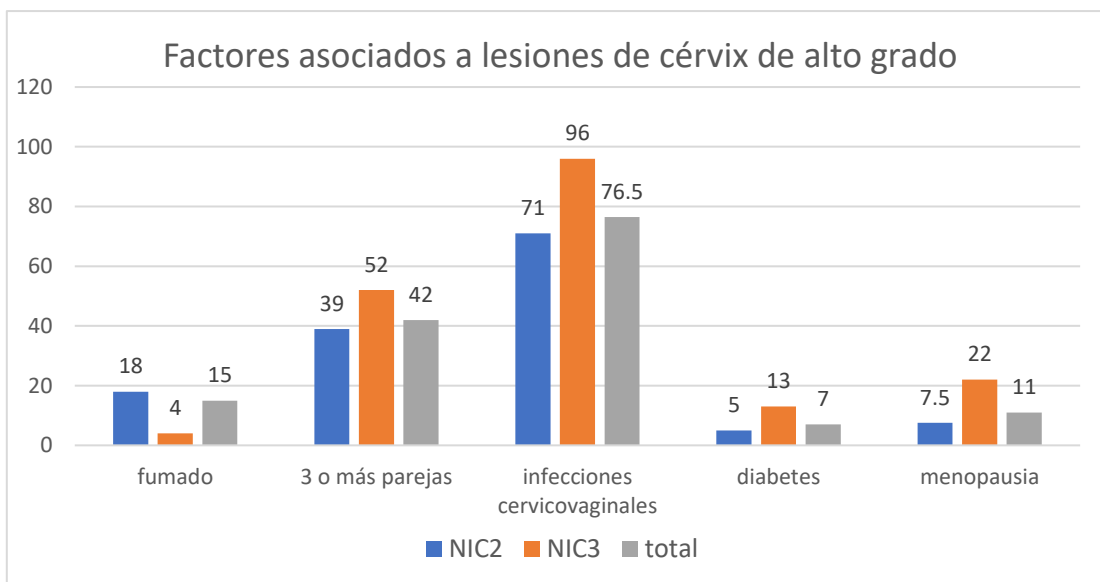
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 7: Métodos anticonceptivos utilizados en mujeres con lesiones de cérvix de alto grado.



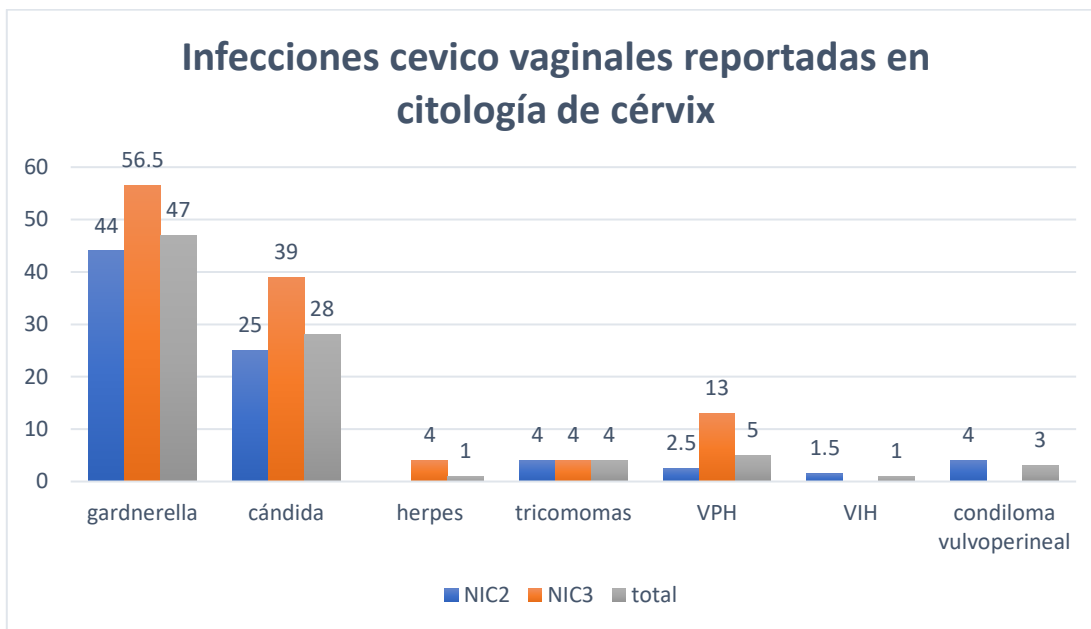
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 8: Factores asociados a lesiones premalignas de cérvix de alto grado



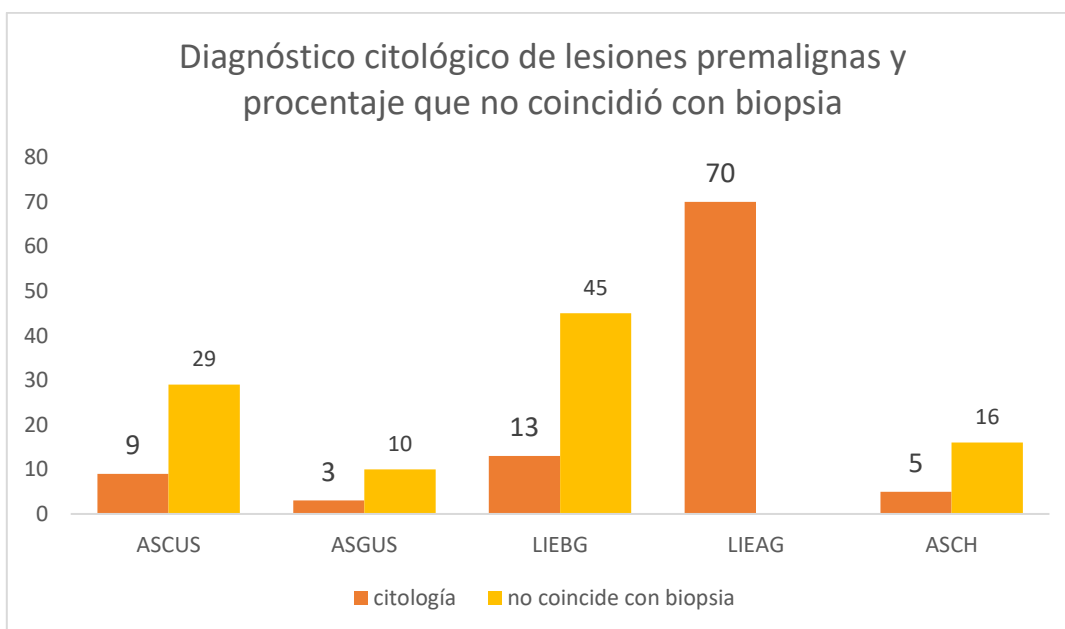
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 9: Infecciones cervico vaginales reportadas en la citología en mujeres con lesiones intraepiteliales de cérvix



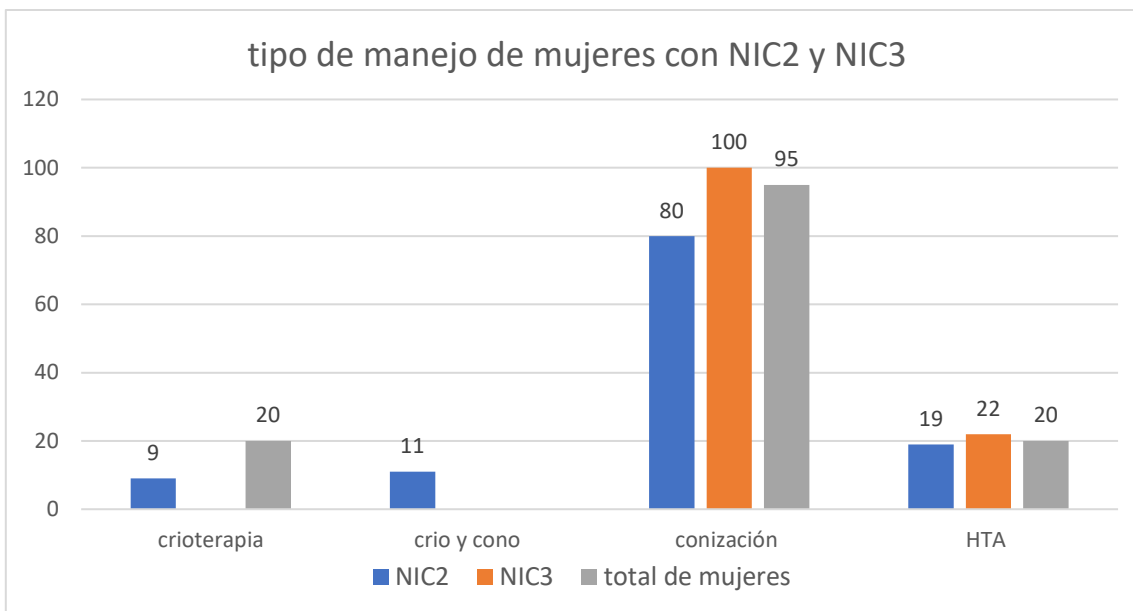
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 10: Diagnóstico por citología de lesiones premalignas de cérvix y el porcentaje que no tuvo concordancia con biopsia.



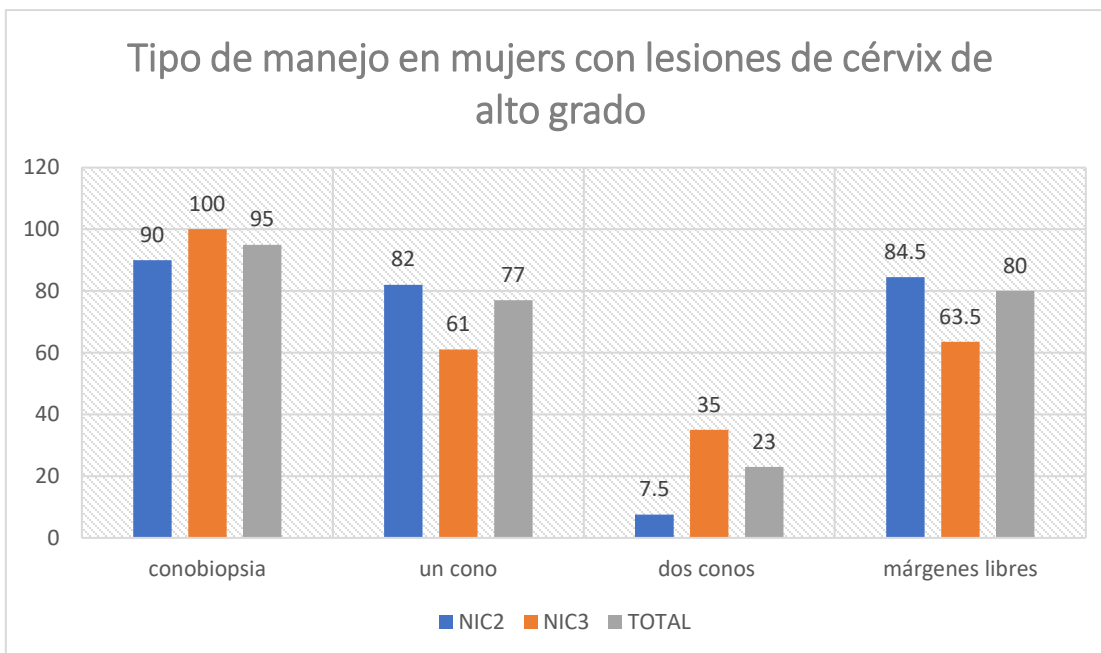
Fuente: ficha de recolección de datos, reporte de citologías en expediente clínico.

Gráfico 11: Tipo de manejo en mujeres con lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



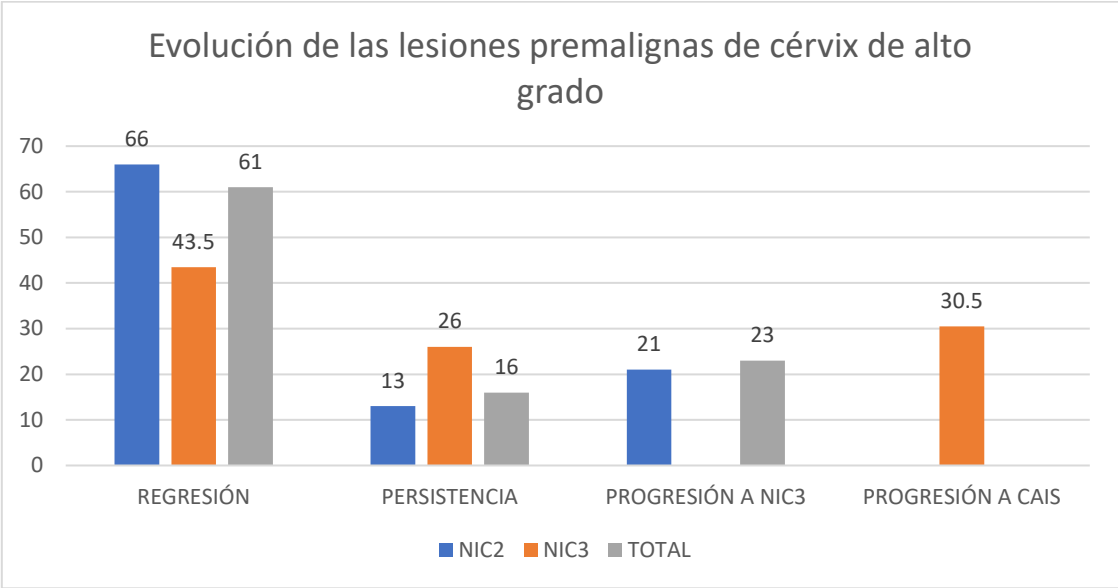
Fuente: ficha de recolección de datos, reporte de citologías en expediente clínico.

Gráfico 12: Manejo de mujeres con conoterapia asociado a al número de conizaciones y márgenes de la lesión



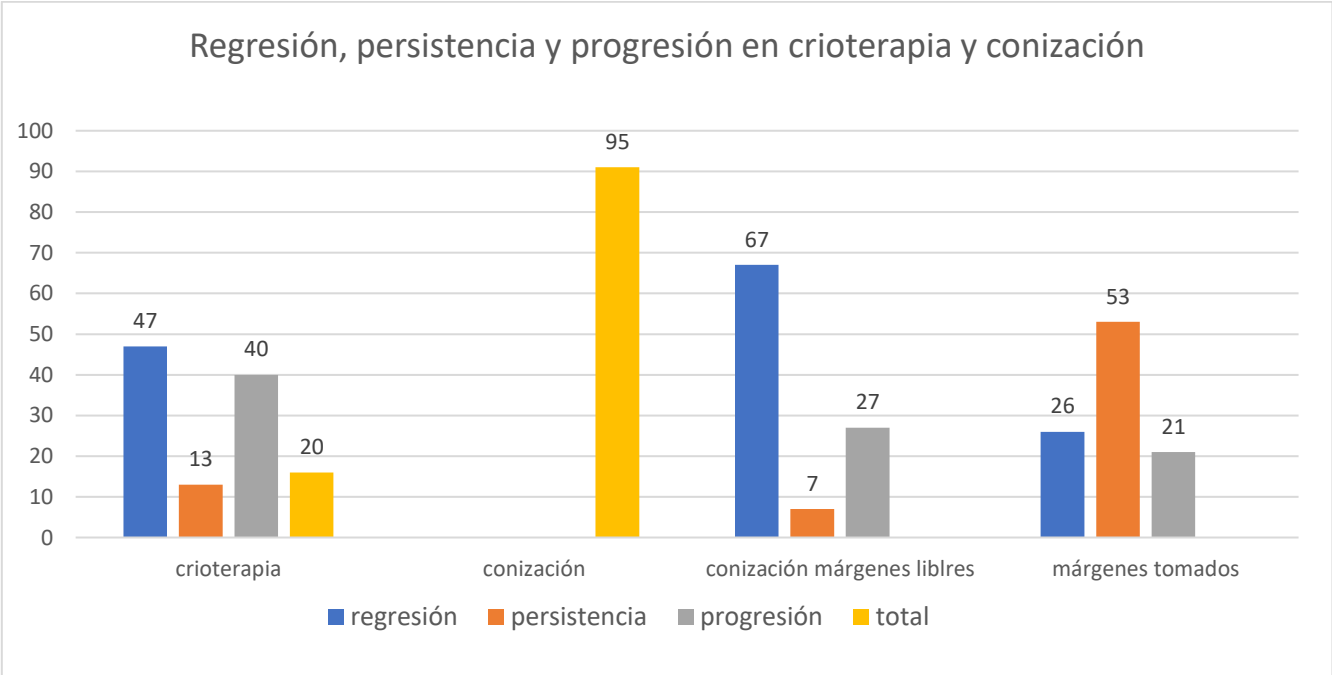
Fuente: ficha de recolección de datos, reporte de citologías en expediente clínico

Gráfico 13: Tasa de regresión, persistencia y progresión de las lesiones premalignas de cérvix en mujeres



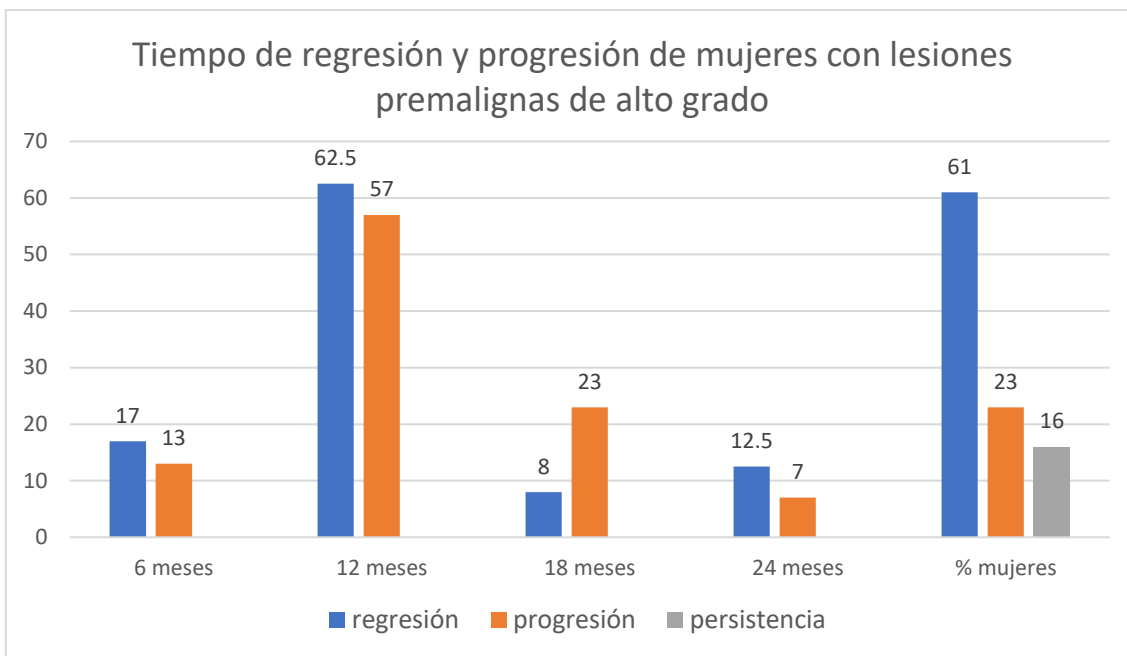
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 14: Tasa de regresión, persistencia y progresión de lesiones malignas de alto grado en mujeres con crioterapia y conización



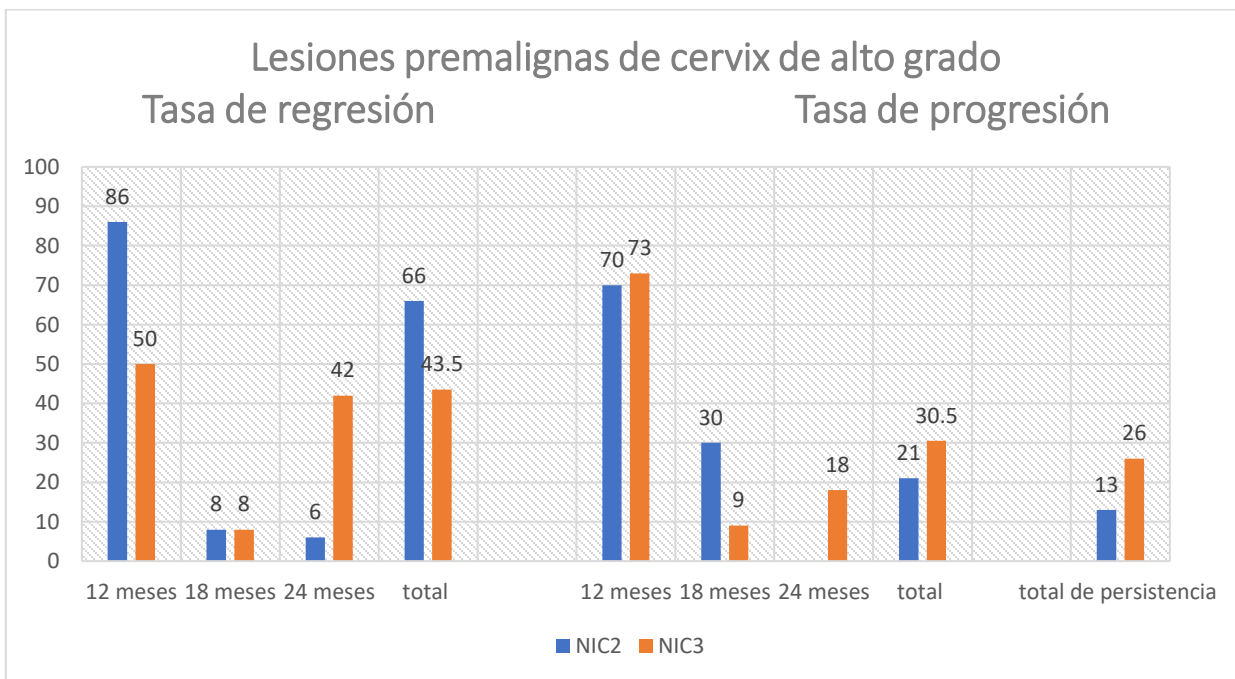
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 15: Tiempo de regresión y progresión lesiones premalignas de cérvix de alto grado



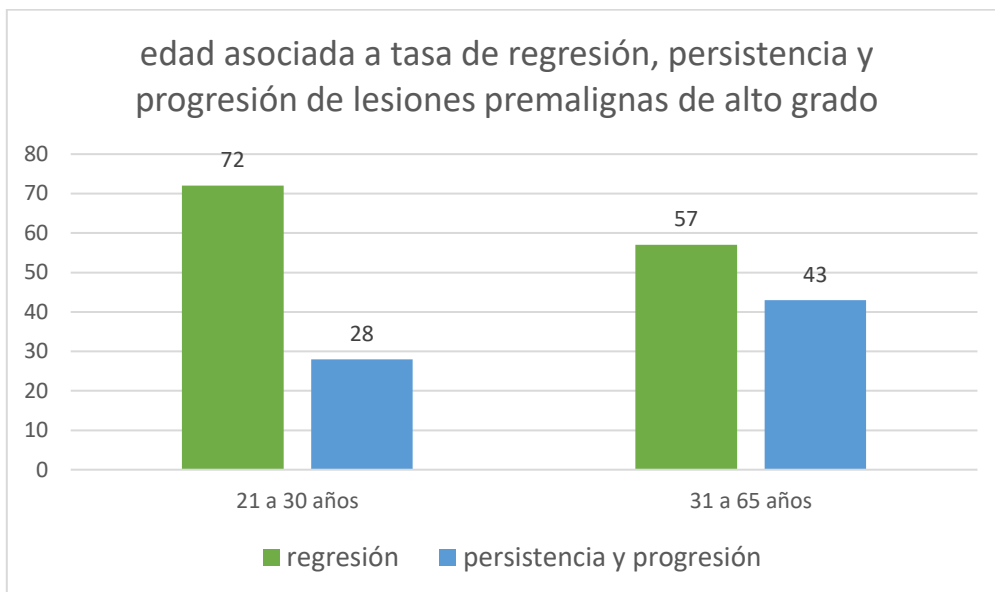
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 16: Tasa de regresión y progresión en mujeres con NIC2 y NIC3 de cérvix



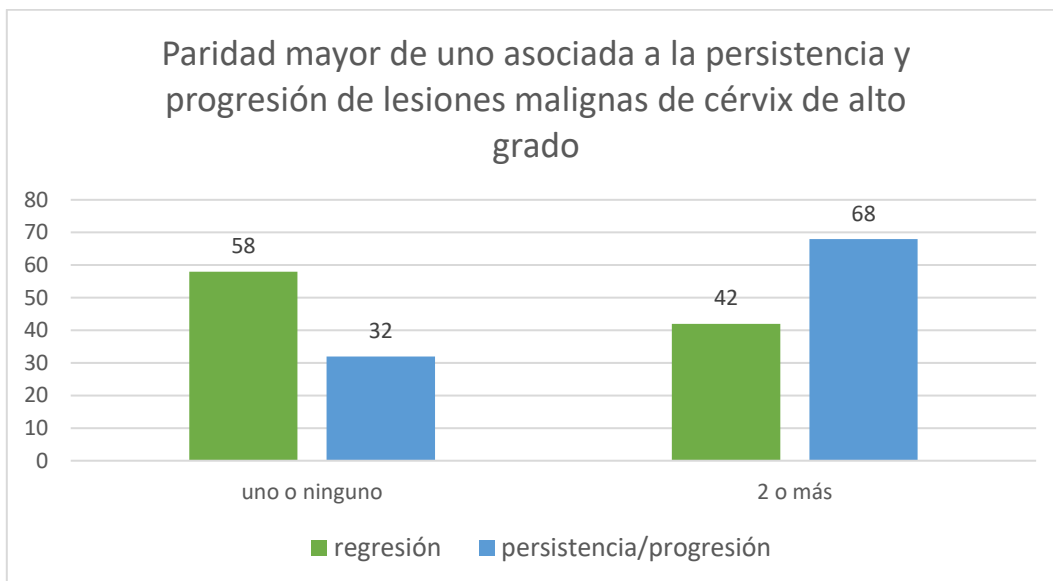
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 17: Edad asociada a tasa de regresión, persistencia y progresión de lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



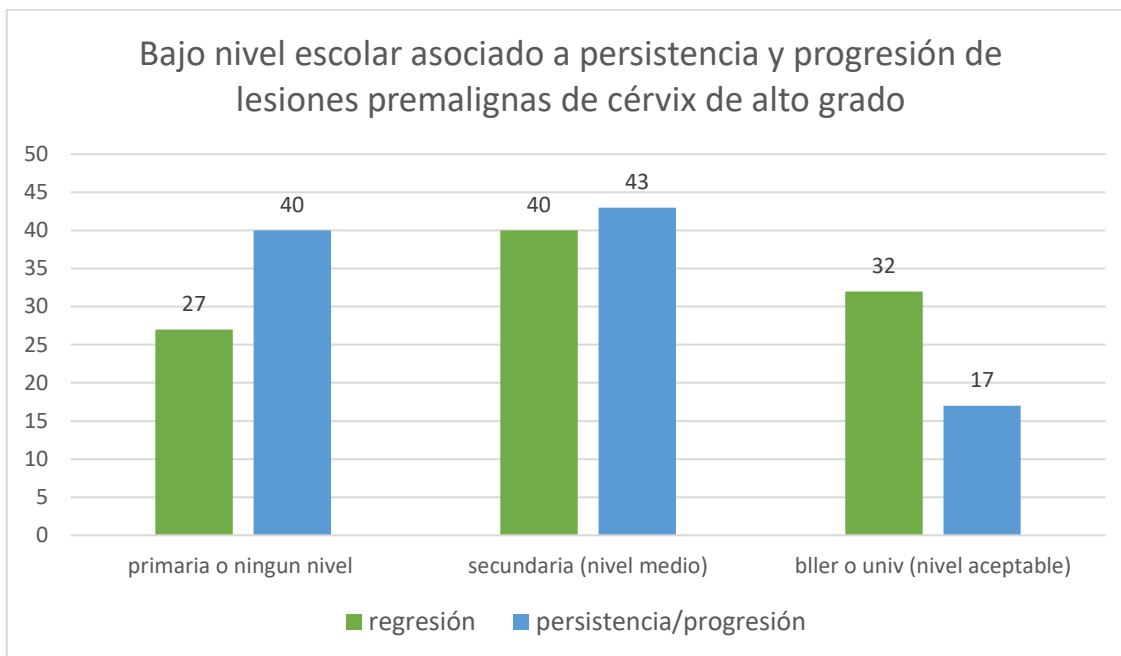
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 18: Paridad asociada a tasa de regresión, persistencia y progresión de lesiones premalignas de cérvix de alto grado



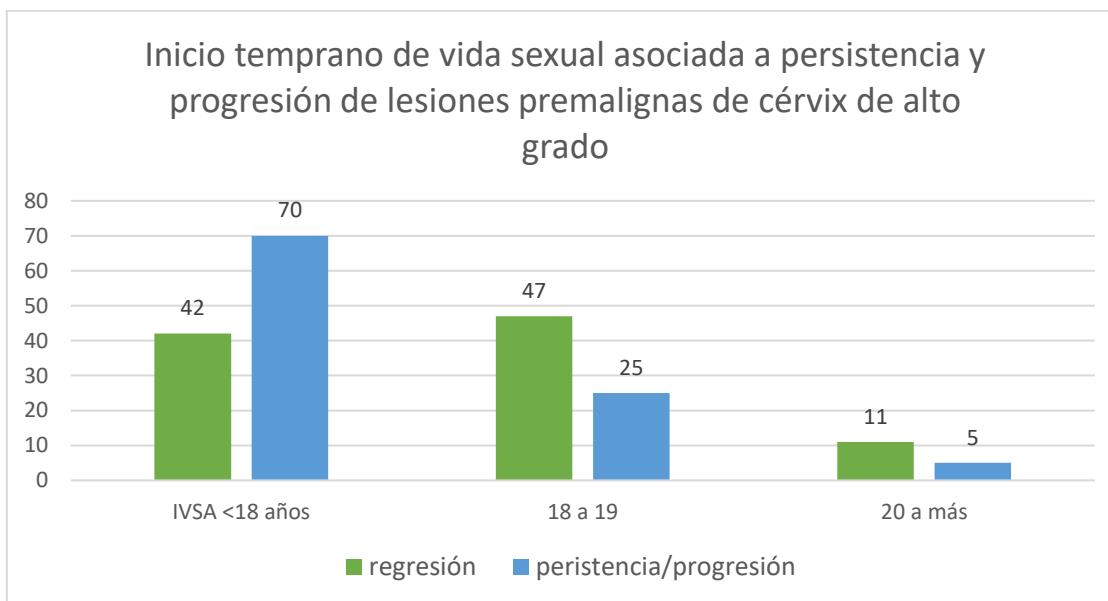
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 19: Nivel escolar asociado a regresión, persistencia y progresión de lesiones premalignas de cérvix de alto grado



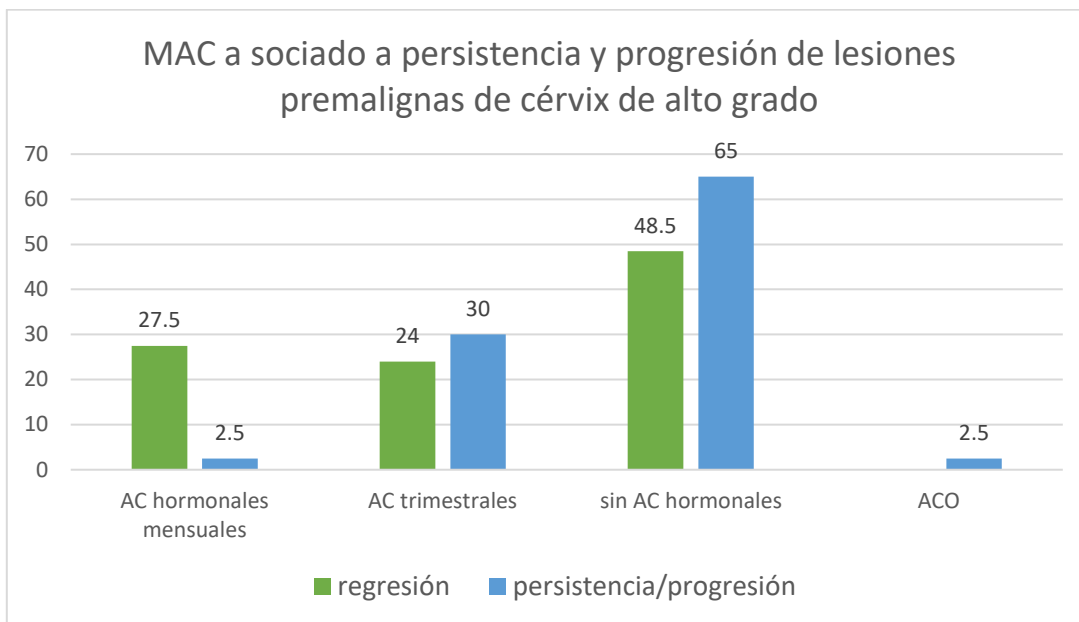
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 20; Inicio de actividad sexual asociado a regresión, persistencia y progresión de lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



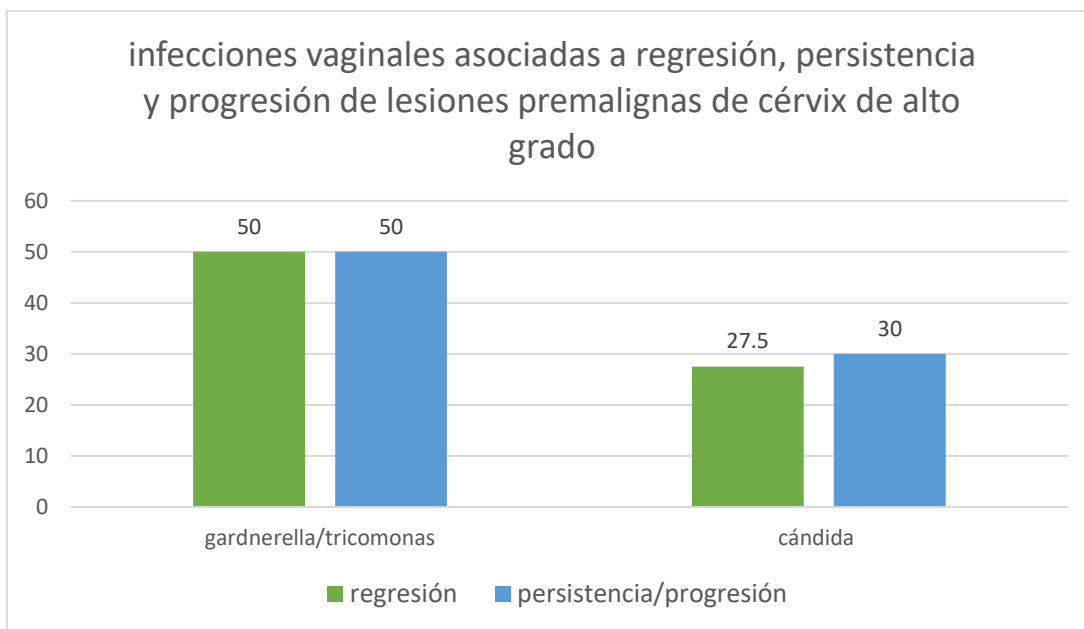
Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 21: Uso de MAC asociado a regresión, persistencia y progresión de lesiones premalignas de cérvix de alto grado



Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Gráfico 2: Infecciones vaginales asociadas a regresión, persistencia y progresión de lesiones premalignas de cérvix de alto grado.



Fuente: ficha de recolección de datos, expediente clínico.

Tabla 3: Factores de riesgo asociados a la persistencia y progresión de NIC2/NIC3

Factores asociados a la persistencia y progresión de NIC2/NIC3	OR, IC95%, chi2
Edad mayor de 30 años	OR: 2.84; IC95%: 1.88-4.30; p: 0.01
Paridad mayor de un parto	OR: 2.08; IC95%: 1.25-6.61; p: 0.01.
Bajo nivel escolar	OR: 2.16; IC95: 0.98-5.08; p: 0.05
Inicio de actividad sexual antes de los 18 años	OR: 4.15; IC95% 1.73-9.97: p: 0.005
MAC hormonales	OR: 0.45; IC95%: 0.20-1: p: 0.05
Crioterapia vs conoterapia	(OR: 2.13; IC95% 1.21-3.66: p: 0.02)