

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**

**RECINTO UNIVERSITARIO “RUBÉN DARÍO”  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR A  
ESPECIALIDAD DE GINECO OBSTETRICIA**



**EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO  
DE MUJERES CON ENFERMEDADES  
PREMALIGNAS DE CÉRVIX.**

**ENERO 2012 A MARZO 2016. HOSPITAL ALEMÁN**

Autora: **Dra. Marginee Callejas V**

Tutor científico: **Dra. Nubia María Fuentes Sarria**  
Especialista en Gineco – Obstetricia  
Hospital Alemán Nicaragüense

## **CARTA DEL TUTOR**

El estudio del cáncer cervicouterino tiene gran importancia en nuestro país, ya que ocupa el primer lugar en prevalencia y mortalidad por cáncer en la mujer.

Cada vez hay más mujeres que se diagnostican con lesiones premalignas y que son tratadas en nuestra región. Con este estudio se ve evidenciada la importancia no solo de la prevención a través de pruebas de tamizaje, sino también el seguimiento post tratamiento ya que es en el seguimiento donde se van a detectar las recurrencias a tiempo y poder ofrecerle a la paciente tratamientos que eviten un cáncer invasor.

Seria provechoso continuar con esta investigación ya que la clínica de prevención de cáncer cervicouterino del Hospital Alemán Nicaragüense tiene pocos años, durante los diferentes tratamientos se han ido implementando poco a poco; se necesitaría tener pacientes con más años de seguimiento como recomiendan las guías internacionales, para poder ser más concluyentes, en cuanto a las recurrencias, recidivas y tasas de curación y que sean estadísticamente significativas.

A partir de estudio que es pionero en esta unidad de salud podrían nacer nuevas hipótesis para la realización de un estudio analítico que muestre la evolución y seguimiento de las pacientes tratadas en la consulta externa de nuestro hospital.

*Dedicatoria...*

*Danubio Callejas in memoriam.*

*Siempre te recordare, aunque no estés presente en mi mente si lo estás.*

*La persistencia, disciplina, y deseo de superarme lo aprendí de ti . Que Dios te tenga en un lugar santo.*

*Amen*

# INCICE

ANTECEDENTES.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN .....	11
OBJETIVO GENERAL.....	12
MARCO TEÓRICO .....	13
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX.....	14
LESIÓN INTRAEPITELIAL Y CÁNCER DE CÉRVIX.....	14
COLPOSCOPIA .....	17
CONDUCTA CLÍNICA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO / NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX (LIEBG/NIC1) .....	18
CONDUCTA CLÍNICA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NIC2.....	20
CONDUCTA CLÍNICA ANTE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NIC3 (RECOMENDACIONES BASADA EN EVIDENCIA DE FEDERACION CENTROAMERICANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA. (FECASOG)(12) .....	22
CONDUCTA CLÍNICA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CÁNCER IN SITU. (CIS)(12)(14)(15).....	22
CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX (NIC): .....	23
CRIOTERAPIA:.....	24
EFICACIA DE LA CRIOTERAPIA: .....	25
SEGURIDAD DE LA CRIOTERAPIA: .....	26
ESCISIÓN ELECTROQUIRÚRGICA CON ASA DE LEEP: .....	28
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD O FRACASO DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIA DE CERVIX (NIC):.....	32
CONTROL O SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO: .....	34
SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX (NIC) .....	43
DISEÑO METODOLÓGICO .....	47
CONSIDERACIONES ETICAS .....	46
ANALISIS DE RESULTADOS .....	55
CONCLUSIONES.....	61
BIBLIOGRAFÍA.....	63

## INTRODUCCIÓN

Las neoplasias cervicales intraepiteliales (NIC) son consideradas un precursor del cáncer cervicouterino invasor. Han sido representadas como un modelo de transición desde el precursor benigno hacia la enfermedad invasora no solo observable bajo el microscopio del anatomopatólogo, sino también bajo la visión del ginecólogo al colposcopio. La historia natural de la enfermedad implica un fenómeno dinámico marcado no solo por la progresión, sino también por persistencia e incluso regresión de la lesión intraepitelial en las cuales el VPH juega un papel preponderante. (1)

Dentro de un programa de prevención de del cáncer de cérvix, el tratamiento de la neoplasia intraepitelial (NIC) ocupa un lugar importante: una vez detectada la lesión precancerosa, ésta debe ser tratada para evitar su evolución a cáncer cervical invasor. A pesar que los tratamientos actuales para la neoplasia intraepitelial reportan un éxito en algunos estudios de hasta el 95%, es importante la práctica de un buen control y seguimiento de las mujeres ya que revisiones sistemáticas indican una tasa de recurrencia entre el 5 al 15% para las diferentes técnicas de manejo. . (2) Este seguimiento requiere que la mujer realice varias visitas lo que muchas veces conlleva a una baja adherencia al tratamiento y a la pérdida de seguimiento.

El principal objetivo de un seguimiento posterior al tratamiento, es el diagnóstico precoz de enfermedad residual o recurrente y así prevenir un cáncer invasor ya que las mujeres que presentan recurrencia tienen un riesgo cinco veces mayor de desarrollar cáncer invasor que la población general. Se entiende por enfermedad residual aquella lesión que se pone de manifiesto en cualquiera de los controles realizados en el curso de los primeros 12 meses después del tratamiento y como enfermedad recurrente la que se presenta después del primer año de seguimiento durante el cual la citología y la colposcopia han sido negativas.

En el Hospital Alemán Nicaragüense, a raíz del funcionamiento de la clínica de prevención del cáncer de cérvix, cada vez es mayor el número de mujeres tratadas por lesiones premalignas de cérvix, siendo primeramente la crioterapia y posteriormente la conización con asa de LEEP los métodos de manejo más utilizados, ejemplo de ello se observó con la cantidad de conos realizados ya que en el año 2015 se contabilizaron 72, esta cantidad se duplicó para el 2016 con un total de 160 procedimientos. Igual fenómeno se presentó con la crioterapia siendo ésta el procedimiento más realizado en la clínica utilizado en mujeres con lesiones de cérvix de bajo grado (NIC1) en algunos casos de NIC2, por tratarse de un método de tratamiento conservador que ha demostrado ser efectiva y que puede ser utilizado con seguridad en mujeres que aún se encuentran en edad reproductiva.

En el hospital se han realizado estudios que hablan del diagnóstico y el manejo de las lesiones premalignas de cérvix, pero aún no hay estudios que evalúen la efectividad de los métodos utilizados, así también la adhesividad de las pacientes al seguimiento post tratamiento, Con este trabajo lo que se pretende es determinar la evolución de las mujeres con lesiones premalignas de cérvix que fueron tratadas con los métodos convencionales, así también su adhesividad al seguimiento y que pacientes presentaron enfermedad residual o recurrencia después de dos a tres años de haber sido tratadas.

## ANTECEDENTES

En la ciudad de Veracruz, México (2000), se realizó un estudio comparativo entre el cono terapéutico y la histerectomía como tratamientos de la lesión escamosa del cuello uterino, entre una de las variables estudiada fue la presencia de recidiva observando este hallazgo en el 27% de mujeres con antecedentes de cono quirúrgico y en el 3% de casos con histerectomía a nivel del manguito vaginal. El diagnóstico fue a través citología y confirmada por biopsia. Las recurrencias se presentaron a los 18 a 24 meses de control citológico.(3)

En un estudio realizado en Santiago Chile en el año 2003 se analizaron un total de 169 pacientes a las que se les realizó escisión electroquirúrgica de la zona de transformación con asa, con diagnóstico de NIC3 en el hospital de San Borja, con un seguimiento de 15 meses, con el objetivo de conocer en cuantas pacientes se requirió un segundo tratamiento para resolver su caso. En el 13% de las mujeres se requirió nuevamente tratamiento, el 11% se debió a persistencia de la lesión y en dos casos se debió a al hallazgo de un carcinoma microivasor en el estudio histológico de la pieza.(4)

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo llevado a cabo de enero del 2008 a Diciembre del 2009 en Perú, en el hospital IREN NORTE, donde se evaluaron 568 casos con patología de cuello uterino, de las cuales 241 pacientes presentaron Displasia de cérvix. De estas pacientes con diagnóstico de LIEAG fueron sometidas en la primera consulta a procedimiento quirúrgico de cono LEEP. Como resultado se encontró la recurrencia de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de alto grado tratadas con cono LEEP en ver y tratar, se presentó en: CIS (2 casos), NIC III (1 caso) y NIC II (2 casos) total de recurrencia 3.31%, estos fueron asociados a otros factores independientemente de los márgenes: 2 casos de CIS asociados principalmente a lesión endocervical, borde comprometido, multifocalidad y tamaño de la lesión, un caso de NIC III asociado a borde comprometido y 2 casos de recurrencia de NIC II asociados a borde comprometido y tamaño de la lesión. Del número total de cáncer y situ con borde comprometido dos casos recurrieron. (5)

En el 2010, en Lima, Perú se realizó estudio sobre las recidivas de lesiones premalignas de cérvix de alto grado, de pacientes tratadas con asa de LEEP en el Servicio de Oncología del hospital Arzobispo Loayza, encontrando que el 17% presentaron recurrencia antes de los dos años del procedimiento. Hubo relación entre las pacientes con recurrencia a lesiones de alto grado y la edad de la primera relación sexual y el número de parejas sexuales.(6)

En el período 2010-2012 en el hospital de la mujer, Aguas Calientes se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, con una población de

113 mujeres, para determinar el seguimiento y evolución de mujeres con diagnóstico de lesiones intraepiteliales de cérvix de alto grado (LIEAG), observando que el cono con asa diatérmica fue el tratamiento más efectuado en la LIEAG el cual se realizó en 102 pacientes (90%), en 94 pacientes (83%) se utilizó como único tratamiento y en 8 pacientes (7%) como tratamiento complementario. Después de 2 años de seguimiento posterior al tratamiento en 105 pacientes existió remisión total de la lesión, en 1 remitió a ASC y en 5 a LIEBG, en 2 pacientes persistió la LIEAG. El tiempo promedio de seguimiento fue 2.8 años, el 61% de citología de envío se reportó como LIEAG, 20.5% de las pacientes cuenta con antecedente positivo de tabaquismo. El 75% de las colposcopias realizadas fueron anormales.(7)

En la Universidad de Oviedo (2012), se realizó una tesis doctoral, con la finalidad de analizar los resultados del seguimiento de 372 mujeres conizadas por displasia cervical de alto grado en la Unidad de Patología Cervical por un período de 66 meses. Se observó que el 8,6% de pacientes tuvieron recidiva, principalmente las mujeres mayores de 40 años de forma estadísticamente significativa. En el 9,65 de pacientes tenían afectación en los márgenes del cono al realizarle biopsia. El 25% de este grupo recidivaron y el 7% de pacientes con márgenes del cono libres. (2)

En Caracas Venezuela en el Hospital Central de Maracay durante el año 2013, se realizó un estudio para evaluar la persistencia y/o recidiva de lesiones post cono, con bisturí, frío en 136 mujeres conizadas encontrando que cerca del 12% persistió lesión o presentaron recidiva con NIC 2 o NIC 3 entre un año a 5 años de seguimiento. Y NIC 1 entre los 8 a 20 años. Se diagnosticó cáncer invasor en una paciente a los 3 años y en otra al año. (1)

En el 2014 se realizó una tesis monográfica en la Universidad de Alcalá con la finalidad de determinar enfermedad residual en 260 mujeres tratadas con conización de cérvix por diagnóstico de NIC 2 y NIC 3. El 7% (17 mujeres) presentaron enfermedad residual siendo el principal factor de riesgo la edad mayor de 35 años. (8)

En el Hospital Bertha Calderón se realizó un estudio de tesis monográfico con el Título: Persistencia de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado de cérvix, posterior a tratamiento con electrocirugía – Asa de LEEP en el período de 2013 al 2015. Se encontró una persistencia del 6,66%. El 13,6% de mujeres sometidas a conización por ASA presentaron lesión residual por márgenes tomados. (9)

En el año 2015 se realizó un estudio descriptivo, analítico de casos y controles en el Hospital General Miguel silva en Morelia, México para determinar la presencia de recidiva de lesión intraepitelial de cérvix en 251 mujeres tratadas con conización con asa diatérmica. El porcentaje de recidiva fue de 21%, en un promedio de tiempo de 9 meses. El criterio de recidiva o persistencia se basó en la citología positiva o en lesiones



vistas colposcópicamente que fue confirmada con biopsia, las pacientes fueron examinadas mediante colposcopia y citología los tres meses de realizado el cono y posteriormente cada seis meses. Más de la mitad de mujeres que tenían lesión persistente eran positivas al test de ADN VPH de tipo oncogénico.(10)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cómo ha sido la evolución y seguimiento pos tratamiento de mujeres con enfermedades pre malignas de cérvix en enero 2012 a marzo 2016 en el Hospital alemán nicaragüense?

## JUSTIFICACIÓN

Las revisiones sistemáticas basadas en los diferentes manejos de las lesiones premalignas de cérvix de alto grado reportan persistencia o recurrencia de la lesión en el 5 a 15% de mujeres. El seguimiento de las neoplasias de cérvix posterior a los diferentes tipos de tratamiento es tan importante como la detección temprana ya que el objetivo principal es prevenir el cáncer invasor. Un buen seguimiento conlleva mantener a las pacientes en una estrecha vigilancia a través de citologías, colposcopías, biopsias y si fuera posible prueba de ADN del VPH y de esta manera identificar la recurrencia o recidiva de las lesiones.

A diferencia de otros países de Latinoamérica como México, Colombia, Argentina, Perú en Nicaragua no se cuenta aún con una Guía de detección, manejo y seguimiento para prevención de cáncer de cérvix, por lo que se deben de considerar las diferentes estrategias de seguimiento para los diferentes grados de lesión y técnica utilizada propuestas por expertos en los diferentes consensos los que se basan en evidencia científica actualizada.

En el Hospital Alemán Nicaragüense se lleva a cabo un programa de prevención de cáncer de cérvix con actividades de tamizaje, detección, manejo y seguimiento de lesiones premalignas de cérvix, a pesar de ello no se han realizado estudios relacionados con el seguimiento de las mujeres posterior al tratamiento, por lo que se desconoce el total de mujeres que presentaron regresión, persistencia o recurrencia de la enfermedad así también los factores asociados a su evolución.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la evolución en base a seguimiento posterior al tratamiento de mujeres con lesiones premalignas de cérvix. Hospital Alemán Nicaragüense. Enero 2013 a Diciembre 2016.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Identificar algunas características epidemiológicas de las mujeres en estudio.
- 2) Describir algunos factores sexuales y reproductivos relacionados con las lesiones con las lesiones premalignas de cérvix.
- 3) Describir la evolución de las mujeres en relación al manejo y seguimiento de las lesiones de cérvix
- 4) Analizar los factores asociados a la persistencia o recurrencia de la enfermedad.

## MARCO DE REFERENCIA

Se estima que anualmente en el mundo se diagnostica alrededor de 500 000 casos de cáncer cervicouterino invasor, representando un 12 % de todos los cánceres diagnosticados en mujeres, de los cuales casi la mitad resultan mortales. En Nicaragua el cáncer de cérvix ocupa el primer lugar en prevalencia y mortalidad por cáncer en la mujer siendo uno de los lugares con mayor frecuencia en América Latina por lo que su detección en etapas preinvasoras al igual que el tratamiento y seguimiento posterior debe ser de suma prioridad para reducir la mortalidad en este grupo de mujeres, la mayoría de ellas jóvenes y en plena etapa reproductiva. (1)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), existe a nivel mundial unos 300 millones de casos anuales de infección por VPH a nivel de cérvix, sin alteraciones histológicas, unos 30 millones de displasias de bajo grado, unos 10 millones de alto grado. La participación del VPH es determinante en el desarrollo del cáncer cervical demostrándose en numerosos estudios que está relacionado con las lesiones precursoras con la misma magnitud que con los estadios avanzados del cáncer de cérvix. (13) (14)

Al iniciar la actividad sexual, la mujer puede infectarse por un virus de alto riesgo, que en la mayoría de los casos dará lugar a una infección transitoria, haciéndose indetectable a los 6 a 12 meses. También se admite que el virus puede permanecer latente en las células basales del epitelio.<sup>(10)</sup> Ocasionalmente esta infección desarrollará una lesión intraepitelial, pero estas lesiones regresan espontáneamente en la mayor parte de los casos. Cuando la infección persiste la lesión progresa a NIC 3 y a cáncer invasor. Estudios prospectivos demuestran que la infección cervical persistente por virus de alto riesgo precede a la aparición de NIC y es necesario para el desarrollo, persistencia y progresión de estas lesiones. (16) (14)

Está demostrado en la actualidad que la persistencia de la infección por VPH de alto riesgo es esencial para el desarrollo de lesiones cervicales premalignas y cáncer y esta asociación observada están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consenso creciente en considerar la infección, como causa necesaria aunque insuficiente del cáncer cervical. Se entiende como persistente una infección por VPH cuando es posible detectar el mismo tipo viral en dos o más ocasiones en un período de 2 años. (14) (17) (18)

Una vez que la infección se produce, el virus puede permanecer sin replicarse, dando lugar a una infección latente o subclínica sin cambios morfológicos. La respuesta inmunológica en la infección subclínica puede ayudar a que la infección permanezca

como tal, experimente regresión o avance hacia la infección clínica. La infección clínica se evidencia al visualizar el condiloma acuminado, la subclínica a través de la tinción de Papanicolaou y colposcopia con la aplicación de ácido acético al 5% y la infección latente solo mediante técnicas moleculares del ADN en individuos con tejidos clínicamente e histológicamente normales. <sup>(21)</sup>

Por último, debido a la influencia de cofactores puede sufrir transformación a carcinoma. Los factores que influyen en la persistencia de este virus son cofactores virales, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Los determinantes virales de progresión incluyen el tipo viral, la carga viral por unidad celular, las variantes filogenéticas y la integración con el ácido nucleico celular. Los posibles cofactores genéticos incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, los factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por este virus, entre otros muchos. <sup>(25) (21)</sup>

## **NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX**

La neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC) es una lesión premaligna que puede existir en cualquiera de los tres estadios siguientes: NIC1, NIC2 o NIC3. Si no se trata, una NIC2 o una NIC3 (conjuntamente denominadas NIC2+) pueden progresar hacia cáncer cervicouterino. El diagnóstico de una NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical con sacabocados o una muestra de escisión. Se valora si una muestra tisular cervical presenta NIC y en qué grado, en función de las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos. Para clasificar la NIC se observa la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas. Los grados más avanzados de NIC suelen tener una mayor proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas y solo una delgada capa superficial de células maduras, diferenciadas. (13) (14)

## **LESIÓN INTRAEPITELIAL Y CÁNCER DE CÉRVIX**

Las lesiones Intraepiteliales también denominadas lesiones premalignas del cérvix preceden al cáncer invasor. Estas lesiones se caracterizan microscópicamente por una serie de cambios que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a cáncer invasor. <sup>(40)</sup> La mayoría de las infecciones son transitorias especialmente en mujeres menores de 30 años, cerca del 70% desaparecen al año y el 91% en 2 años sin causar lesión cervical y solo una minoría persiste la que si no son tratadas puede progresar a cáncer. (14) (15)

La evidencia que soporta las conclusiones respecto a la progresión de la enfermedad son los siguientes. De las pacientes con lesión intraepitelial (I a III), el 14% desarrollará un carcinoma in situ y un 1,4% carcinoma invasor; sin embargo, el comportamiento en general de la lesión intraepitelial grado I es diferente: el 70% de las lesiones presentarán regresión espontánea, un 20% persistirá como lesión intraepitelial de bajo grado y el 10% restante progresará a una lesión intraepitelial de alto grado. Esto significa que aquellas mujeres que en alguna ocasión adquieren un VPH, solo el 5 o 10% de ellas desarrollarán una LIEAG, mientras que cerca del 90% de las mujeres infectadas no mostrarán evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 12 a 36 meses. Sin embargo, en aquellos con una deficiencia inmune, heredada o inducida farmacológicamente, hay una fuerte tendencia para que la infección persista y malignice en caso de infección con VPH de alto riesgo oncogénico. Si el virus permanece en forma latente, una mujer que parece haber tenido una regresión de su infección entre sus visitas de seguimiento estaría aún en riesgo de desarrollar alguna lesión asociada al VPH. (18) (15) (16)

Hasta el presente se sabe que ninguna lesión intraepitelial progresará a carcinoma invasor en un período menor de 18 meses. Si la paciente presenta una neoplasia invasora antes de los 18 meses de habersele diagnosticado una lesión premaligna, probablemente lo que tenía en realidad era un carcinoma microinvasor o invasor que no se logró detectar a tiempo (carcinoma oculto o estadio clínico I - B oculto, es decir, una lesión que tiene menos de 5 mm de infiltración en el estroma pero invade vasos linfáticos). La edad promedio de las mujeres con cáncer in situ es 10 a 15 años inferior a la media de las pacientes con carcinoma invasor. (17) (13)

Numerosos estudios llevados a cabo en mujeres portadoras de lesiones intraepiteliales previas al carcinoma invasor del cérvix uterino concluyen lo siguiente:

- En la mayoría de los casos las LIE ocurren al menos una década antes que el cáncer invasor.
- Las mujeres que presentan LIE desarrollan cáncer invasor más frecuentemente que quienes no.
- A través de la biología molecular, cultivo de tejidos, microscopía electrónica se ha comprobado la similitud entre el epitelio con displasia y el cáncer invasor.
- Estudios epidemiológicos muestran que, tanto las lesiones precursoras como el cáncer invasor comparten los mismos factores de riesgo.

Estudios realizados sobre el tema se han limitado a incluir a las neoplasias intraepiteliales de cérvix moderadas a severas ya que los signos citológicos e histológicos de infección por VPH son en opinión de la mayoría de los patólogos, imposibles de distinguir de las neoplasias de bajo grado (NIC1). Por consiguiente, estas

lesiones podrían considerarse la manifestación morfológica de la infección producida por el VPH más que un marcador patológico final. (19; 20)

En estudios de seguimiento de pacientes con displasias, se observó que algunos casos de displasia retrocedían, algunos persistían y otros progresaban a Cáncer in situ (CIS). Se observó una correlación directa entre la progresión y el grado histológico. Estas observaciones condujeron al concepto de un solo proceso mórbido continuo en el que el epitelio normal evoluciona a lesiones epiteliales precursoras y a cáncer invasor. Sobre la base de dichas observaciones, en 1968 se introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. (11)

La NIC1 no es una lesión premaligna pero es el signo histológico de infección con VPH. Aunque la tasa de regresión de NIC1 es alta, especialmente en mujeres jóvenes y el riesgo de progresión a NIC 2 es relativamente bajo; las lesiones NIC1 requieren seguimiento. Dado que el riesgo de progresión de NIC1 y NIC negativa a NIC2 es similar en mujeres con resultado VPH positivo y ASC-US (ASC-US-VPH positivo), y en mujeres con LIEBG; las mujeres con resultado NIC negativo en la biopsia también requieren seguimiento. (19) (14)

**Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIEBG)** Corresponde a la displasia leve o neoplasia intraepitelial leve, tienen bajo riesgo de progresar a carcinoma. Las células pueden mostrar cambios claros asociados con infección por HPV, el llamado efecto citopático del HPV.

Los cambios se producen principalmente en las células superficiales que tengan citoplasma maduro. El elemento patognomónico diagnóstico es el coilocito que afecta células superficiales o intermedias. Estas células tienen núcleos agrandados tres o más veces con respecto a la célula intermedia normal, usualmente hipercromáticos y un halo con borde denso y desigual alrededor del núcleo, otorgándole el clásico aspecto vacío lo que le da el nombre. (22)

**Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LIEAG)** Corresponde a la neoplasia intraepitelial moderada y severa (NIC2 y NIC3) carcinoma epidermoide in situ, tienen alto riesgo de desarrollar cáncer cervical invasor si no es tratada. Las alteraciones histológicas se expresan en las células intermedias y parabasales. Sus características son: Proliferación de células inmaduras atípicas en el 30 a 100% del espesor del epitelio, atipia moderada a intensa incluida capa basal, actividad mitótica extensa y atípica, puede haber coilocitosis y pleomorfismo nuclear, y aumento de la relación. (22) (17)



## COLPOSCOPIA

La colposcopia es una prueba que consiste en examinar el cérvix y la vagina mediante un colposcopio, posterior a la aplicación de una solución de ácido acético al 3%-5%; se pueden obtener biopsias de lesiones sospechosas de neoplasia. Se considera que una colposcopia es satisfactoria cuando se observa la unión escamocolumnar y los márgenes de aquellas lesiones visibles mediante el colposcopio (Massad et al. 2013). El procedimiento diagnóstico escisional hace referencia a los métodos para obtener un espécimen de la zona de transformación y el canal endocervical, con el objetivo de estudiarlo histológicamente. Dichos métodos pueden ser: conización cervical con bisturí frío o láser, conización electroquirúrgica con asa, escisión electroquirúrgica con asa. La prueba para obtener una muestra endocervical consiste en obtener un espécimen para evaluación histológica (mediante cepillo para citología (cytobrush) o curetaendocervical) o citológica (mediante el cepillo para citología) 2 (Massad et al. 2013). Nomenclatura de las lesiones cervicales premalignas

### **Colposcopia, biopsia y legrado cervical:(12)**

Se considera que la colposcopia es adecuada si la zona de transformación y los márgenes de las lesiones presentes son totalmente visibles. (Massad et al. 2013) La impresión colposcópica lleva al diagnóstico preliminar de la NIC: el índice de Reid 0-2 sugiere infección con VPH o NIC1, el índice de Reid 3-5 sugiere NIC1 o NIC2 y el índice de Reid 6-8 sugiere NIC2 o NIC3. Con la biopsia del cuello uterino y el legrado endocervical se puede obtener el diagnóstico histológico de NIC (DynaMed 2015).

La sensibilidad de la colposcopia seguida por una biopsia con sacabocados (punch) dirigida por colposcopia, podría ser mayor que la sensibilidad de la impresión colposcópica para la detección de NIC2. Además, tomar 2 o más biopsias podría aumentar la sensibilidad para la detección de NIC3. Una sola biopsia de la ZT en mujeres con impresión colposcópica negativa, podría aumentar la detección de NIC2 en ellas. La reproducibilidad del diagnóstico histológico para NIC2 podría ser baja, con un acuerdo entre observadores reportado de menos de 50%, y moderada para NIC3. La reproducibilidad parece ser mayor para distinguir entre lesiones de bajo grado (<NIC2, NIC1) y de alto grado. Según la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASSPC). Las indicaciones para el legrado endocervical, son controversiales, por lo que recomiendan este procedimiento en mujeres con colposcopia no satisfactoria después de lesiones de bajo grado y en aquellas con lesiones de alto grado, ASC-H y atipia glandular.

En mujeres con resultado ASC-US-VPH positivo, o LIEBG en el tamizaje, el riesgo a 5 años de NIC2 después de un resultado negativo del co-test (después de 1 año posterior a la colposcopia), parece lo suficientemente bajo como para permitir el control

después de 3 años. 11(Cox et al 2003). Mientras que en mujeres con ASC-H o LIEAG, el riesgo después de un co-test negativo posterior a la colposcopia, parece requerir un seguimiento más intensivo. En un estudio observacional se estimó el riesgo acumulativo a 2 años de NIC2 y NIC3 en 1.193 mujeres con ASC-US-VPH positivo y en 897 mujeres con LIEBG. El riesgo acumulativo de NIC2 o NIC3 fue de 13% y para NIC3 fue de 8.9%, en las mujeres con resultado NIC1. Los riesgos de progresión a NIC2 o NIC 3 a 2 años no fueron significativamente mayores en mujeres NIC1 en comparación con aquellas mujeres con biopsias negativas (NIC) 11(Cox et al. 2003).

## **CONDUCTA CLÍNICA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO / NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX (LIEBG/NIC1)**

Las mujeres con biopsia LIEBG/CIN1 tienen una baja probabilidad de tener o desarrollar un cáncer de cérvix. El objetivo del manejo en este grupo de pacientes es prevenir la posible progresión de la lesión, evitando la morbilidad asociada al sobretratamiento. La historia natural de estas pacientes con biopsia de LIEBG/CIN1 es similar a las que presentan citología de LIEBG en ausencia de NIC en el reporte de la biopsia o a la de ASC-US con prueba VPH positiva.(13)

Las lesiones histológicas LIEBG/CIN1 se relacionan tanto con VPH-alto riesgo como con VPH-bajo riesgo. Independientemente del VPH causante de la lesión, alrededor de un 60-80% de las LIEBG/CIN1 se resuelven espontáneamente sin necesidad de tratamiento, y sólo un 5-10% progresan a lesiones de alto grado LIEAG/CIN3. La probabilidad de que una paciente con un diagnóstico histológico de NIC1 tenga una lesión intraepitelial de alto grado LIEAG/CIN2-3 subyacente, viene condicionado, en parte, por el resultado de la citología precedente. Cuando la citología previa es ASC-US o LIEBG el riesgo de diagnosticar una lesión de alto grado o NIC2-3 en los 5 años siguientes es bajo. Sin embargo, este riesgo es sustancialmente mayor si la citología previa es ASC-H o LIEAG. Por ello, la actitud ante un diagnóstico histológico de NIC1 dependerá del resultado de la citología previa.(13)

Estas mujeres presentan un riesgo de tener una lesión de cérvix de alto grado NIC2-3 subyacente o desarrollar una lesión de alto grado en los 6-24 meses posteriores similar tanto si la colposcopia-biopsia confirma NIC1 como si la biopsia es negativa. Este riesgo oscila entre el 4-13% y no se han descrito carcinomas invasores en esta población. Concretamente estas pacientes presentan un riesgo de NIC3 positivo del 3,8% en el seguimiento a 5 años.(13)

El Consenso realizado por la Federación Centroamericana de Obstetricia y Ginecología (FECASOG), en su revisión sistemática en el 2016 para NIC1 recomienda:(12)

- En mujeres entre los 21 a 24 años con diagnóstico de NIC1 e historia de ASCUS o LIEBG, repetir la citología en intervalo de 12 meses. Colposcopia si en la citología a los 12 meses se encuentran células atípicas, si no se puede excluir ASC-H, LIEAG, células glandulares atípicas o cáncer, así como si se documentase ASCUS o una lesión mayor a los 24 meses, si la citología resulta negativa en dos ocasiones consecutivas, se prosigue el tamizaje rutinario.
- En mujeres  $\geq 25$  años con NIC 1 e historia de ASC-US o LSIL, realizar el cotest a los 12 meses. Si VPH y citología son negativos a los 12 meses y la paciente es  $< 30$  años se recomienda citología, si es  $> 30$  años se recomienda co-test; ambas pruebas deben realizarse a los 3 años. Si alguna de las pruebas tiene resultados alterados, se recomienda hacer colposcopia. Si a los 3 años todas las pruebas son negativas, se prosigue con tamizaje rutinario.
- En mujeres  $\geq 25$  años con NIC1 persistente durante al menos 2 años e historia de ASC-US o LIEBG, realizar el procedimiento diagnóstico escisional si la colposcopia no es satisfactoria, si la muestra endocervical presenta NIC2 o NIC3, o si la paciente recibió tratamiento anteriormente. No se recomienda legrado endocervical en mujeres embarazadas.
- Se recomienda en mujeres entre 21-24 años con NIC1 e historia de ASC-H o HSIL, observar durante 24 meses utilizando tanto colposcopia como citología en intervalos de 6 meses, bajo la condición de que la colposcopia sea satisfactoria y la evaluación endocervical sea negativa o NIC1. Se recomienda realizar una biopsia si durante el proceso de seguimiento se documenta una lesión colposcópica de alto grado o persiste la citología con HSIL durante un año. Si se reportan dos citologías negativas o no se evidencia una lesión colposcópica de alto grado, se recomienda continuar con el tamizaje rutinario.
- Se recomienda en mujeres entre 21-24 años con NIC1 e historia de ASC-H o HSIL, realizar un procedimiento diagnóstico escisional si: la colposcopia es no satisfactoria, se identifica NIC2 o NIC3 en la muestra endocervical, o si persiste HSIL durante 24 meses sin que se identifique NIC2 o NIC3 o una lesión de mayor grado.
- En mujeres  $\geq 25$  años con NIC1 e historia de ASC-H o LIEAG con una colposcopia satisfactoria y la evaluación endocervical negativa o NIC1, realizar test de ADN del VPH y citología (co-test) a los 12 y 24 meses. Si VPH y citología son negativos a los 12 y 24 meses y la paciente es menor de 30 años se recomienda seguimiento con citología; si es mayor de 30 años se recomienda

co-test; ambas pruebas se deben realizar a los 3 años. Si a los 12 o 24 meses la VPH es positiva o la citología es anormal (diferente a LIEAG), se recomienda realizar colposcopia. Si se reporta LIEAG en la citología a los 12 o 24 meses, se recomienda un procedimiento diagnóstico escisional.

- En mujeres  $\geq 25$  años con NIC1 e historia de ASC-H o LIEAG con una colposcopia satisfactoria y la evaluación endocervical negativa o NIC1, realizar un procedimiento diagnóstico escisional si la paciente no está embarazada.
- En mujeres entre 21 y 24 años y  $\geq 25$  años con NIC1 en la muestra endocervical posterior a un diagnóstico de ASC-US o LIEBG y sin detección de NIC2 o una lesión de mayor grado en la biopsia por colposcopia, seguir con el manejo recomendado para un NIC1 y repetición de la muestra endocervical en 12 meses.
- Se recomienda en mujeres con NIC1 en la muestra endocervical y ASC-H, LIEBG o adenocarcinoma glandular (ACG) en la citología, o NIC2 o una lesión de mayor grado en la biopsia por colposcopia; seguir con el manejo específico para cada alteración.

## **CONDUCTA CLÍNICA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NIC2**

- Un NIC2 puede resultar de la infección con genotipos de VPH carcinogénicos y no carcinogénicos, y por lo tanto representa un grupo de diagnóstico heterogéneo: premalignos y no premalignos(12). Aunque la tasa de regresión de NIC2 parece ser  $> 50\%$ , NIC2 conlleva un riesgo sustancial de progresión a NIC3 o CCU. Por lo tanto, se considera a NIC2 el umbral para indicar tratamiento. Sin embargo, dado que la tasa de regresión parece ser mayor en mujeres jóvenes, mujeres con lesiones pequeñas y mujeres VPH negativas; se puede considerar no dar tratamiento inmediato en mujeres  $< 25$  años, mujeres con lesiones pequeñas y VPH negativos, pero se considera necesario dar seguimiento. (12)
- Se recomienda en mujeres entre 21-24 años con diagnóstico histológico de NIC 2, observar durante 12 meses con colposcopia y citología en intervalos de 6 meses, si es posible el seguimiento, la colposcopia es satisfactoria, la zona de transformación y la lesión son totalmente visibles (lesión no extensa  $<50\%$  del cérvix) con legrado endocervical negativo. Se recomienda después de dos resultados negativos consecutivos en la citología, realizar el test de VPH un año después. Si el test es negativo repetir esta prueba en tres años.(12)

- En mujeres entre 21 a 24 años con diagnóstico histológico de NIC2, repetir la biopsia de cérvix si la apariencia de la lesión por colposcopia empeora o si persiste durante un año la lesión de alto grado o la citología con LIEAG. Si la biopsia reporta NIC 2 o una lesión de mayor grado, se recomienda realizar tratamiento escisional.
- Se recomienda en mujeres entre 21-24 años con diagnóstico histológico de NIC2, NIC3 o NIC 2-3, brindar tratamiento si: a) la colposcopia no es satisfactoria , b) se especifica NIC 3 o c) se documenta NIC 2 o NIC 2-3 durante 24 meses en forma persistente.
- Se recomienda en mujeres entre 21-24 años con diagnóstico histológico de NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3, brindar tratamiento si: a) la colposcopia no es satisfactoria , b) se especifica NIC 3 o c) se documenta NIC 2 o NIC 2-3 durante 24 meses en forma persistente.
- Se recomienda en mujeres entre 21-24 años con diagnóstico histológico de NIC2 o NIC3, brindar tratamiento u observación durante un año con citología y colposcopia en intervalos de 6 meses, bajo la condición que la colposcopia sea satisfactoria.
- Se recomienda en mujeres  $\geq 25$  años con diagnóstico de NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3, realizar tratamiento con escisión o ablación si la colposcopia es satisfactoria.
- Se recomienda en mujeres  $\geq 25$  años con diagnóstico de NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3, realizar el procedimiento diagnóstico escisional si: la colposcopia no es satisfactoria, v muestra endocervical con NIC2, NIC3, NIC2-3 o NIC no clasificado, o si se documenta en forma recurrente NIC2, NIC3, o NIC2-3.
- No se recomienda la histerectomía como terapia inicial de NIC2, NIC3, o NIC2-3.
- Se recomienda en mujeres que recibieron tratamiento por NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3, realizar el seguimiento con co-test a los 12 y 24 meses. Si alguna de las pruebas está alterada, se recomienda realizar colposcopia con muestra endocervical. Si el co-test es negativo a los 12 y 24 meses, se recomienda repetir la prueba en 3 años. Si a los 3 años la prueba es negativa, se recomienda proseguir con tamizaje rutinario por lo menos durante 20 años aun cuando la paciente sobrepase los 65 años de edad.
- Se acepta la histerectomía o repetir el procedimiento diagnóstico escisional en aquellas mujeres con diagnóstico histológico recurrente o persistente de NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3.(12)

- Se recomienda en mujeres con NIC2, NIC3 o NIC 2-3 identificado en los márgenes de un procedimiento diagnóstico escisional o en una muestra endocervical obtenida inmediatamente después del procedimiento, revalorar a los 4-6 meses posteriores al tratamiento con citología con muestra endocervical.
- Se recomienda en mujeres con NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3 identificado en los márgenes de un procedimiento diagnóstico escisional o en una muestra endocervical obtenida inmediatamente después del procedimiento, repetir el procedimiento diagnóstico escisional. Si no es factible repetir dicho procedimiento, se recomienda la histerectomía.

### **CONDUCTA CLÍNICA ANTE DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NIC3 (RECOMENDACIONES BASADA EN EVIDENCIA DE FEDERACION CENTROAMERICANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA. (FECASOG)(12)**

- Se recomienda en mujeres embarazadas con NIC2, NIC3 o NIC 2-3 y en ausencia de enfermedad invasiva o embarazo avanzado, realizar colposcopías y citologías adicionales en intervalos frecuentes no menores a 12 semanas. (Recomendación fuerte a favor)
- Se recomienda en mujeres embarazadas con NIC 2, NIC 3 o NIC 2-3 y en ausencia de enfermedad invasiva o embarazo avanzado, repetir la biopsia solo si empeora la apariencia de la lesión o la citología sugiere cáncer (invasivo). Se acepta realizar un procedimiento diagnóstico escisional solo si se sospecha invasión. (Recomendación fuerte a favor)
- NO se recomienda realizar la citología y colposcopía antes de las 6 semanas postparto. Se acepta en mujeres embarazadas con NI 2, NIC3 o NIC 2-3 y en ausencia de enfermedad invasiva o embarazo avanzado, posponer la revaloración hasta las 6 semanas postparto. (Recomendación fuerte)

### **CONDUCTA CLÍNICA ANTE EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE CÁNCER IN SITU. (CIS)(12)(14)(15)**

Se recomienda en mujeres con adenocarcinoma in situ (AIS), realizar histerectomía si la paciente no desea conservar la fertilidad o se documentó histológicamente adenocarcinoma in situ (AIS) en un espécimen de un procedimiento diagnóstico escisional. (Recomendación fuerte a favor)

Se recomienda en mujeres con AIS y que desean conservar su fertilidad, realizar el manejo conservador. (Recomendación fuerte)

Se recomienda en mujeres con AIS y en las cuales se decidió manejo conservador y los márgenes del espécimen no están involucrados o la muestra endocervical en el momento de la escisión presenta NIC o AIS, repetir la escisión para aumentar la probabilidad de una escisión completa. Se recomienda revalorar a los 6 meses utilizando tanto co-test como colposcopia con muestra endocervical.

Aproximadamente el 15% (rango: 5-25%) de las mujeres tratadas se diagnostican nuevamente de una lesión intraepitelial post-tratamiento en los siguientes 2 años.(13) De forma arbitraria se designa lesión persistente a la lesión incompletamente escindida o tratada que se detecta en los controles del primer año. Se denomina lesión recurrente a la que se diagnostica en el seguimiento posterior al año. Debido al riesgo relativamente elevado de persistencia/recurrencia, todos los protocolos de prevención secundaria del cáncer de cérvix incluyen estrategias de seguimiento post-tratamiento que permitan la identificación y re-tratamiento de dichas lesiones. Además, el riesgo de cáncer cervical entre las mujeres tratadas de CIN es entre 3 y 12 veces mayor que el de la población general durante los siguientes 10-20 años.(13)

## **CONSIDERACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX (NIC):**

Las lesiones intraepiteliales son lesiones asintomáticas y su tratamiento está justificado para evitar la evolución a cáncer. La elección del método y va a depender de su eficacia en la prevención del cáncer basándose en la destrucción lo más completa posible del epitelio lesionado, conservando un máximo de epitelio y estroma sano para preservar la función del cuello para la fecundación mantenimiento del embarazo y el parto en las mujeres nulíparas. Los tratamientos pueden ser de dos tipos:

- Destructivos, que producen una destrucción física de la lesión
- Escisionales con los que se obtiene su extirpación completa.

A pesar de que existe un número limitado de estudios que comparen las diferentes modalidades de tratamiento, los resultados muestran que los métodos destructivos y los escisionales ofrecen una eficacia similar en el tratamiento de la NIC. En una revisión de 29 estudios, siguiendo la metodología Cochrane, se han comparado 7 tipos de tratamiento, no existiendo diferencias significativas en cuanto al resultado de la eficacia del tratamiento. No existe ninguna técnica superior para el tratamiento de la NIC en términos de tratamientos insuficientes o una mayor morbilidad.(16)

Independientemente de la técnica usada, el objetivo del tratamiento es el de eliminar de forma completa la zona de transformación. En general se acepta que para obtener tasas óptimas de erradicación se debe alcanzar una profundidad en torno a 6- 8mm.

**Tratamientos destructivos:** El principal inconveniente es que no se obtiene material para estudio histológico.

Los tratamientos destructivos utilizados actualmente son la crioterapia, la electrofulguración, y el láser. Siendo los dos primeros los más utilizados. Los métodos destructivos y escisionales presentan una eficacia terapéutica comparable, alrededor del 90% con los adecuados criterios de selección. Los criterios de selección de pacientes son:

- Zona de transformación tipo I
- Concordancia cito-colpo-histológica
- Ausencia de sospecha de patología glandular y/o invasora
- Posibilidad de seguimiento

Los mismos No deben ser indicados en recurrencias post tratamientos del cáncer in situ

**Tratamientos escisionales** La principal ventaja de los tratamientos escisionales es la posibilidad de estudio histológico, que permitirá descartar la presencia de un cáncer oculto y por otra parte estudiar los márgenes de resección de la pieza. Entre los tratamientos escisionales se encuentran: Conización con bisturí frío, Láser o asa diatérmica e Histerectomía.

## **CRIOTERAPIA:**

La crioterapia, que emplea temperaturas sumamente bajas para congelar y destruir el tejido anormal, se usó por primera vez para destruir la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en 1967. La crioterapia fue objeto de mayor acogida por ser una opción terapéutica de bajo costo y fácil de realizar en muchos países en los años setenta y ochenta, aunque su uso ha disminuido en cierta medida por la introducción de tecnologías más nuevas como el procedimiento de escisión electroquirúrgica por asa (LEEP) y la ablación con láser. Sin embargo, la crioterapia, comparada con el LEEP y el tratamiento con láser, tiene varias ventajas que la convierten en una opción terapéutica aceptable y apropiada, en particular en entornos de escasos recursos. (17)

La crioterapia es un procedimiento relativamente sencillo, fácil de aprender, de bajo costo en comparación con métodos como la biopsia de cono y la histerectomía, y no requiere electricidad; todas estas pueden ser consideraciones importantes en regiones



de recursos escasos, donde el personal, los suministros y la infraestructura suelen estar gravemente limitados. Además, estudios y pruebas anecdóticas han demostrado sistemáticamente una eficacia satisfactoria con pocas complicaciones o efectos colaterales graves.(17)

### **EFICACIA DE LA CRIOTERAPIA:**

En los 32 estudios examinados respecto a la eficacia, la crioterapia produjo una tasa de curación general de 89,5% (dato estadístico resumido). Los datos indican que, en términos generales, la crioterapia es tan eficaz como otros métodos de tratamiento ambulatorio. En general, la crioterapia produjo tasas de curación mayores respecto a las lesiones menos graves (NIC1 y NIC2). Las lesiones más graves (NIC3), especialmente las lesiones más grandes que se extendían en el conducto endocervical, tienen tasas de curación inferiores con crioterapia. Para el tratamiento de lesiones extensas (que cubren el 75% o más del cuello uterino) o lesiones complicadas por la afección del conducto endocervical, es posible que otro método sea más apropiado. Los datos que evalúan la repercusión de la edad y paridad de las mujeres en las tasas de curación no son concluyentes.

En base a los estudios revisados por la Alianza para la Prevención de Cáncer de Cérvix en relación a la eficacia de la crioterapia se resume o siguiente:(17)

- Las tasas de curación después de un tratamiento generalmente se sitúan entre 86% y 95%.
- Las tasas de curación son típicamente inferiores en pacientes que tienen lesiones más graves (NIC 3 o lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto [HSIL]) o lesiones que cubren el 75% o más del cuello uterino.
- La crioterapia, en general, es menos eficaz en las lesiones que se extienden en el conducto endocervical.
- Los estudios revelan una diferencia mínima entre las tasas de curación cuando se usan congelaciones únicas o dobles.
- En general, la crioterapia tiene tasas de curación equivalentes a las de otros tratamientos; no obstante, para tratar la NIC3 o lesiones que cubren 75% o más del cuello uterino, esta generalmente es menos eficaz que la ablación con láser.
- La mayoría de los fracasos del tratamiento se pueden detectar un año más tarde.
- Las tasas de curación indican que aproximadamente el 10% de mujeres tratadas presentarán una lesión persistente en los exámenes de seguimiento del primer año.(17)

Ocho de trece estudios revisados por la Alianza para la Prevención del Cáncer de Cervix (ACCP), que siguieron a las pacientes durante un año revelaron que entre el

50% y 80% de los fracasos se detectaron en el primer año, entre el 75% y 95% de los fracasos se detectaron en los dos primeros años. La mayoría de los estudios de esta revisión determinaron visualmente (usando colposcopia) o histológicamente si la lesión había afectado al conducto endocervical; por lo general, el seguimiento de las pacientes se hizo con estudio citológico convencional o colposcopia tres meses después del tratamiento, y luego a intervalos de tres a seis meses. El estudio histológico se utilizó generalmente cuando estaba indicado por un estudio citológico anormal o el examen colposcópico. La mayoría de los estudios continuaron el seguimiento de las mujeres mediante por lo menos cuatro o cinco exámenes después del tratamiento.

Los resultados de los siete ensayos controlados aleatorizados (ECA) indican que las tasas de curación después de una aplicación de crioterapia son de aproximadamente 90%. Las tasas de curación disminuyen en general con grados mayores de NIC. Los ECA ofrecen comparaciones entre la crioterapia y la ablación con láser. La eficacia de la crioterapia parece equivalente al tratamiento con ablación con láser, excepto cuando se tratan las lesiones más graves. Según se comprobó, las tasas de curación de la crioterapia por grado de NIC fueron relativamente uniformes en los siete ECA, y oscilaron entre 86,0 y 94,6% respecto a todos los grados, entre 90,9 y 100,0% respecto a las lesiones NIC de grado 1, entre 75,0 y 95,9% respecto a las lesiones NIC de grado 2 y entre 71,0 y 91,7% respecto a las lesiones NIC3.

La bibliografía indica que muchos factores aparte del grado de la lesión pueden influir en la eficacia de la crioterapia. Se ha señalado que las lesiones más grandes y las que se extienden en el conducto endocervical son más difíciles de tratar con éxito mediante la crioterapia. De igual manera, algunos estudios han examinado las variaciones de las técnicas de tratamiento que se cree producen tasas de curación mayores. Las características de las pacientes como la edad o la paridad pueden hacer que una mujer sea mejor candidata para que la crioterapia tenga éxito.

### **SEGURIDAD DE LA CRIOTERAPIA:**

La crioterapia ofrece a las mujeres una opción segura de tratamiento para lesiones cervicouterinas precancerosas en un entorno ambulatorio. En los 38 artículos examinados por la ACCP respecto a la seguridad, consta que rara vez ocurrieron complicaciones severas como hemorragia, enfermedad pelviana inflamatoria (EPI) o problemas de otro tipo después de la crioterapia. Proporcionar orientación eficaz a las mujeres acerca de los signos de alerta de las complicaciones ayudará a informarles acerca de cuándo deben solicitar atención médica adicional si surgen problemas después del tratamiento. La hemorragia después de la crioterapia es un problema poco probable y ocurre menos a menudo que después de tratamiento con ablación con láser o LEEP.(17)

La enfermedad pelviana inflamatoria (EPI), si no se trata, puede causar dolor crónico, esterilidad e incluso la muerte. Se ha planteado la inquietud de que existe un mayor riesgo de EPI después de la crioterapia, probablemente como resultado de una infección cervicouterina presente en el momento del tratamiento que asciende a la parte alta del aparato genital. En lugares donde a las mujeres se les puede dificultar el regreso para el seguimiento después de la crioterapia, la resolución de cuestiones relativas al riesgo de EPI es vital. Sin embargo, las diferencias de los criterios clínicos usados para el diagnóstico de EPI limitan la capacidad de los investigadores de sacar conclusiones acerca de tales riesgos. Aunque el diagnóstico definitivo de EPI requiere un examen laparoscópico varios estudios de esta revisión diagnosticaron dicha enfermedad basándose en los síntomas de las pacientes o en indicadores como sensibilidad anormal y otros criterios establecidos. La EPI confirmada que ocurre en el mes siguiente al tratamiento se considera como una complicación probablemente asociada con la crioterapia. Menos del 1% de las mujeres contraen EPI relacionada con el tratamiento con crioterapia.(17)

La frecuencia con la que se citan en la bibliografía las infecciones del cuello uterino relacionadas con la crioterapia es relativamente baja. (<3%) Muchas veces se debe a infecciones que padece la paciente antes del procedimiento, la mayoría responden bien a limpieza antiséptica y a uso de antibióticos.

El dolor y los cólicos leves son efectos colaterales comunes del tratamiento con crioterapia, sin embargo si estos son intensos pueden indicar un problema más serio como una enfermedad inflamatoria pélvica o una obstrucción del cérvix uterino por un tapón necrótico y deben ser evaluadas.(17)

### **SECUELAS A LARGO PLAZO.**

Según los estudios examinados, la crioterapia no parece ser un factor importante que contribuya a la aparición de estenosis cervicouterina después del tratamiento. En la bibliografía tampoco se documentan otras secuelas a largo plazo, como efectos negativos en la fecundidad futura ni en los resultados del embarazo.

**Aceptabilidad.** La crioterapia está asociada con varios efectos colaterales. En los 45 artículos examinados respecto a la aceptabilidad, el flujo vaginal (que duró entre 2 y 4 semanas, aproximadamente, después del procedimiento) fue el efecto colateral que se notificó con más frecuencia. Otros efectos colaterales incluían sofoco, debilidad durante el tratamiento o inmediatamente después de este, malestar (dolor o cólico) durante el tratamiento o inmediatamente después de este y manchado o hemorragia leve después del procedimiento.

El flujo es un efecto colateral común de la crioterapia. Por lo general, la bibliografía describe el flujo con términos como “acuoso”, “mucoide”, “abundante” o “profuso”. Suele ser más profuso durante la primera semana después del tratamiento con un promedio de 2 a 4 semanas de duración, algunas veces maloliente.(17)

## **ESCISIÓN ELECTROQUIRÚRGICA CON ASA DE LEEP:**

La electrocirugía consiste en emplear corriente eléctrica de radiofrecuencia para cortar tejidos o lograr la hemostasia. Quien realiza la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) debe recordar que la electricidad se descarga en el suelo a través de la vía que opone la menor resistencia. La energía eléctrica empleada en electrocirugía se transforma en calor y en energía lumínica. El calor generado por el arco eléctrico de alto voltaje formado entre el electrodo y el tejido permite al médico cortar tejido por vaporización (a 100°C) o coagularlo por deshidratación (por encima de 100°C). Los electrodos cortantes son asas de acero inoxidable o alambre de tungsteno muy fino (0,2 mm) que permiten cortar en diferentes anchos.(26)

### **CRITERIOS PARA EL MANEJO CON LEEP:**

1. Que haya NIC confirmada por biopsia cervical, si es posible.
2. Si la lesión afecta al conducto cervical, debe verse su límite distal o craneal; la máxima extensión (distal) no será superior a 1 cm
3. Que no se evidencie cáncer invasor ni displasia glandular
4. Que no se evidencie enfermedad pélvica inflamatoria (EPI), cervicitis, tricomoniasis vaginal, vaginosis bacteriana, úlcera anogenital ni trastorno hemorrágico
5. Que hayan transcurrido al menos tres meses desde el último parto de la paciente
6. Que las mujeres hipertensas estén bien controladas.
7. La mujer debe dar el consentimiento escrito para recibir el tratamiento, después de que se le haya informado detalladamente sobre cómo se realizará y las probabilidades de su eficacia, los efectos adversos, las complicaciones, las secuelas a largo plazo y las posibles alternativas para abordar su problema.

### **CONIZACION:**

Consisten en la extirpación completa de la lesión e incluye la zona de transformación. Permite el estudio histológico de la pieza y confirmar la extirpación completa de la lesión. Existen variantes técnicas a la hora de realizar una conización:

**LA CONIZACIÓN CON ASA DE DIATERMIA** fue introducida por Cartier (1984), para la práctica de biopsias con fines diagnósticos. Después Prendiville (1989), popularizó la técnica con finalidad terapéutica al introducir asas de mayor tamaño que permiten la exéresis de toda la zona de transformación. Mientras que en Europa la técnica se conoce con el término LLETZ por las siglas en inglés (Large Loop Excision of the transformation Zone), en EEUU se emplean las siglas LEEP (Loop Electrical Excision Procedure).

La técnica consiste en la exéresis de una parte de cérvix en forma de cono e incluye toda la zona de transformación para diagnóstico histológico exacto y resolver los posibles errores de las micro biopsias, en casos de Lesiones de alto grado, Cáncer micro invasivo o lesiones endocervicales. Se debe intentar extirpar la lesión en un solo fragmento, evitando así errores en la interpretación de resultados. Según la localización de la unión escamo columnar (zona de transformación) el cono debe ser ancho y cortos en jóvenes pre menopáusicos y largos y estrecho en menopáusicas con la unión escamo columnarendocervical. Las tasas de complicaciones son comparables a las de la crioterapia o tratamiento con láser e incluyen sangrado, eliminación incompleta de la lesión y la estenosis cervical.

Actualmente, desde los noventa, del asa diatérmica ha desplazado totalmente la conización con bisturí y la histerectomía, hasta entonces las técnicas de elección en el tratamiento de las Neoplasias Intraepiteliales. Se complementa con legrado de endocérnix restante y de cavidad uterina. Nos puede servir como tratamiento del proceso, en casos de lesiones de alto grado y cáncer microinvasor menor de 3 mm de profundidad, sin invasión vascular linfática, si el patrón del estroma no es confluyente y cuando los bordes quirúrgicos están libres, en mujeres jóvenes sin hijos.

La conización se considera el tratamiento definitivo de las diferentes modalidades de NIC, siempre y cuando los límites exactos de la lesión sean definidos por colposcopia o cuando el espécimen histológico muestra márgenes completamente libres de lesión durante el examen cuidadoso del cono. Es crucial el número de cortes que se examinen durante el estudio histológico. El error diagnóstico aumenta en un 22 % si solo se examina 15 cortes, y las dimensiones del cono deben ser como mínimo la base 1 cm y la altura 1,5 – 2 cm. El número de cortes como el tamaño del cono son factores determinantes en la persistencia o recidiva de la NIC.(1)

Es un método que ofrece las ventajas de la conización con los de la destrucción local. El electrodo consiste en un asa grande de alambre fino conectado a un generador eléctrico que permite una escisión profunda de la zona de transformación con el mínimo daño tisular. Entre sus ventajas está la obtención de material para estudio; se puede hacer de manera ambulatoria y bajo anestesia local; es económica y tiene una

alta tasa de curación; conlleva un bajo riesgo de afectar la función reproductora. La aceptación del procedimiento por parte de la paciente es alta.

. En una revisión sistemática de 23 ensayos aleatorizados que comparó los tres métodos de conización (con bisturí frío, láser y LEEP) no se han encontrado diferencias significativas en las tasas de hemorragia o de recurrencia. No hay diferencia significativa en la erradicación de la enfermedad, excepto entre la ablación por láser y la escisión con asa. La escisión con asa grande pareció proporcionar las muestras más confiables para estudio histológico.(11)

**Conización con láser:** Consiste en la extirpación del cono cervical con un haz de láser de CO2 bajo control colposcópico. Tiene pocas complicaciones, se hace de manera ambulatoria con anestesia local y preserva la integridad reproductora. Requiere mayor tiempo quirúrgico y produce daño térmico.

**Conización con bisturí frío:** ha sido inicialmente la única técnica que conservaba el útero. Requiere anestesia general, tiene un elevado costo sanitario y mayor riesgo de complicaciones. Se sigue utilizando en ciertas circunstancias: pacientes postmenopáusicas cuando la porción vaginal del cuello uterino es demasiado estrecha e impide la realización de conización con asa de diatermia, o cuando los resultados de la citología indican adenocarcinoma in situ. La conización con bisturí se prefiere en los casos en que el estado de los márgenes es crítico, tales como lesiones glandulares y sospecha de microinvasión.

### **INDICACIONES PARA LA CONIZACIÓN:**

- Lesiones pre malignas de alto grado (NIC II, NIC III)
- La lesión se extiende en el conducto endocervical, de modo que no puede llevarse a cabo una evaluación colposcópica de su extensión.
- La UEC no se visualiza por completo.
- Hallazgos de microcarcinoma en una biopsia.
- Legrado endocervical positivo.
- En CACU in Situ.
- En pacientes que desean conservar el útero
- Disociación Citocolposcópica.
- NIC I Persistente
- Persistencia de lesiones de Bajo o Alto grado posterior a una conización.

## TÉCNICA

- Que la paciente cumpla con los criterios de admisibilidad.
- En casos de (EPI), cervicitis, tricomoniasis vaginal, vaginosis bacteriana o úlcera anogenital, es aconsejable retrasar la LEEP hasta haber tratado y resuelto la afección.
- En pacientes Perimenopausicas con atrofia severa por hipostrogenismo es aconsejable retrasar el procedimiento y dar terapia tópica con estrógenos en 2 – 3 semanas.
- Confirmación diagnóstica del NIC.
- El instrumental para la LEEP se colocará en un carrito o bandeja.
- Se aplica Lugol (test de Schiller) para delimitar los márgenes de la lesión antes de comenzar el tratamiento.
- Se coloca un espéculo metálico aislado con condón de látex para prevenir el choque eléctrico de la paciente si el electrodo activo toca accidentalmente el espéculo y proteger de esta forma las paredes vaginales.
- Disponer de un sistema de extracción de humos de alto flujo y con filtro para las partículas de humo y los olores.
- La anestesia local alcanza su efecto a los 30 segundos de la aplicación de un total de hasta 5 ml de xilocaína al 1% a las 3, 6, 9 y 12 en sentido horario en la periferia del estroma cervical con una profundidad de 1 a 2 mm, usando una jeringa de 5 ml y una aguja de calibre 25 a 27.
- Para reducir la hemorragia durante el procedimiento suele añadirse un vasoconstrictor, como la vasopresina (no más de una unidad), al anestésico local que se inyecta. Para la anestesia local también puede usarse xilocaína con adrenalina al 2% en vez de pitresina, aunque puede causar palpitaciones y temblores de la pierna antes de la intervención.
- Si se prevé una escisión en dos capas (cono de LEEP), el anestésico local se inyecta también en el conducto cervical anterior y posterior.
- Hay que emplear un asa más ancha que la lesión y la zona de transformación que deban extirparse. El asa tiene que tener un mínimo de 5 mm de altura
- Para conseguir la forma y profundidad ideales del corte, conviene mantener el mango del electrodo perpendicular a la superficie del exocérvix, es decir, el travesaño paralelo al exocérvix.
- Se selecciona la potencia apropiada para el modo de corte mixto, y se prende el sistema de extracción de humos.
- Cuando está a punto de comenzar la incisión con el asa, antes de tocar la superficie cervicouterina, el operador activa la corriente mediante un pedal o accionando con el dedo el interruptor del mango del electrodo.

- El asa se introduce en el tejido 5mm por fuera del límite exterior de la lesión. Es importante no empujar el electrodo, sino dejar que vaya cortando; el operador sencillamente decide la dirección.
- El asa va penetrando gradualmente en el cuello uterino hasta que el travesaño está casi en contacto con la superficie epitelial. Luego se guía el asa de forma paralela a la superficie (horizontal o verticalmente, según la dirección de corte) Entonces se retira lentamente el asa, manteniéndola perpendicular a la superficie.
- En cuanto el asa sale del tejido, se apaga la corriente. No importa si la escisión se hace de derecha a izquierda o viceversa. También es aceptable pasar el asa de atrás hacia adelante. En cambio, no es aceptable pasarla de delante hacia atrás, pues la hemorragia o el propio tejido extirpado pueden quedar colgando y ocultar el campo visual. hasta alcanzar con exactitud la parte exterior del borde opuesto de la lesión.
- Una vez que se ha extirpado el tejido y colocado en formalina, en el generador electro quirúrgico se selecciona la potencia apropiada para el modo de fulguración.
- Se fulgura la superficie de la herida quirúrgica con un electrodo de bola de 3 o de 5 mm, en modo de coagulación. También hay que fulgurar los bordes de la herida quirúrgica para preservar la unión escamoso-cilíndrica en el exocérvis visible.
- Finalmente es conveniente colocar un taponamiento vaginal a la paciente .indicando que debe retirárselo en un tiempo no menor de 12 a 24hrs.

## **FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD O FRACASO DEL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIA DE CERVIX (NIC):**

### **1. Tamaño de la lesión:**

Aunque se observaron sistemáticamente diferencias de las tasas de curación por grado de la lesión, algunos investigadores han argumentado que el éxito del tratamiento se relaciona más directamente con el tamaño que con el grado de la lesión. La tasa de curación de mujeres con lesiones más pequeñas (<25% del ectocervix) fue de 95% comparada con la tasa de curación de 61% de mujeres con lesiones más grandes (>75% del ectocervix). (17)

En un estudio donde se analizaron la extensión lineal, la profundidad y la localización de 319 muestras se llegó a las siguientes conclusiones: Las profundidades medias de NIC1, 2 y 3 fueron 0,42 + / - 0,28, 0,93 + / - 0,71, y 1,35 + / - 1,15 mm, respectivamente. La extensión lineal media de NIC 1, 2 y 3 fueron 4,10 + / - 2,84, 5,84 + / - 4,13 y 7,60 + /



- 4,32 mm, respectivamente. Aunque la mayoría de las lesiones (87,2%) afectaban a la zona de transformación, el 9,7% fue mayor en el canal cervical y el 3,1% se encontró en el exocérnix. (11)

En otro estudio cuantitativo de 84 conos extirpado con láser también encontró una correlación altamente significativa entre la gravedad y el tamaño de la lesión para todos los grados de neoplasia intraepitelial cervical). Así pues, uno de los predictores más importantes de fracaso terapéutico es el tamaño de la lesión. Otro de los aspectos importantes es la profundidad de la afectación glandular.(11)

## **2. Afección del conducto cervical:**

Estudios han demostrado que la tasa de curación es mayor en mujeres con reporte de legrado endocervical negativo (LEC) al ser comparadas con los casos de LEC positivo.

La neoplasia intraepitelial cervical afecta las criptas glandulares en el 88% de los casos siendo la profundidad media de 1,24 mm y la máxima de 5,22 mm. La destrucción del tejido a una profundidad de 2,92 mm (media +1,96) conseguiría erradicar las criptas implicadas en el 95% de los casos, mientras que la destrucción a una profundidad de 3,80 mm, erradicaría el 99,7%.(11)

## **3. Técnica utilizada:**

Schantz y Thormann usaron congelación única de uno a tres minutos para tratar a 23 mujeres con NIC 1 y a 38 mujeres con NIC 2. Usaron una congelación doble de uno a tres minutos cada una separada por una descongelación de cuatro minutos para tratar a 35 mujeres con NIC 1 y 46 con NIC 2. Después de un promedio de 27 meses de seguimiento, la tasa de curación de la NIC 1 fue de 95,7% y de 97,1% en la congelación única frente a la congelación doble, respectivamente. La tasa de curación de la NIC 2 fue de 76,3% y de 91,3% en la congelación única frente a la congelación doble, respectivamente.(17)

## **4. Edad y paridad de las mujeres tratadas:**

Estudios revisados por la ACCP compararon la tasa de curación registradas por las mujeres divididas en menores y mayores de 30 años de edad. Estos estudios notificaron una tendencia hacia tasas de curación algo inferiores en las mujeres mayores de 30 años de edad. (17)

En estos estudios se encontraron pocos datos para ayudar a determinar si características como la paridad o el número de gestaciones influyen en el éxito de la crioterapia. Guijon et al. (1993) observaron que ni el número de embarazos ( $p=0,07$ ) ni el número de nacidos vivos ( $p=0,49$ ) se asociaban significativamente con fracasos del tratamiento con crioterapia o ablación con láser combinada. Kwikkel et

al. (1985) notificaron una tasa de curación algo mayor en 11 mujeres nulíparas (tasa de curación: 91%) frente a 39 mujeres múltíparas (tasa de curación: 85%). (17)

#### **5. Tasa de curación después del tratamiento:**

Varios estudios presentaron resultados relativos a mujeres en quienes falló el primer tratamiento con crioterapia para la NIC y que recibieron un segundo tratamiento con crioterapia. Las tasas de curación después del segundo tratamiento oscilaron entre 41,7% (Hemmingsson et al., 1981) y 100% (Anderson y Husth, 1992; Olatunbosum et al., 1992). La tasa de curación inferior observada por Hemmingsson et al. (1981) observaron se debió posiblemente al tipo de mujeres seleccionadas para el tratamiento.(17)

#### **6. Infección por el VIH y consideraciones de tratamiento:**

Las mujeres infectadas por el VIH tienden a registrar una prevalencia mayor de NIC que las mujeres negativas al VIH (Abercrombie y Korn, 1998). Además, las mujeres infectadas por el VIH tienden a presentar lesiones más grandes, displasia más avanzada y más lesiones vulvovaginales que las mujeres negativas al VIH.(17). Las displasias pueden ser persistentes, progresivas, recurrentes y difíciles de tratar en las mujeres con infección por el VIH. Dado que aparentemente la NIC reaparece con mayor frecuencia en las mujeres seropositivas al VIH, las tasas de curación a los 12 meses pueden ser inferiores que en las mujeres no infectadas por el VIH.(17)

### **CONTROL O SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO:**

El principal objetivo del seguimiento es el diagnóstico precoz de la enfermedad residual o recurrente y evitar el riesgo de progresión a una lesión invasora. Unapaciente tratada por una neoplasia Intraepitelial tiene un riesgo mayor de desarrollar un cáncer invasor que una mujer que no ha tenido dicha lesión. Diversos factores se han asociado a un mayor riesgo de persistencia o recurrencia lesional como son el tamaño de la lesión, afección de márgenes quirúrgicos, edad, estado inmunológico, persistencia de a lesión por VPH posterior al tratamiento.(2)(10)

La importancia del seguimiento tras el tratamiento por NIC de alto grado radica en el hecho de que estas pacientes tienen un riesgo elevado (entre el 5 y el 30%) de presentar persistencia (enfermedad residual) o de sufrir una recurrencia (enfermedad de novo) y, por lo tanto, de padecer cáncer invasivo (3). Se considera enfermedad residual aquella lesión que se pone de manifiesto en cualquiera de los controles realizados en el curso de los primeros doce meses tras el tratamiento y, enfermedad recidivante o recurrente la que se presenta después del primer año de seguimiento,

durante el cual se ha seguido un control sin detectarse enfermedad residual.(11)En un estudio de seguimiento a largo plazo, que incluyó a 1.696 mujeres tratadas por CIN, el 8,5% tuvo un nuevo episodio de CIN de alto grado. El 80% de las lesiones aparecieron en los dos primeros años y se consideró como persistencia, el restante 20% se consideró como recidiva. Hubo tres casos de carcinoma invasor.(11)

Mujeres tratadas por NIC de alto grado tienen una elevada incidencia de segundos tumores primarios y las que han padecido de cáncer in situ siempre tendrán el riesgo de enfermedad recidivante o de desarrollar otra neoplasia, es por ello esencial el seguimiento prolongado, diligente y continuo de las pacientes con NIC del alto grado, y deben ser seguidas muy cerca durante un período prudencial. El índice de recidiva post cono no es mayor que después de una histerectomía convencional, siempre que la conización sea realizada luego de una colposcopia que nos limite el tamaño y límites de la lesión. La recidiva del Cáncer in situ no depende de la extensión del mango vaginal resecado en la histerectomía. La eficacia terapéutica del cono disminuye en la medida en que aumenta el grado del NIC.(1)

**REGRESIÓN:** el resultado negativo ocurrido entre la fecha del diagnóstico inicial del LIEAG y el siguiente examen practicado.

**PERSISTENCIA:** Diagnostico de la enfermedad en los primeros 6 meses después del tratamiento. Se aconseja realizar el primer control en la misma unidad en la que se efectuó el tratamiento.

Si los márgenes de la pieza de conización estaban libres de lesión se realizará a los 6 meses pos tratamiento, pero si estaban afectados, se adelantará a los 3 meses. Se practicará una citología, una colposcopia y eventuales biopsias. Si la colposcopia no es valorable o los márgenes estaban afectados, se incluirá un estudio endocervical.

**RECURRENCIA:** (enfermedad “de novo”) es cuando habiendo transcurrido un año del tratamiento, durante el cual se ha seguido un estricto control sin detectarse enfermedad residual, aparece ésta nuevamente.

**PROGRESIÓN:** Cuando se observaba un agravamiento de la LIE registrada inicialmente, independiente del tiempo en el cual aparezca.

A pesar de que los tratamientos actuales para las neoplasias de cérvix presentan unos porcentajes de éxito superiores al 95%, es importante informar a la paciente de la necesidad de realizar controles posteriores. Las revisiones sistemáticas indican una tasa de recurrencia del 5-15% para las diferentes técnicas.

Según una revisión sistemática la tasa de fracasos está en el 5-15% para las diferentes modalidades de tratamiento (cono con bisturí, crioterapia, ablación por láser o

procedimiento electroquirúrgico con asa) sin diferencias significativas entre las distintas modalidades. Las tasas de fracaso de tratamiento son mayores en los dos primeros años tras el tratamiento.(13)

En un estudio de más de 37.000 pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial cervical las tasas acumulativas de NIC 2-3 en los 6 primeros años después del tratamiento fue de 14,0% (IC 95%, 13,8-14,1) para las mujeres tratadas por CIN 3, el 9,3% (IC 95%, 9,0-9,4) para pacientes tratadas por NIC 2, y el 5,6% (IC95%, 4,9-5,2) para pacientes tratadas por NIC1. Las tasas anuales de NIC 2-3 eran menos del 1% a los 6 años. En este mismo estudio la incidencia general de cáncer invasivo (por 100.000 mujeres-año) fue mayor en el grupo con NIC (37 cánceres invasivos, IC95%: 30,6-42,5) que en la cohorte de comparación (seis casos de cáncer, IC95%: 4,3-7,7).(11)La tasa de persistencia o recurrencia después de la conización independientemente de la modalidad terapéutica es del 3-10%. (13)

En el Consenso realizado por grupo de expertos en el 2016 para actualizar las Guías para el manejo de lesiones precursoras de cáncer de cérvix tomaron las siguientes consideraciones:

- Las pacientes tratadas de LIEAG/NIC presentan entre 5-10 veces más riesgo de cáncer que la población general. Dicho riesgo se mantiene durante los 20 años post-tratamiento.
- La afectación de los márgenes de resección es un factor asociado a persistencia lesional.
- La afectación del margen endocervical supone mayor riesgo de lesión residual que la afectación del margen exocervical. La afectación de 2 o 3 márgenes (exocervical, endocervical y profundo o lateral) presenta una elevada probabilidad de lesión residual.(13)
- La existencia de márgenes afectados no es sinónimo de NIC residual. Aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentan NIC en el seguimiento posterior.(13)
- Las mujeres con elevado riesgo de persistencia del VPH (mayores de 50 años con lesiones extensas y/o márgenes afectados o inmunosuprimidas) presentan un alto riesgo de recurrencia.(13)
- Existe en la actualidad evidencia concluyente de que la infección por alguno de los tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR), no es solo necesaria para el desarrollo de lesiones de alto grado, sino también para el desarrollo de las segundas lesiones tras el tratamiento.(13) Son numerosas

además las evidencias de que un tratamiento efectivo elimina tanto la lesión premaligna como el VPH-AR causante.(13) Por el contrario, en las mujeres que desarrollan lesión persistente/recurrente la infección por VPH-AR también persiste tras el tratamiento.(13) Por ello, en los últimos años, la prueba VPH-AR se ha introducido en los protocolos de control post-tratamiento, y actualmente se considera una prueba estándar.

- Una prueba VPH alto riesgo positiva a los 6 - 12 meses post tratamiento, permite identificar con una elevada sensibilidad las pacientes con fallo del tratamiento. Por el contrario una prueba VPH negativa supone un riesgo extremadamente bajo de persistencia o recurrencia (valor predictivo negativo próximo al 100%). La prueba VPH es más exacta que la citología en el seguimiento para predecir curación o persistencia/recurrencia lesional (sensibilidad mayor y especificidad discretamente menor).(13)
- La escisión total de la lesión consigue la negativización del VPH en aproximadamente el 70% de las pacientes demostrada en la determinación inmediata postconización o en el control de los 6 a 12 meses posteriores.(13)

En una revisión sistemática de 29 estudios (5.441 mujeres con NIC) no se encontraron diferencias significativas en la tasa de enfermedad residual.

- Ablación de laser con crioterapia, LEEP o conización por laser
- LEEP con conización por laser
- Conización de bisturí con conización por láser, LEEP
- La conización con bisturí fue asociada con una reducción no significativa de enfermedad residual en comparación con LEEP (3 estudios, 279 pacientes)
- El LEEP fue asociado con una reducción significativa en enfermedad residual en comparación con crioterapia (1 estudio, 329 pacientes).
- El LEEP fue asociado con una reducción significativa en enfermedad residual, pero un aumento en hemorragia secundaria en comparación con crioterapia (1 estudio, 400 pacientes).

### **Manejo de márgenes quirúrgicos:**

Los márgenes quirúrgicos comprometidos representan un factor predictor de recurrencia, especialmente el endocervical. Sin embargo, un elevado porcentaje de estas pacientes no desarrollaran recurrencia, por lo tanto es preferible el seguimiento

estricto cito-colposcópico y de estar disponible la realización del test molecular a los 6 o 12 meses. El adecuado seguimiento permitirá el diagnóstico oportuno de eventual persistencia o recurrencia. (15)

El Riesgo de recurrencia a 5 años post-tratamiento para NIC2+ oscila entre 5% y 16% y el riesgo de CCU en esta población se incrementa entre 2 a 5 veces por hasta 20 años, siendo relevante garantizar el seguimiento a largo plazo. El esquema de seguimiento recomendado es citocolposcópico cada 6 meses por dos años, y posterior seguimiento por 20 años según esquema habitual. La aplicación del co-test es preferible, aunque no disponible en todos los ámbitos.(15)

El uso test VPH (“test de cura”), con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) (95% y 99% respectivamente) que la citología y los márgenes quirúrgicos como predictores de recaída, permite estratificar a la población de acuerdo al riesgo de la recurrencia, siendo de elección su incorporación al seguimiento. El riesgo de CIN 2+ a 5 años reportado con 2 co-test pos-tratamiento es del 1%, dicha reducción del riesgo permitiría ampliar los intervalos de seguimiento.(15)

## **MEDIOS DE SEGUIMIENTO:**

Dentro de los medios para el seguimiento de las pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial, se encuentran la citología, la colposcopia y el test de detección de ADN del VPH.

- a. La citología: realizada en revisiones periódicas es el método diagnóstico más utilizado para el seguimiento de las pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial cervical. Sus ventajas son un bajo coste y que es, relativamente, fácil de realizar. Sin embargo, es una prueba poco sensible y para la detección de alteraciones significativas debe repetirse con frecuencia. En el contexto del seguimiento tras la conización, la sensibilidad y la especificidad de la citología es todavía menor que la observada en los programas de cribado (127).

En un estudio donde se valoró la detección de enfermedad residual tras tratamiento quirúrgico (LLETZ) por CIN de alto grado mediante citología, la sensibilidad fue del 28,3%. Este valor es mucho menor que el de citología en los programas de cribado y que limita, de manera importante, su precisión en la detección de enfermedad residual tras conización (128). Por otro lado, la citología es una prueba poco reproducible (83).

- b. La colposcopia: Es un examen difícil tras la conización debido al proceso de cicatrización que produce imágenes que simulan la infección por el VPH (paraqueratosis), o transformaciones atípicas de grado 2 inducidas

por el VPH. Además la estenosis cervical dificulta la visualización de la zona de transformación. La colposcopia en el seguimiento de las pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial cervical es una prueba que mejora la sensibilidad de la citología pero, a expensas de reducir la especificidad. En una revisión retrospectiva se vio como la colposcopia detectaba 8 casos adicionales por 74 cada 1.000 pacientes pero también daba lugar a 88 falsas alarmas de más (11)(129).

Dentro de las limitaciones de la colposcopia tenemos la variabilidad intraobservador e inter-observador. En un estudio diseñado para estudiar la variación intra-observador e inter-observador en la interpretación de imágenes colposcópicas, la concordancia intra-observador fue del 66,7% y llegan a la conclusión de que la variabilidad entre observadores en la interpretación de imágenes colposcópicas y selección de los sitios de biopsia se encuentra en el mismo rango que la variación del observador en otras pruebas subjetivas de diagnóstico tales como la citología o la histología (130).

- c. Detección del ADN del VPH Si bien, las distintas modalidades de tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical tienen el objetivo de eliminar la lesión, y no de tratar la infección por el VPH, actualmente se ha reunido evidencia que indica que el VPH de alto riesgo se negativiza tras la extirpación completa de la lesión, mientras que sigue presente si la lesión persiste o recidiva.
- d. La realización de las pruebas de detección de ADN del VPH de alto riesgo en el seguimiento de las pacientes tratadas con NIC es de gran utilidad para confirmar la presencia de posibles lesiones residuales o recurrentes. En el último consenso realizado por la sociedad Española de Gineco Obstetricia (SEGO), recomienda realizar el test de ADN en el sexto mes de seguimiento por su mayor sensibilidad en comparación con la citología. La sensibilidad de la citología y la detección del ADN del VPH utilizadas conjuntamente, es mayor que la de las dos pruebas por separado.(11)

Algunos autores han sugerido que la carga viral elevada antes del tratamiento puede ser predictiva de persistencia o recurrencia lesional ( $\geq 500$  URL,  $\geq 1000$  URL) [120], [115]

La afectación de los márgenes quirúrgicos especialmente el endocervical [122] se ha considerado un importante factor predictivo de fallo terapéutico. Si los márgenes son negativos, la probabilidad de enfermedad residual es del 2-31%, mientras que si están afectados la probabilidad es del 30-90%. [123]. Sin embargo la presencia de márgenes de resección afectados (escisión

incompleta), no es sinónimo de lesión residual, como se demuestra en la baja proporción de pacientes con márgenes afectados que presentan lesión residual en la histerectomía posterior.

Tanto el efecto térmico del tratamiento como la reacción inflamatoria del tejido se han apuntado como posibles causas de este fenómeno. Aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentará lesiones en el seguimiento y un 12% con márgenes negativos presentará lesión. Por tanto, la conducta que se propone para el seguimiento de márgenes afectados es el estudio con colposcopia con eventual biopsia y estudio endocervical en la primera visita de control. Por lo tanto el estado de los márgenes se debe tener en cuenta como factor de riesgo de persistencia pero por sí solo no justifica una reconización o histerectomía.

### **SEGUIMIENTO EN BASE A OBSERVACIÓN:(12)**

El seguimiento a base de observación según las últimas guías para el manejo de NIC, consideran evitar el tratamiento en muchos casos de LIEBG/ NIC1 y algunos casos de LIEAG/NIC2-3 con capacidad de regresión espontánea. Excepto en el caso de mujeres embarazadas, antes de ofrecer como opción la observación sin tratamiento deberán cumplirse las siguientes condiciones:

- Aceptación de la paciente
- Posibilidad de seguimiento
- Colposcopia valorable y zona de transformación visible
- Lesión no extensa (menos del 50% de la superficie cervical)
- No afectación endocervical ( citología con escobillado o LEC negativo)
- Ausencia de VPH tipo 16 o 18

La observación sin tratamiento supone realizar una estrecha monitorización de la paciente. Para ello se realizaran:

- Control citológico y colposcópico cada 6 meses durante dos años
- Repetición de la prueba de VPH al año
- Si la citología, coposcopia y prueba de VPH son negativa al año, se repetirá a los tres años y si son negativas se pasará al criado rutinario.
- Si hay persistencia por citología o colposcopia al cabo de un año. Se repetirá la biopsia.
- En casos de LIEAG o NIC2-3 persistente por más de dos años se aconseja realizar tratamiento.
  - La prueba de VPH se ha demostrado ser útil en el seguimiento sin tratamiento de las LIEBG/NIC1 ya que el pronóstico biológico está



- significativamente relacionado con la persistencia de la infección (necesaria para el desarrollo y mantenimiento de la neoplasia intraepitelial)(13).
- Los VPH tipo 16 y 18 muestran mayor tasa de persistencia y progresión neoplásica que el resto de tipos de VPH-AR.
  - Una prueba VPH negativa aumenta significativamente la probabilidad de ausencia de NIC en la pieza de exéresis en comparación con las pacientes con prueba VPH positiva. Estas pacientes podrían excluirse de una exéresis inmediata y considerarse seguimiento expectante.(13)

### **PREDICTORES DE LESIÓN RESIDUAL O RECURRENTE:**

El concepto de fallo terapéutico está íntimamente ligado a la capacidad de poner de manifiesto la lesión intraepitelial, residual o recurrente, durante el control postratamiento. Los protocolos de seguimiento aceptados incluyen la citología o la combinación de citología y colposcopia cada 4-6 meses hasta tener 3 valoraciones consecutivas negativas. Después se recomienda el seguimiento anual [124] .Sin embargo, la citología presenta una tasa de falsos negativos que limita su eficacia en el control de la curación [125]. Además, algún estudio sugiere que la citología pierde sensibilidad tras el tratamiento [126] .(18)

Algunos protocolos de seguimiento postratamiento no incluyen la colposcopia, alegando que añade pocas ventajas a la citología y supone una sobrecarga asistencial. No obstante, otros autores para aumentar la baja sensibilidad de la citología aconsejan asociarla siempre a la colposcopia[91] . Actualmente, las pruebas para la identificación de ADN-VPH de alto riesgo también se han incorporado al seguimiento de estas pacientes. La determinación del ADN-VPH, no antes de los 6 meses del tratamiento, muestra una excelente sensibilidad para la detección de lesión residual. Aunque la repetición de citologías aumenta la sensibilidad no llega a alcanzar los valores que ofrece la determinación de VPH. Sin embargo, la baja especificidad de dicho test frente a la citología apoya la necesidad de efectuar un seguimiento de estas pacientes con ambas pruebas [125, 126] .(8)

La determinación del ADN-VPH ofrece un VPN cercano al 100% en la mayoría de los trabajos. Si la citología y el test de VPH son negativos a partir de los 6 meses postratamiento el riesgo de persistencia de la lesión es prácticamente nulo. La recidiva, en caso de que se produzca, es probable que se deba a una nueva reinfección. La incorporación del test permite obviar la repetición innecesaria de citologías y retornar antes a las mujeres al programa de cribado. En estas pacientes se debe insistir en la necesidad de abandonar el hábito tabáquico por su conocido efecto en la persistencia de la infección por el VPH y el riesgo de progresión a cáncer [117]

Los metaanálisis publicados muestran de forma clara que hay un mayor riesgo de enfermedad residual, o recidiva, cuando hay afectación de los márgenes tras una conización realizada por el diagnóstico, en cualquier grado, de Neoplasia Intraepitelial de Cuello de útero (NIC). Aunque hay algún estudio que indica que el riesgo es menor en la alteración del margen exocervical, los resultados de metaanálisis confirman el riesgo para ambos márgenes. El seguimiento dependerá del tipo de lesión de base, de la edad y del tipo de resección. En el caso de un diagnóstico NIC 3 y afectación de los márgenes, las guías de práctica clínica recomiendan una nueva escisión y un seguimiento estrecho.

La afectación de los márgenes quirúrgicos especialmente el endocervical se ha considerado un importante factor predictivo de fallo terapéutico. Si los márgenes son negativos, la probabilidad de enfermedad residual es del 2-31%, mientras que si están afectados la probabilidad es del 30-90%. Sin embargo la presencia de márgenes de resección afectados (excisión incompleta), no es sinónimo de lesión residual, como se demuestra en la baja proporción de pacientes con márgenes afectados que presentan lesión residual en la histerectomía posterior. Tanto el efecto térmico del tratamiento como la reacción inflamatoria del tejido se han apuntado como posibles causas de este fenómeno. Aproximadamente un 60% de las pacientes con márgenes positivos no presentará lesiones en el seguimiento y un 12% con márgenes negativos presentará lesión. Por tanto, la conducta que se propone para el seguimiento de márgenes afectados es el estudio con colposcopia con eventual biopsia y estudio endocervical en la primera visita de control. Por lo tanto el estado de los márgenes se debe tener en cuenta como factor de riesgo de persistencia pero por sí solo no justifica una reconización o histerectomía. (8)

Aporta los datos de un **metaanálisis**, publicado en el 2007<sup>(2)</sup>, en el que se analizaron 66 estudios con 35.000 mujeres incluidas, a las que se realizó una conización por cualquiera de los diferentes procedimientos y para cualquier grado de NIC. El seguimiento fue menor de 2 años en la mayoría de los estudios. Comparado con las mujeres que tenían los márgenes de la lesión sin afectación, las mujeres con márgenes afectados presentaron un riesgo incrementado de recidiva o recurrencia para cualquier grado de NIC (Riesgo relativo [RR] de 5,47 con un intervalo de confianza al 95% de 4,37 a 6,83). Este efecto también se observó para los grados NIC 2-3 (18% de riesgo versus 3 % en pacientes sin afectación de márgenes; RR de 6,09 con IC al 95% de 3,87 a 9,60). El riesgo de enfermedad residual fue más alto si ambos márgenes estaban afectados. En un estudio en 702 mujeres a las que se les realizó conización por una displasia cervical y tras un seguimiento de 30 meses<sup>(6)</sup>, el riesgo de recidiva cuando estaban los márgenes endocervicales afectados fue mayor que cuando no lo estaba (RR de 2,2 con IC al 95% de 1,1- 4,3). La afectación del margen exocervical no mostró un incremento de la tasa de fallo del tratamiento (4% vs. el 6%).

En otro realizado en 499 mujeres mayores de 50 años tras conización por diagnóstico CIN 3<sup>(7)</sup>, el margen endocervical positivo se asoció con un valor predictivo positivo de recurrencia del 40% (Odds ratio comparado con el margen endocervical libre de 2,97 IC al 95% de 1,4 a 6,28).

## **SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE CÉRVIX (NIC)**

En cuanto al seguimiento las recomendaciones de dos **guías de práctica clínica** actualizadas recientemente:(14)

- En la revisión que se llevó a cabo por un grupo de 47 expertos de 23 sociedades y organizaciones internacionales reunidos en Septiembre de 2012 y publicada en 2013, para actualizar Las Guías de la sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical previa del 2006 basándose en evidencia científica indica que:
  - En mujeres tratadas con escisión de la lesión por el diagnóstico de CIN 2, CIN 3, or CIN 2-3, se recomiendan dos pruebas (test de virus de papiloma humano y citología cervico-vaginal de forma simultánea) a los 12 y a los 24 meses ( BII)\*.
    - ❖ Si ambas pruebas son negativas, se recomienda reevaluar a los tres años con las dos pruebas citadas (BII)\*.
    - ❖ Si alguna de las pruebas da un resultado alterado, se recomienda realizar una colposcopia con toma de muestra endocervical(BII)\*.
    - ❖ Si todas las pruebas fueran negativas se recomienda el cribado de rutina al menos durante 20 años, incluso aunque se extienda el cribado más allá de los 65 años de edad (CIII)\*.
  - Si se identifican lesiones tipo CIN 2, CIN 3, o
  - CIN 2-3 en los márgenes de la conización se recomienda:
    - ❖ Reevaluar realizando una citología con muestra endocervical a las 4 y 6 meses tras el tratamiento (BII)\*.
    - ❖ Se considera aceptable repetir un procedimiento de escisión (CIII)\*.
    - ❖ La histerectomía es aceptable si no es posible realizar un nuevo procedimiento diagnóstico (CIII)\*.

- ❖ Un procedimiento de escisión, o histerectomía, es aceptable en mujeres con un diagnóstico histológico de recurrencia o persistente de CIN 2, CIN 3, o CIN 2-3 (BII)\*.
  - ❖ En mujeres jóvenes y en gestantes, se modifican las pautas, recomendando revisar el texto completo de la guía.
- Diagnóstico previo de Adenocarcinoma in situ:
    - Si se ha planificado un tratamiento conservador y los márgenes están afectados, se recomienda la re- intervención (nueva escisión) para aumentar la probabilidad de una completa resección.
      - En esta circunstancia estaría indicado las dos pruebas simultáneas y colposcopia y muestra endocervical a los 6 meses.
      - En mujeres en las que no se ha realizado histerectomía se recomienda un seguimiento a largo plazo (CIII)\*.
  - La guía canadiense actualizada igualmente en 2012<sup>(9)</sup>, recomienda en mujeres diagnosticadas de CIN 2 ó 3 que:
    - Las mujeres que tengan márgenes positivos deben realizarse un seguimiento con colposcopia y biopsias directas y/o curetaje endocervical (II-1B)\*.
    - El tratamiento de lesiones recurrentes o persistentes CIN 2 o 3 debe ser realizado con escisión de la lesión (conización) ( II-1B)\* .
    - En el diagnóstico de carcinoma insitu. Si los márgenes son positivos después del tratamiento escisional, debería realizarse una segunda escisión (II-2A)\*.

El análisis del ADN-VPH se realizará a partir de los 6 meses. Con todos los resultados negativos y tras realizar una citología anual durante años, se puede remitir a la paciente al programa del cribado anual. En mujeres con ADN-VPH positivo pero con citología y colposcopia negativas se repetirá la citología y test de ADN a los 6 meses.

Si ambas pruebas son negativas, se remitirá de nuevo a la paciente al programa de cribado, y si cualquiera de ellas es positiva se realizará colposcopia. (22)

La Sociedad Española de Ginecología y obstetricia recomienda controles cada 6 meses con citología y colposcopia. En el sexto mes se aconseja realizar un test de detección del VPH. Las guías de consenso de 2012 de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología cervical recomiendan el siguiente enfoque:

- Citología y test de VPH a los 12 y 24 meses tras el tratamiento.
- Si ambas pruebas son normales, se repiten las dos pruebas a los tres años.

- Si estas dos pruebas son negativas, la paciente vuelve al programa de cribado rutinario.
- Si una de las pruebas es positiva durante el seguimiento, se debe realizar colposcopia con legrado endocervical.(11)
- En presencia de Lesiones de bajo grado en la citología y/o colposcopia-biopsia, con estudio endocervical negativo, se planteará un tratamiento excisional o destructivo. Si la citología es de lesión de alto grado y/o la colposcopia igual y/o el estudio endocervical es positivo, se indicará una reconización.

## CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo tiene como objetivo determinar cómo ha sido la evolución y el seguimiento de mujeres con lesiones premalignas de cérvix que fueron manejadas con procedimientos como crioterapia, Conización por asa e histerectomía con el fin de proporcionar un aporte meramente científico cumpliendo los principios éticos fundamentales definidos en el Reporte Belmont y que toda investigación debe tener como son:

- El respeto a las personas: (principio de autonomía). A pesar que la información se obtuvo del expediente clínico de las mujeres y registros hospitalarios se mantuvo anónimo el nombre de las personas afectadas, identificándolas en la ficha de recolección de la información con las iniciales de sus nombres y apellidos y número de expediente.
- La búsqueda del bien, (principios de beneficencia y no maleficencia): Lo que se pretendió y por obligación ética fue lograr el máximo beneficio en base a los conocimientos, capacidad y oportunidad que nos brinda la ciencia y la evidencia científica utilizando la información que se logre obtener para estudios de investigación y sea un apoyo para mejorar la salud de las mujeres.
- El principio a la justicia: Toda persona tiene derecho a la salud por que las investigaciones científicas deber dirigirse a mejorar la eficacia y efectividad de los recursos médicos y técnicos que contamos así como la accesibilidad a los servicios de salud.
- El modelo de esta investigación además de cumplir con los principios éticos tiene un valor social, científico y clínico y planteará una intervención que servirá a mejorar el bienestar de las mujeres aunque no de forma inmediata y a utilizar recursos dirigidos principalmente a mujeres

## DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal que se realizó en el área de la consulta externa de ginecología del hospital Alemán Nicaragüense en el período de enero 2012 a diciembre del 2016.

**Universo:** Todas las mujeres que se realizaron el test de Papanicolaou en el período de enero del 2012 a diciembre del 2014.

**Muestra:** Mujeres con diagnóstico de neoplasias intraepiteliales de cérvix (NIC1, NIC2, NIC3 y cáncer in situ) a través de biopsia por colposcopia y que se les realizó crioterapia, conización con asa de LEEP y/o histerectomía como manejo de la lesión premaligna en el período de estudio.

### **Criterios de Inclusión:**

- Mujeres de 18 a 60 años que se realizaron la prueba de Papanicolaou en el período de estudio.
- Mujeres con prueba de Papanicolaou positiva a cambios celulares a virus de papiloma humano, ASCUS, ASC-H, LIEBG, LIEAG, incluyendo cáncer in situ y reporte de biopsia de cérvix positivo al virus del papiloma, NIC1, NIC2, NIC3, cáncer in situ.
- Mujeres que se les realizó crioterapia, cono con asa de LEEP y/o histerectomía como manejo de la lesión premaligna de cérvix.
- Mujeres que tengan al menos un reporte de Papanicolaou posterior al tratamiento como parte del seguimiento de la lesión.
- Mujeres que tengan al menos un año de seguimiento posterior al manejo con crioterapia, conización y/o Histerectomía.

### **Criterios de Exclusión:**

- Mujeres que tengan reporte de Papanicolaou positiva a lesión de cérvix de bajo o alto grado que no se confirmó con biopsia y colposcopia.
- Mujeres que hayan sido tratadas por lesiones premalignas de cérvix previo al estudio.
- Mujeres que se les realizó crioterapia cuya biopsia de cérvix fue negativa de neoplasia intraepitelial o infección por el virus de papiloma humano.

### **Tipo y tamaño de la muestra:**

La selección de la muestra se realizó a través de la revisión del libro de registro de lesiones tempranas donde se incluyeron las mujeres que acudieron a la clínica en el período Enero 2012 a Diciembre 2014 con reporte citología positiva a virus del papiloma humano, ASCUS, ASC-H, glandular, LIEBG, LIEAG, cáncer in situ y confirmada por biopsia dirigida por colposcopia con reporte positivo a NIC1, NIC2, NIC3 o cáncer in situ y fueron manejadas por crioterapia, cono con asa de LEEP y/o histerectomía. Para el calcular el tamaño muestral primeramente se calculó en base a la prevalencia de neoplasias intrapiteliales de cérvix reportadas en estudios epidemiológicos de nacionales o en países similares que fue el 10%.

Para el caculo de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Dónde:

- N es el total de mujeres que se realizan Papanicolaou al año : 6000
- $Z_{\alpha}^2 = 2.32$  (si la seguridad es del 90%)
- P= proporción esperada en este caso 5%
- q= 1-p (en este caso 1-0.05= 0.95
- d= precisión (en este caso deseamos un 5%)
- El total de mujeres que se seleccionaron para el estudio fue de 100,

### **Técnica de recolección de la información.**

Se diseñó un instrumento de recolección de la información donde se plasmaron las variables del estudio Se solicitó la autorización del personal responsable, explicando los objetivos del estudio.

Se solicitaron los expedientes clínicos de las mujeres seleccionadas al servicio de estadística para llenar la ficha de recolección, se introdujo la información en el programa SPSS versión 22 para la distribución de las variables de forma medible en nominal u ordinal posteriormente se analizaron para dar respuesta a los objetivos planteados.



Las variables analizadas fueron las siguientes:

- Edad
- Estado civil
- Escolaridad
- Ocupación
- Procedencia
- Sector donde habita
- Referencia de unidad de salud
- Fumado
- Paridad
- Inicio de vida sexual
- N° de compañeros sexuales
- MAC utilizados
- Uso de ACO y tiempo de uso
- Uso de anticonceptivos inyectables hormonales y tiempo de uso
- Diagnóstico de Papanicolaou alterado
- Reporte de biopsia de cérvix
- Procedimiento realizado para el manejo de la NIC
- Reporte patológico de cono cervical por asa de LEEP
- Reporte patológico de pieza de útero
- Reporte de los márgenes de la pieza quirúrgica
- Reporte y tiempo del primera citología de control pos tratamiento
- Reporte y tiempo de la última citología de control
- Años de seguimiento pos tratamiento
- Intervalo en meses entre las citologías realizadas post tratamiento
- Eventos acontecidos durante el seguimiento
- Adherencia al seguimiento post tratamiento
- Recidiva dela lesión durante el seguimiento
- Persistencia de la lesión durante el seguimiento
- Complicaciones reportadas secundarias al manejo de la lesión
- Factores asociados a las lesiones persistentes o recurrentes

## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

### OBJETIVO 1: Características epidemiológicas

VARIABLE	TIPO	DEFINICION	ESCALA	INDICADORES
Edad	Cuantitativa continua	Años de vida cumplidos al momento del estudio	16 a 25 años 26 a 35 años 36 a 45 años 46 a 65 años	Porcentaje de mujeres según grupo de edad con infección por VPH
Estado civil	Cualitativa Nominal	Forma de estar ante la sociedad y de unión con su pareja.	Soltera Casada Unión libre	Porcentaje de mujeres según estado civil.
Escolaridad	Cualitativa Ordinal	Nivel de estudio cursado al momento del estudio	Ninguno Primaria Secundaria Universitaria Profesional	Total de mujeres según nivel de escolaridad
Ocupación	Cualitativa nominal	Tipo de trabajo que realiza	Ninguno obrero Domestica Vendedora Comerciante Profesional	Porcentaje de mujeres que trabajan y tipo de actividad
Nº de gestas	Cuantitativa discreta	Número de gestas referidos	Ninguno 1 a 2 gestas 3 a 4 gestas 5 a 6 gestas 7 a más	Porcentaje de mujeres según número de gestas
Nº de partos	Cuantitativa Discreta	Número de partos vaginales referidos	Ninguno 1 a 2 partos 3 a 4 partos 5 a 6 partos 7 a más	Porcentaje de mujeres según número de partos vaginales
Nº de abortos	Cuantitativa Discreta	Número de abortos referidos	Ninguno 1 a 2 3 a más	Porcentaje de mujeres según número de abortos
Nº de cesáreas	Cuantitativa Discreta	Número de cesáreas referidas	Ninguna Una Dos Tres a más	Porcentaje de mujeres que refirieron una o más cesáreas

**Objetivo 2: Características sexuales y reproductivas relacionadas con las lesiones premalignas de cérvix.**

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
inicio de vida sexual	Cuantitativa Discreta	Edad cumplida al inicio de las relaciones sexuales	Antes de 15 años 15 a 17 años 18 a 19 años 20 años o más	Porcentaje de mujeres según edad de inicio de relaciones sexuales
número de parejas sexuales	Cuantitativa discreta	Total de parejas con las que tuvo relación sexual coital	Una 2 a 3 4 a más	Porcentaje de mujeres según el número de parejas sexuales
Tipo de MAC utilizados	Cualitativa nominal	Tipo de MAC utilizados por la mujer	Ninguno Preservativos ACO Hormonas Inyectab DIU Esterilización Qx	Porcentaje de mujeres según MAC utilizado
Uso de ACO e inyectables hormonales	Cualitativa nominal	Si en algún momento de su vida reproductiva utilizó ACO o iny	Si No	Porcentaje de mujeres que utilizaron ACO o inyectables
Tiempo de uso de ACO o inyectables	Cuantitativa discreta	Tiempo en años de uso de ACO y/o inyectables	Un año 2 a 4 años 5 a 9 años 10 a más	Porcentaje de mujeres según el tiempo de uso de ACO y/o inyectables

**OBJETIVO 3: Evolución y seguimiento post tratamiento.**

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Tipo de diagnóstico	Cualitativa nominal	Diagnostico según reporte de biopsia por colposcopia	VPH NIC1/VPH NIC2/VPH NIC3/VPH Ca IS Ca invasor	Porcentaje de mujeres según el grado de lesión intraepitelial de cérvix
Reporte de citología cervical	Cualitativa nominal	Reporte de citología de cérvix motivo por el cual se realizó biopsia	VPH ASCUS, H, atipia glandular LIEBG LIEAG, CA IS	Porcentaje de mujeres con lesiones de cérvix por citología

Tratamiento realizado	Cualitativa nominal	Tipo de tratamiento realizado en base al diagnóstico	Crioterapia Cono por asa de LEEP Histerectomía	Porcentaje de mujeres que fueron tratadas por los diferentes métodos de manejo
Intervalo de tiempo entre PAP y biopsia diagnóstico	Cualitativa ordinal	Intervalo en meses entre la citología y biopsia diagnóstica	Un mes o menos 2 a 3 meses 4 a 5 meses 6 a 8 meses 9 meses a 1 año	Porcentaje de mujeres según el intervalo de tiempo entre el PAP y biopsia
Tiempo entre el reporte de biopsia y manejo realizado	Cuantitativa ordinal	Intervalo en meses entre el reporte de la biopsia y el tratamiento	Menos de 1 mes Un mes 2 a 3 meses 4 a 5 meses 6 a 8 meses 9 meses a 1 año	Porcentaje de mujeres según el intervalo de tiempo entre el reporte de biopsia y el manejo
Reporte de la biopsia del cono cervical y/o útero	Cualitativa nominal	Reporte anatómico patológico de la pieza del cono cervical	Cervicitis crónica NIC1/VPH NIC2/VPH NICE/VPH Ca IS Ca Invasor	Porcentaje de mujeres según el reporte del cono cervical
Bordes del cono o pieza de útero reportado en la biopsia	Cualitativa nominal	Característica observable por patología de los bordes del cono y el útero	Libres Tomados	Porcentaje de mujeres con reporte de biopsia con bordes libres o comprometidos en el cono
Reporte del primer PAP de control	Cualitativa nominal	Reporte patológico de la primera citología cervical realizada posterior al tratamiento	Negativo ASCUS, ASC-H VPH LIEBG/VPH LIEAG/VPH CA IS CA invasor	Porcentaje de mujeres según el reporte de Papanicolaou
Número de crioterapias	Cuantitativa continua	Total de crioterapias realizadas	Ninguna Una Dos Tres	Porcentaje de mujeres que recibieron crioterapia y cantidad
Reconización	Cualitativa nominal	Si las mujeres que se les realizó conización se le realizó de nuevo el procedimiento	Si No	Porcentaje de mujeres que se les practicó reconización

Momento del primer PAP de control	Cuantitativa ordinal	Período de tiempo entre el tratamiento y el primer PAP de control	< de 6 meses 6 meses 6 meses a 1 año Un año Uno a dos años ➤ De 2 años	Porcentaje de mujeres que se realizaron el PAP antes de los 6 meses o a los 6 meses, etc
Reporte del último PAP de control	Cualitativa nominal	Reporte patológico de la última citología realizada posterior al tratamiento	Negativo ASCUS, ASC-H VPH LIEBG/VPH LIEAG/VPH Ca IS/invasor	Porcentaje de mujeres y reporte citológico del último PAP realizado
Número de citologías realizadas	Cuantitativa continua	Total de citologías realizadas durante el seguimiento	Una Dos Tres Cuatro Cinco o más	Porcentaje de mujeres en relación al número de citologías realizadas
Número de años de seguimiento	Cuantitativa continua	Total de años de seguimiento post tratamiento	Un año Dos años Tres años Cuatro años	Porcentaje de mujeres según el número de años de seguimiento
Evento acontecido durante el seguimiento	Cualitativa nominal	Algún evento de salud ocurrido durante el seguimiento	Enfermedad Menopausia Cirugías Embarazo	Porcentaje de mujeres que refirieron algún evento durante el seguimiento
Momento del embarazo diagnosticado	Cuantitativa ordinal	Si presentó embarazo el momento del diagnóstico	Antes de iniciar tratamiento Durante el seguimiento Después del alta	Porcentaje de mujeres con embarazo según el momento del diagnóstico
Enfermedad residual	Cualitativa nominal	Lesión que aparece durante el primer año post tratamiento	Si No	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual
Enfermedad recurrente o recidivante	Cualitativa nominal	Si aparece nuevamente la lesión después de un año posterior al tratamiento	SI NO	Porcentaje de Mujeres con enfermedad recurrente

**OBJETIVO 4: Factores asociados a la persistencia o recurrencia de la enfermedad**

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Edad	Cualitativa ordinal	Edad en años de las mujeres que presentaron enfermedad residual o recurrente	Menores de 35 años 35 años o más	Porcentaje de mujeres Mayores o menores de 35 años con enfermedad residual o recidiva.
Uso de ACO y/o hormonales inyectables	Cualitativa nominal	Mujeres que refirieron haber utilizado MAC inyectables	Si No	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual o recurrencia que refirieron uso de ACO o inyectables
Paridad	Cualitativa ordinal	Paridad de las mujeres con enfermedad residual o recurrente	Ninguna Menor de tres Tres o más	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual recurrente según paridad
Tipo de lesión	Cualitativa ordinal	Tipo de lesión anatómica patológica	NIC1 NIC2 NIC3 CA IS	Porcentaje de mujeres según el tipo de lesión con enfermedad residual o recurrencia
Conducto endocervical comprometido	Cualitativa nominal	Si la lesión compromete el conducto endocervical	LEC positivo LEC negativo	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual o recurrencia y LEC positivo o negativo
Márgenes tomados en el cono y/o útero	Cualitativa nominal	Presencia de márgenes tomados en la pieza patológica	Si No	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual y recurrente con márgenes tomados.
Tipo de procedimiento	Cualitativa nominal	Procedimiento realizado en mujeres con enfermedad residual o recurrente	Crioterapia Cono con asa Histerectomía	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual y recurrente y el procedimiento realizado.
Retardo del tratamiento	Cualitativa nominal	Realización del tratamiento al menos seis meses después del Diagnóstico	Si No	Porcentaje de mujeres con retardo en el manejo que presentaron persistencia o recidiva de la enfermedad
Fumado	Cualitativa nominal	Mujeres que presentaron enfermedad residual o recurrencia y refirieron fumar	Si No	Porcentaje de mujeres con enfermedad residual o recurrente que fumaron o fuman.

## ANALISIS DE RESULTADOS

Se analizaron un total de 100 mujeres con diagnóstico de neoplasia intraepitelial de cérvix confirmada por biopsia dirigida por colposcopia las que se encontraron en edades entre 18 a 60 años. La edad promedio de las mujeres de la muestra fue 33 años, observando que el grupo de edad que predominó fueron las que se encontraron entre 18 a 25 años. **Gráfico 1**

El 75% de mujeres provenían del sector urbano, a pesar que la unidad de salud está localizada en la ciudad la cuarta parte de las mujeres provenían de zonas rurales. . Cerca de la mitad de las mujeres (53%) venían referidas de unidades de salud, principalmente del sector público. **Gráfico 2 y 6.**

En relación a la escolaridad, el 43% tenían bajo nivel escolar ya que una parte de ellas solo habían finalizado la primaria o no habían ido a la escuela, este último grupo fue de 12%, porcentaje similar se observó en el grupo de mujeres que refirieron algún nivel universitario (11%), En muchos estudios realizados en México, Colombia y otros países de Latinoamérica, han considerado el bajo nivel de escolaridad un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer incluyendo el cáncer de cérvix y lesiones precursoras. Aunque también se observó que el 46% habían terminado la secundaria o habían aprobado los primeros años de la secundaria. Este nivel de conocimiento les permite a las mujeres un mayor cumplimiento en los tamizajes de prevención de cáncer de cérvix y una mayor adherencia al seguimiento posterior a los manejos de las lesiones premalignas. Solo un pequeño grupo de mujeres refirieron algún tipo de ocupación fuera del hogar, lo que está relacionado a la baja escolaridad que tenían al momento del estudio. **Gráfico 3 y 4**

La distribución de mujeres en relación a su estado civil fue casi similar predominando con un pequeño porcentaje las mujeres solteras con las casadas y la menor frecuencia se encontró en mujeres que convivían con su pareja en unión libre. Numerosos estudios han reportado que las mujeres solteras tienen mayor riesgo de adquirir la infección por VPH que las casadas lo que también va a estar en dependencia del comportamiento sexual. (13) (16) En un estudio realizado en Chile en el año 2006 reportó que las mujeres solteras y con historia de tres o más parejas sexuales presentaron mayor frecuencia de resultados de citologías de cérvix positivas a VPH desde lesiones tipo ASCUS hasta lesiones de alto grado. (30) **Grafico 5**

En relación a las características sexuales y reproductivas de las mujeres en estudio, un porcentaje significativo refirieron inicio de su actividad sexual antes de los 15 años (42%) y si a este grupo se le suma las que la iniciaron antes de los 17 años (26%), se hablaría del 70% de mujeres con inicio de vida sexual antes de los 18 años, la edad

promedio de inicio de la actividad sexual en el grupo de mujeres fue de 16 años. Solo el 9% de mujeres refirieron haber iniciado actividad sexual después de 20 años. Estudios basados en evidencia han demostrado el alto riesgo que tienen las mujeres con inicio precoz de la actividad sexual de adquirir la infección por VPH y desarrollar lesiones premalignas que pueden transformarse en lesiones persistentes y evolucionar a lesiones de alto grado y a cáncer de cérvix. Hay que considerar que todas las mujeres del estudio tienen lesiones premalignas de cérvix asociadas al virus del papiloma por lo que el inicio precoz de la vida sexual es un hallazgo común en este grupo de mujeres por tratarse de uno de los principales factores de riesgo conocido para adquirir la infección. (13) (16) (14) (30) **Gráfico 7 y 8.**

En relación al número de parejas sexuales, la mayoría de las mujeres refirieron haber tenido 2 parejas, con una media de 2 a 3. algunas de ellas refirieron hasta 6 parejas. El número de parejas sexuales es considerado un parámetro para medir el comportamiento sexual y un factor de riesgo para adquirir infecciones de transmisión sexual incluyendo el virus del papiloma humano factor necesario para el desarrollo de cáncer de cérvix y lesiones precursoras. (13) (16) **Gráfico 9.**

La mayoría de las mujeres del estudio refirieron al menos un embarazo y solo el 9% lo negaron. El porcentaje de mujeres que refirieron uno a dos embarazos fue similar al grupo de mujeres que refirieron tres o más (45% y 46% respectivamente). Lo mismo se observó en relación a la paridad ya que el 41% refirieron uno o dos partos y el 40% tres o más. Esta división en los números de parto es importante debido a que las mujeres con historia de tres o más partos tienen el doble de riesgo de desarrollar lesiones de cérvix de alto grado y cinco o más veces más riesgo las que tienen cinco o más. (14) (17) (28) (32) El 19% eran nulíparas, en este grupo se incluyeron mujeres que solo habían tenido cesáreas y/o abortos sin historia de partos vaginales. **Gráfico 10.**

La mayoría de mujeres que recibieron tratamiento por lesiones premalignas de cérvix, (55%) refirieron haber utilizado algún método anticonceptivo predominando en los mencionados la medroxiprogesterona ya que fue utilizada en la cuarta parte de las mujeres así también los inyectables de aplicación mensual que fue referida por el 20% de la población estudiada. El porcentaje de mujeres que utilizaron ACO fue baja (8%). La esterilización quirúrgica fue un método de preferencia en una buena parte de mujeres (19%) y la Tcu fue utilizada por el 11% de mujeres. Muchas investigaciones giran alrededor del uso de anticonceptivos orales (MAC) como factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias intraepiteliales de cérvix, pero el uso de este método es bajo en este tipo de población teniendo mayor preferencia los métodos hormonales inyectables, se han realizado estudios sobre el uso de medroxiprogesterona por más de cinco años en mujeres con infección persistente por virus de papiloma humano que puede aumentar el riesgo de lesiones malignas de cérvix. (RR: 2.2; IC: 95%, 1,9-2,4) (32) (33) **Gráfico 11.**



Los reportes de la citología cervical de las mujeres con lesiones premalignas fue variada desde inflamación severa hasta lesiones intraepiteliales de cérvix de alto grado a cáncer in situ. Como reportan los estudios epidemiológicos, las lesiones intraepiteliales de bajo grado son las alteraciones citológicas más frecuentes en mujeres positivas a infección por el virus del papiloma hallazgo que se reportó en el 45% de las mujeres. Las lesiones intraepiteliales de alto grado fue reportada en el 16% de las citologías. La cuarta parte de las citologías reportaron casos de ASCUS, ASC-H e inflamación severa, estas últimas requirieron estudios de colposcopías biopsias por ser a repetición en esas mujeres. Dado que el diagnóstico definitivo lo refleja la biopsia por colposcopia, se observó que la mayoría de los casos de inflamación severa (90%), en la biopsia resultaron ser NIC I asociados a VPH, los reportes de ASCUS y ASC-H el 77% también fueron casos de NIC1 y VPH. **Gráfico 12.**

En relación al diagnóstico reportado en la biopsia, el 73% de las mujeres tenían lesiones intraepiteliales de bajo grado asociada a VPH o NIC1, las lesiones de alto grado se distribuyeron en NIC2 (13%), NIC3 (10%) y el 4% restante fueron tres casos de cáncer in situ y un caso de cáncer microinvasor. Al relacionar las neoplasias intraepiteliales con la edad de las mujeres se observó que el 41% de las NIC1 se presentaron en mujeres jóvenes (18 a 25 años) y el 31% en mujeres de 26 a 35 años. Solo el 7% restante se reportó en mujeres mayores de 45 años. La literatura describe a la NIC1 como una patología que se presenta en mujeres jóvenes, a veces en la etapa de la adolescencia dado la mayor prevalencia del virus del papiloma humano en este grupo de edad en la que la mayoría de las veces remiten de forma espontánea en un período menor de dos años, progresando solo un pequeño porcentaje a NIC2 para transformarse en una lesión de alto grado. (21) (18) Se encontró porcentajes similares en mujeres en los rangos de 26 a 35 años y 36 a 45 años. (24% y 25% respectivamente). **Gráfico 13.**

La década de los 30 y 40 años son las edades para diagnosticar las lesiones premalignas de cérvix de alto grado incluyendo el cáncer in situ. Esto explica también el menor porcentaje encontrado en mujeres mayores de 45 años (16%). Estos resultados fueron similares a los reportados en otros estudios dejando claro que las lesiones precursoras de alto grado de cáncer de cérvix se presentan con una mayor prevalencia en mujeres mayores de 30 años, edad en que las lesiones persistentes por virus de papiloma humano de alto riesgo es mayor. (21) (22) **Gráfico 13.**

En relación al intervalo de tiempo entre la valoración del Papanicolaou y la valoración de la biopsia en las mujeres con lesiones premalignas de cérvix tratadas se observó que la mayoría de las mujeres tuvieron un intervalo de espera de dos a tres meses en un 38%, el 30% esperaron menos de un mes, pero la tercera parte de las mujeres tuvieron periodos de espera más largos en la que el 22% esperaron de 4 a 8 meses y el 10% nueve meses o más. A diferencia del manejo ya que se realizó en un periodo

menor de un mes en el 65% de las mujeres y la cuarta parte de las pacientes recibieron su tratamiento en un plazo de dos a tres meses. Solamente el 11% de las mujeres esperaron un tiempo mayor. Es importante que las mujeres con lesiones premalignas de cérvix esperen un lapso de tres meses o menos para su tratamiento ya que cuando la espera se hace prolongada les crea una mayor tensión y muchas veces puede ser causa de abandono y una menor adhesividad al seguimiento. **Gráfico 14.**

En relación al manejo recibido por las pacientes, el 77% fue crioterapia, el 17% conización y el 6% histerectomía. Es conocido que el manejo que se le realizará a una paciente con lesiones de cérvix va a estar en dependencia del tipo y tamaño de lesión y otras características propias de la paciente como la edad, paridad, el deseo de conservar la fertilidad, entre otros, por tal razón todas las mujeres con NIC1 y VPH recibieron crioterapia por tratarse de lesiones de bajo grado. El 70% de las mujeres con NIC 2 recibieron manejo escisional y el 30% crioterapia, a pesar que la mayoría eran mujeres mayores de 35 años. Llama la atención que mujeres más jóvenes (18 a 25 años) con NIC2, fueron tratadas desde un inicio con conización cervical. La mitad de las mujeres que se les realizó histerectomía estaban en el rango de edad de 26 a 35 años. **Gráfico 15, 16 y 17.**

El manejo de las mujeres NIC3 y cáncer in situ se basó en procedimientos de conización e histerectomía (57% Y 43% respectivamente). Según la literatura consultada, la crioterapia produce tasas de curación mayores cuando las lesiones son de bajo grado. Las lesiones más graves (NIC3), especialmente las lesiones más grandes tienen bajas tasas de curación cuando se realiza crioterapia. La Federación Centroamericana de Obstetricia y Ginecología, en un informe emitido en el 2012 recomienda observación por un año y seguimiento con colposcopia y citología cada 6 meses cuando la lesión y la zona de transformación son totalmente visibles y el legrado endocervical es negativo. En mujeres mayores de 25 años con diagnóstico de NIC 2 y NIC 3 se recomienda tratamiento con escisión si la colposcopia es satisfactoria o no satisfactoria. (32) (29) (31) (30) **Gráfico 16.**

Al analizar el seguimiento de mujeres con lesiones de bajo grado (NIC1/VPH) al 30% de este grupo posterior a su primer manejo con crioterapia se les realizó histerectomía y a una de ellas Conización. Esta última por haber progresado a lesión de alto grado en un período de un año. En dos casos de histerectomía fue indicada por miomatosis uterina aunque un de ellas a pesar de tener citología negativa la pieza de cérvix reportó persistencia VPH. Al 92% de mujeres con NIC2 se les realizó Conización ya sea de inicio o en un segundo momento durante el seguimiento, solo una paciente fue manejada con crioterapia. De todas estas mujeres con NIC2 conizadas solamente en una se reportó márgenes quirúrgicos del cono tomados por lo que se manejó con reconización. En los casos de NIC3 y cáncer in situ solo dos casos de cono reportaron márgenes quirúrgicos tomados por la lesión.

Al analizar el seguimiento de las mujeres tratadas con crioterapia o escisión, este se realizó a través de citologías cada 6 meses y en algunos casos con visualización por colposcopia y biopsia. La mayoría de las mujeres presentaron en las citologías de control reportes negativos a lesiones intraepiteliales tanto en la primera toma realizada en los primeros 4 a 6 meses postratamiento como en las siguientes. El porcentaje de mujeres que presentaron citología y biopsias alteradas durante su seguimiento fue del 13%, considerándose como lesiones persistentes por estar presentes en un periodo de un año o menos. Tres de estas mujeres (23%) se les había realizado crioterapia como manejo de su lesión y una (7.5%) Conización como manejo inicial. Estudios revisados reportan una efectividad en la crioterapia del 89.5 al 90% y que esta va a depender del grado y tamaño de la lesión, siendo menos efectiva en los casos de NIC3. La persistencia de una lesión es un factor de riesgo importante para que una lesión progrese a cáncer invasor. (32) (29) **Gráfico 18.**

En total el 9% de mujeres conizadas resultaron con márgenes quirúrgicos tomados por la lesión. Los márgenes quirúrgicos comprometidos representan un factor predictor de recurrencia, especialmente el endocervical. Sin embargo, un elevado porcentaje de estas pacientes no desarrollaron recurrencia, por lo tanto es preferible el seguimiento estricto cito-colposcópico. El adecuado seguimiento permitirá el diagnóstico oportuno de eventual persistencia o recurrencia. (15) En la revisión que se llevó a cabo por un grupo de 47 expertos de 23 sociedades y organizaciones internacionales en el 2012 y publicada en 2013, consideran aceptable repetir la Conización y si no es posible es aceptable la histerectomía. Ambos procedimientos se recomiendan en los casos de recurrencia o persistencia de la lesión en casos de NIC2 o NIC3. Los márgenes quirúrgicos tomados no es sinónimo de persistencia. (9) (30) (29) **Gráfico 19**

Se ha mencionado en la literatura factores que pueden influir en la persistencia de la lesión entre las que figuran la edad, paridad, tamaño de lesión, anticonceptivos orales en las mujeres del estudio que fue del 13%. En las mujeres que presentaron lesiones persistentes en el 46% la lesión progresó a una de alto grado, el 54% eran mayores de 35 años, el 40% eran multíparas con más de tres partos, el 30% fueron primeramente manejadas con crioterapia a pesar que tres de ellas tenían diagnóstico de NIC2 y tener más de 35 años. Solamente el 15% refirieron haber utilizado anticoncepción hormonal y otro 15% se embarazaron antes de iniciar el manejo lo que les prolongó su tratamiento por más de un año. Estudios realizados sobre la efectividad del tratamiento refieren que entre el 10% a 15% de las mujeres tratadas con crioterapia o conización pueden tener recidiva, recurrencia o progresión de la lesión. (32) (3) (27) **Gráfico 20**

En relación a los años de seguimiento, osciló entre uno a tres años ya que estuvo en dependencia del año en que se le realizó el manejo. El seguimiento consistió en la realización de citologías y en algunas veces colposcopías con o sin biopsia. Las mujeres que tenían un año de seguimiento el 80% tenían entre 1 a 2 citologías en el año con un intervalo de tiempo de 4 a 6 meses. Las que tenían uno a dos años, el 68% tenían entre 3 a 4 citologías. Pero la un poco más de la cuarta parte de mujeres solo tenían entre uno a dos Papanicolaou. Las que tenían dos a tres años un poco más de la mitad (56%) se les había realizado entre 5 a 6 controles de citología y este porcentaje se incrementó a 75% en las que tenían tres a cuatro años de seguimiento y el 25% tenían entre 3 a 4 citologías. Dentro de los medios para el seguimiento de las pacientes tratadas por neoplasia intraepitelial, se encuentran la citología, la colposcopia y el test de detección de ADN del VPH. Hasta la fecha la citología sigue siendo uno de los métodos de seguimiento más utilizados en muchos países principalmente donde no se cuentan con pruebas de detección del ADN/VPH, por lo que recomiendan en estos casos que este sea con citología rutinaria para detectar precozmente casos de recidiva. (32) (10) (29) Esto resultados reflejan que no todas las mujeres se adhieren al tratamiento por igual por lo que el seguimiento debe ser más dirigido a mujeres con riesgo de presentar recidiva o recurrencia. **Gráfico 21**

Analizando la edad como factor asociado a la persistencia de las lesiones se observó un porcentaje casi similar de mujeres que presentaron recidiva en menores de 35 años y mayores de 35 años. No encontrando diferencia significativa en ambos grupos. (OR: 0,67, p: >0.01). En revisiones realizadas por expertos no encontraron resultados concluyentes al tema. (35)

Se ha asociado la paridad tanto para el desarrollo de lesiones de alto grado como a la persistencia o progresión de las lesiones. La mitad de las mujeres del estudio con lesiones persistentes o que progresaron a lesiones de mayor grado refirieron menos de tres partos y la otra mitad refirieron más de tres. El OR fue 0.75, aunque sin significancia estadística. Se deben hacer estudios con una muestra mayor, aunque el porcentaje de recidiva es baja, En la literatura consultada se asoció la multiparidad a la persistencia y progresión pero sin significancia estadística (6) (29).

## CONCLUSIONES

1. Las lesiones premalignas de cérvix, es una patología que se presenta en mujeres jóvenes, en edad reproductiva, independiente del estado civil, la mayoría con nivel de escolaridad bajo o media y con diagnóstico de lesiones intraepiteliales de bajo grado asociadas a infección por VPH aunque las lesiones de alto grado y el cáncer de cérvix se presentaron en mayores de 40 años.
2. El inicio temprano de la actividad sexual, con dos a tres parejas sexuales y la multiparidad fueron características sexuales y reproductivas comunes en este grupo de mujeres, comportamiento de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y malignas de cérvix causadas por el virus del papiloma humano. La anticoncepción hormonal fue el método más utilizado por este grupo de mujeres.
3. En la mayoría de las mujeres con lesiones intraepiteliales el manejo estuvo en dependencia del tipo de lesión, como es en el caso de las lesiones de bajo grado recibiendo todas crioterapia y en las neoplasias grado 3 o cáncer in situ que fueron manejadas con conización e histerectomía. En los casos de NIC2 en la tercera parte se les realizó crioterapia sin considera la edad y la paridad al momento de tomar la conducta lo que obligó a un segundo manejo con conización para tratar por completo la lesión.
4. Los resultados del seguimiento de las pacientes se dividieron en tres vías la primera: mujeres que tuvieron una buena adherencia que fue la mayoría en los casos de neoplasias de alto grado y cáncer de cérvix y un poco menor en las mujeres con lesiones de bajo grado y NIC2 (62%). Mujeres que abandonaron que fue la tercera parte de las pacientes y las que presentaron lesión persistente o progresiva que fue en el 13% de las mujeres. No se encontró lesión persistente en mujeres con neoplasias de alto grado o cáncer in situ durante el seguimiento.
5. La edad mayor de 35 años, multiparidad, la presencia de lesiones de alto grado antes o durante el seguimiento, el manejo con crioterapia fueron los factores que se asociaron a la persistencia o progresión de las lesiones premalignas de cérvix. Los casos de márgenes quirúrgicos tomados en la conización no se considera recidiva y fueron tratadas con reconización.

## RECOMENDACIONES

- 1) Las autoridades del ministerio de salud, educación y otros sectores del Estado deberán diseñar programas educativos dirigidas principalmente a la población que no acude a las unidades para promover conductas sexuales adecuadas y el autocuidado de la salud a través de programas radiales u otros medios de difusión que logre llegar al sector más vulnerable como son adolescentes y jóvenes.
- 2) Las autoridades del Ministerio de salud, educación y otros sectores del Estado deberán implementar programas de educación en salud reproductiva dirigidas al sector de la población que no acuden a las unidades de salud enfatizando en las mujeres de baja escolaridad y de poca accesibilidad para lograr una mejor cobertura y adhesividad en los programas de tamizaje, detección temprana y seguimiento de mujeres con lesiones premalignas.
- 3) Las autoridades del ministerio de salud y las Sociedades de Oncología, Ginecología y Obstetricia deberán valorar la introducción de las pruebas de Detección del ADN del virus del papiloma de alto riesgo que contribuya al seguimiento de las mujeres con lesiones premalignas de cérvix, principalmente en los casos de persistencia o recidiva de la enfermedad.
- 4) Al ministerio de salud deberán valorar las últimas recomendaciones para la detección, manejo y seguimiento de las lesiones premalignas de cérvix publicadas en el 2012<sup>3</sup> por la Federación Centroamericana de Ginecología y Obstetricia las que se basaron en revisiones basadas en evidencia científica.
- 5) Al hospital crear estrategias a nivel interno que permitan llevar un seguimiento eficaz y con mayor énfasis en mujeres con riesgo de presentar recidivas, recurrencia o progresión de las lesiones que permitirá una mejor evolución, seguimiento y adhesividad de las mujeres en tratamiento.
- 6) En el marco investigativo considerar este trabajo como el inicio de otras investigaciones con un período mayor de tiempo y que permita evaluar el seguimiento y eficacia de los diferentes tipos de tratamiento utilizados en las mujeres con enfermedades premalignas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. *Persistencia o recidivas de NIC en pacientes conizadas*. **Lucía., Dra: PINTO.** 2, Caracas, Venezuela. : SCIELO, 2013, Vol. Vol: 73.
2. **Yolanda, RUANO.** *Virus del Papiloma Humano y otros factores determinantes en el seguimiento post-conización por Neoplasia intraepitelial de alto grado.* s.l. : Universidad de Oviedo, 2012.
3. *Estudio comparativo entre cono terapéutico e histerectomía como tratamientos de la lesión escamosa de cuello uterino.* **CORONELP, OLIVARES J.** 2000, ELSEVIER, págs. 27; pag: 202 - 206.
4. *Patología preinvasora de cérvix.* **Omar, NAZZAL y Macarena, REINERO.** 2003, Rev. Chilena de Obstetricia y Ginecología, págs. 68(3). Pag:189-196.
5. *Neoplasias Intraepiteliales de Cérvix tratadas con cono leep en la modalidad de ver y tratar.* **OLIVEIRA CA, RUSSOMANO FB, GOMES SC.** Sao Pablo, Brazil : s.n., 2008-2009, Sao Paulo Med, págs. 130(2); Pag: 119 - 125.
6. *Recidiva de lesiones premalignas de cervix en pacientes tratadas con cono LEEP.* **ARMELLE Leoyfred, GARCÍA Luis, BAUTISTA Margarita.** 2010, Rev, Peruana de obstetricia y Ginecología, págs. 55; pag: 39-43.
7. **Jorge, FERNÁNDEZ.** *Tratamiento y Evolución de la Lesión Intraepitelial de Alto Grado de Cervix* . Aguas Calientes, México : Secretaria de Salud, ISSEA, 2010-2012.
8. **Rquel, RAMOS María.** *Factores Predictores de enfermedad residual en pacientes con lesión escamosa intraepitelial de alto grado tratadas mediante conización con asa diatermia.* s.l. : Universidad de Alcalá. Tesis Monográfica, 2014.
9. **Hazarmabeth, GARCÍA.** *Persistencia de LIEAG de cérvix, posterior a tratamiento con electrocirugía-ASA de LEEP.* Managua : UNAN, 2013-2015.
10. *Recidiva de Lesión Intraepitelial Cervical en pacientes post resección de Cono con Asa Diatérmica* . **A, MERLO, IM, VARGAS y G., GONZALEZ.** 2016, Rev. Mexicana de gineología y Obstetricia., págs. 84(2): 95-104.
11. *Evaluación de la calidad de vida en mujeres de 40 a 59 años mediante la escala MRS (Menopause Rating Scale).* **Mónica del PRADO, Daniela JARA, Daniel FLORES.** 2008, Rev médica , pag. Vol 136; N° 12;.
12. *Calidad de vida en mujeres durante su climaterio.* **Epifanio CRUZ, Verónica CRUZ, Jorge MARTINEZ.** 4: Pag: 10-15, Chiapas, México : Facultad de Medicina UNAM, 2012, Vol. 55.

13. *Virus del Papiloma Humano y Factores de Riesgo en el desarrollo del Cancer Cervico Uterino* . **CROQUER Z, FERNANDEZ A, HERNANDEZ M y col.** 1, Caracas, Venezuela : SCIELO, 2010, Vol. 22.
14. **Castañeda, Maura.** *Cancer cervical como problema de salud pública y su relación con el VPH.* México : Universidad autónoma de Barcelona, 2000.
15. **SAN JOSÉ S, BOSCH FX, CASTELLSAGUÉ X.** *Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano y cáncer de cérvix.* Barcelona, España : SEMERGEN, 2007.
16. **Epidemiología, Sociedad Española de.** *Virus del Papiloma Humano y Cáncer.* Valencia, España : EMISA, 2006.
17. *Factores de Riesgo para Cancer Cervico Uterino* . **CASTANEDA M, TOLEDO R, AGUILERA M.** 4, 330-338, Zacatecas, Mexico : ISSN, 1998, Vol. 40.
18. *Epidemiología de la infección por VPH y del cáncer de cérvix. Nuevas opciones preventivas.* **CASTELLSAGUÉ X, SAN JOSÉ S, BOSCH F.** Barcelona, España : SEMERGEN, 2007, Vol. 33.
19. **Lucía, TAMAYO.** Asociación y Predicción del "Riesgo de LIE y Cáncer de cérvix eb función de Factores: Infección por el VPH, comportamiento sexual y sociodenigráficos en mujeres mayores de 15 años. *TESIS para doctorado en Ciencias médicas.* Colima, México : CUIBM, 2002.
20. *Acerca de cáncer cdervico uterino como un importante problema de salud pública.* **ESPÍN J C, CARDONA A, VALDÉS M y col.** 2, Habana, cuba : Rev Méd Cubana, 2010, Vol. 46.
21. *Factores de Riesgo para el Cáncer Cervico Uterino.* **ORTIZ Ricardo, URIBE Claudia, DIAZ Luis.** 2004, Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, págs. Vol 55, nº 2.
22. *Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico patológicas.* **MEDINA E, OLIVER P, ORTIZ E, y col.** 1, México : ELSEVIER, 2014, Vol. 13.
23. *Factores de riesgo para el cancer cervico uterino.* **Ricardo ORTIZ, Claudia URIBE, Luis DIAZ.** N° 2, Bogota, Colombia. : 2004, 2004, Vol. 55.
24. *Relación causal entre el virus del Papiloma Humano y el Cáncer cervico uterino y consecuencias para la prevención.* **MUÑOZ N, BOSH X.** 6, Barcelona, España : IARC, 1996, Vol. 121.
25. *Neoplasia Intraepitelial Cervical de Alto Grado en mujeres menores de 25 años y mayores de 45 años.* **A AGUERO, K CASTILLO, B GONZALEZ.** N° 2, Caracas, Venezuela : SCIELO, 2012, Vol. 72.
26. *Lesion premaligna de cuello uterino, un enfoque actualizado.* **TORRE, Fernando de la.** Pag: 332-42, Mexico : Revista Latinoamericana de Ginecologia, 2008, Vol. 46. 4.
27. **Adolfo, LOAYZA.** *Utilidad de la Detección del ARNm de las Oncoproteínas E6 y E7 del VPH en el seguimiento de pacientes tratadas por NIC 2 Y 3.* Universidad Nacional Autónoma de Madrid, Madrid, España: 2014 : s.n.

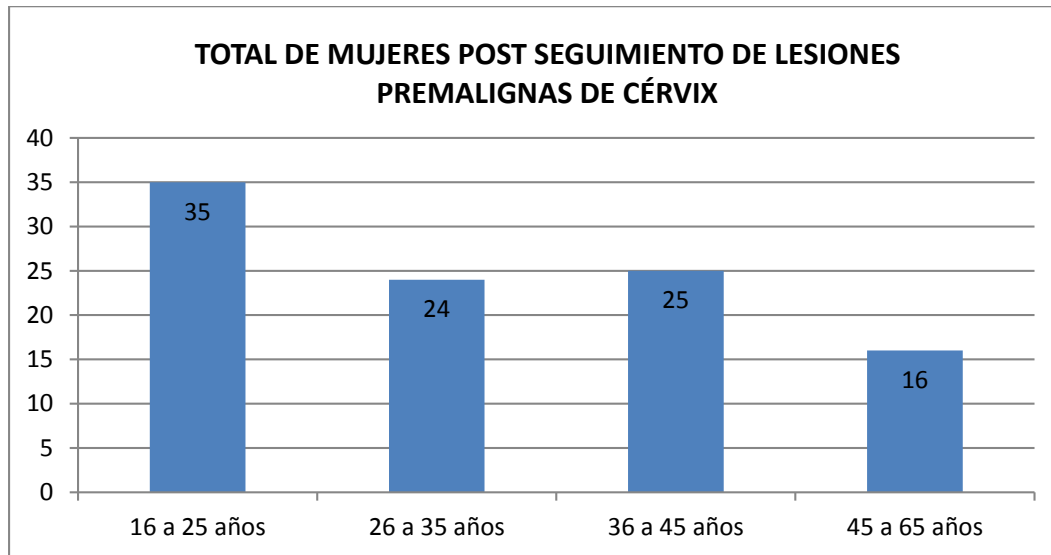


28. **OMS.** *Control Integral del Cancer Cervix.* Suiza : OMS, 2014.
29. **FECASOG.** *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Lesiones premalignas de cáncer de cuello Uterino.* CA : IHCAI, 2016.
30. *Guías de Práctica Clínica en Cancer Ginecológico. (SEGO), Sociedad Española de Gineco Obstetricia.* Octubre, 2014, Onco Guía, pág. Vol: 9.
31. *Consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors.* **LS, MASSAD y col, EINSTEIN MH: SCHIFFMAN WK e.** 2013, PubMed Obstet Ginecol, págs. 121(4):829-46.
32. **(FASGO), Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia.** *Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino.* buenos Aires, Argentina : s.n., 2014.
33. *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. .* **Martin, HIRSCH.** 2013, Cochrane Database Syst Rev, pág. p Cd001318.
34. **ACCP.** *Eficacia, Seguridad y Aceptabilidad de la Crioterapia. Revision Bibliográfica Sistemática.* Washington, USA : OPS, 2003.
35. **Juán, CARVAJAL.** *Factores Predictivos de enfermedad residual en cono central cervical en el tratamiento de lesiones precursoras de cuello uterino.* Instituto Nacional de Cancerología , México DF : s.n.
36. *Factores asociados al hallazgo de lesiones neoplásicas detectadas en cfitología vaginal. Un estudio de casos y controles.* **CIFUENTES L, MANRIQUE F, OSPINA J.** 1. Pag: 63-71, Medellín, Colombia : s.n., 2014, Vol. 32.
37. **IARC.** *monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans Papiloma virus.* Lyon, France : Informe de la IARC, 2007.
38. *La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cancer cervico uterino.* N° 9; Pag: 533-39, México : Rev Mexinana de Ginecología y Obstetricia, 2011, Vol. 79.
39. **OPS/OMS.** *Directrices sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervico uterino.* Washington, USA : OPS, 2013.
40. *Pre a Post conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN2-3.* **col, ALONSO I y.** 2006, Gynecol Oncol., págs. 103(2); pag: 631-636.
41. **MINSA.** *Norma de prevencón, detección y atención del cáncer de cuello uterino.* Managua, Nicaragua : s.n., 2006.
42. **LOPEZ Alejandro, LIZANO Marcela.** *cáncer Cervico Uterino y el VPH: La historia que no termina.* *Cancerología 1.* México D.F : UNAM, INC, 2006, Vols. 1: 31-55.
43. **Galbez, Alberto de la.** *Cancer de cuello uterino.* México : UMSA, 2005.

44. **OMS.** *Control integral del cáncer cervical.* 2007, 2014.
45. *Lesión premaligna del cuello uterino, un enfoque actualizado.* **Fernando, DE LA TORRE.** 4; 332-42, México : RLAP, 2008, Vol. 46.
46. *A Prospective study of absolute risk and determinants of human papillomavirus incidence among young women in costa Rica.* **CLARKE M, SCHIFFMAN M, RODRIGUEZ A and col.** 308, San José, costa Rica : BioMed Central, 2013, Vol. 13.
47. **GPC.** *Prevención y detección oportuna del cancer de cervix uterino.* México : CNETS, 2008.
48. **Salud, Instituto Nacional de.** *Determinantes sociales del Cáncer de Cérvix.* Lima, Perú : UNAGESP, Diciembre 2013.
49. *La baja escolaridad como factor de riesgo en el cáncer ce cérvix.* **CORRAL F, CUEVA P, YÉPEZ J.** 6, Pag: 511-516, Quito, Ecuador : Boletín Oficina Saint Pariam, 1996, Vol. 121.
50. *La anticoncepción hormonal como factor de riesgo para cancer cervico uterino.* **Mex, Ginecol Obstet.** 533-539, México : s.n., 2011, Vol. 79(9).
51. **OPS.** *Vacunas para VPH, una nueva herramienta de prevención.* 2005.

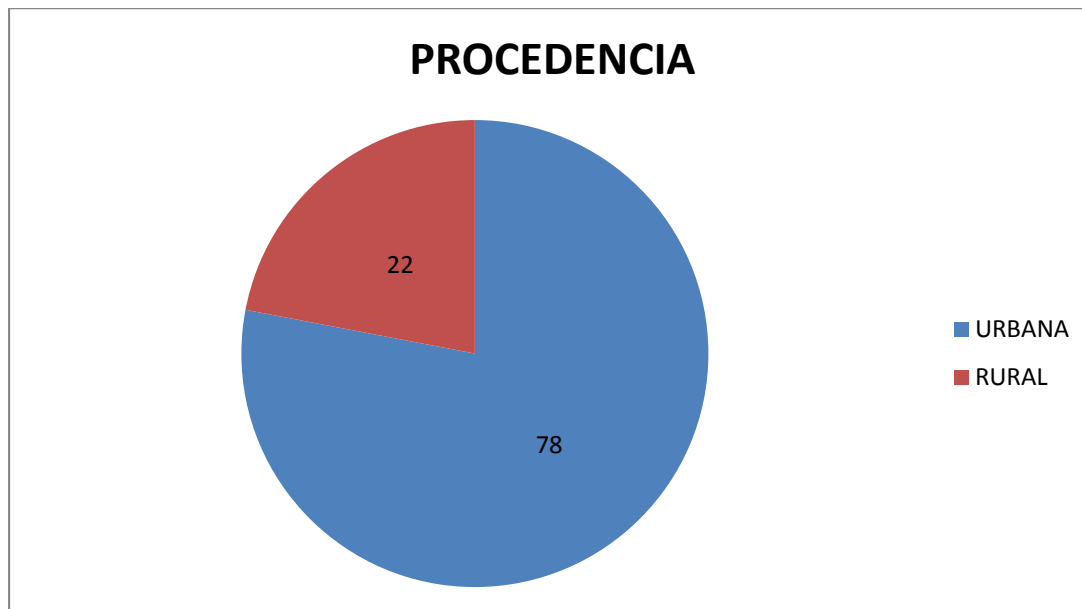
# ANEXOS

**GRÁFICO 1: RANGO DE EDAD EN MUJERES POST TRATAMIENTO POR LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX**



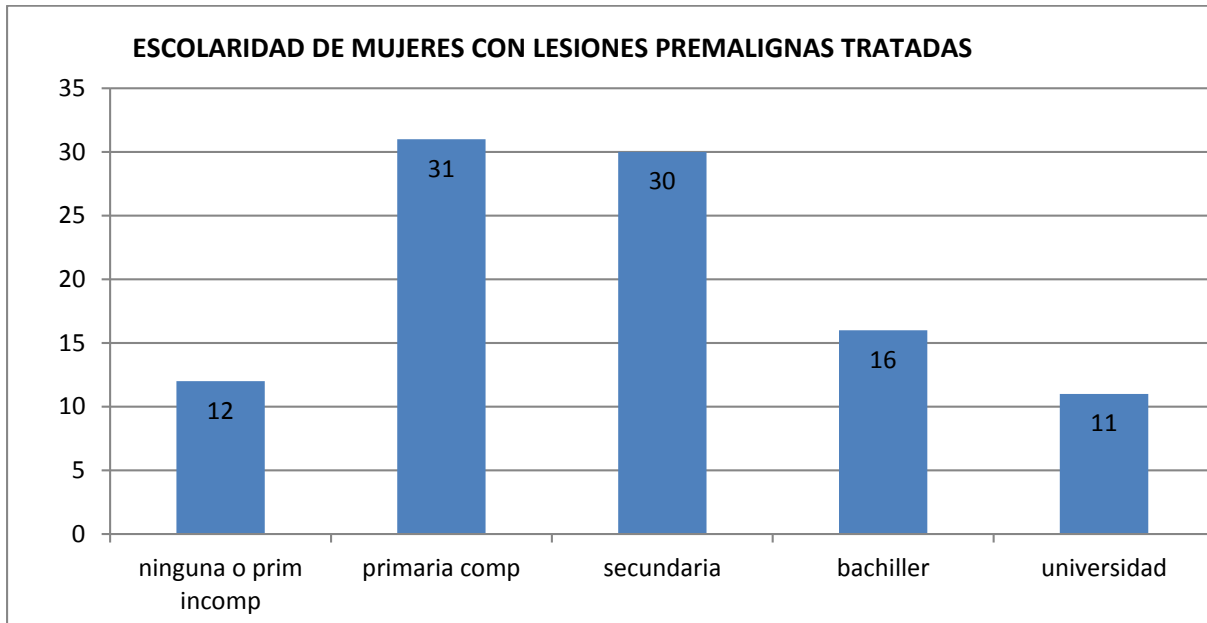
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 2: TOTAL DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX TRATADAS SEGÚN PROCEDENCIA**



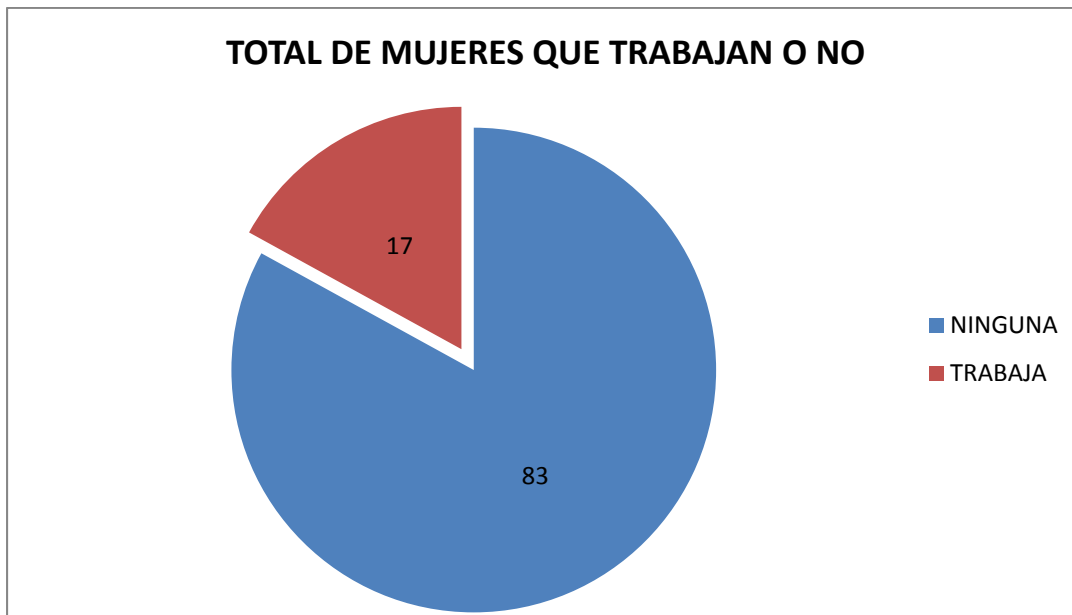
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 3: TOTAL DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX TRATADAS SEGÚN NIVEL DE ESCOLARIDAD**



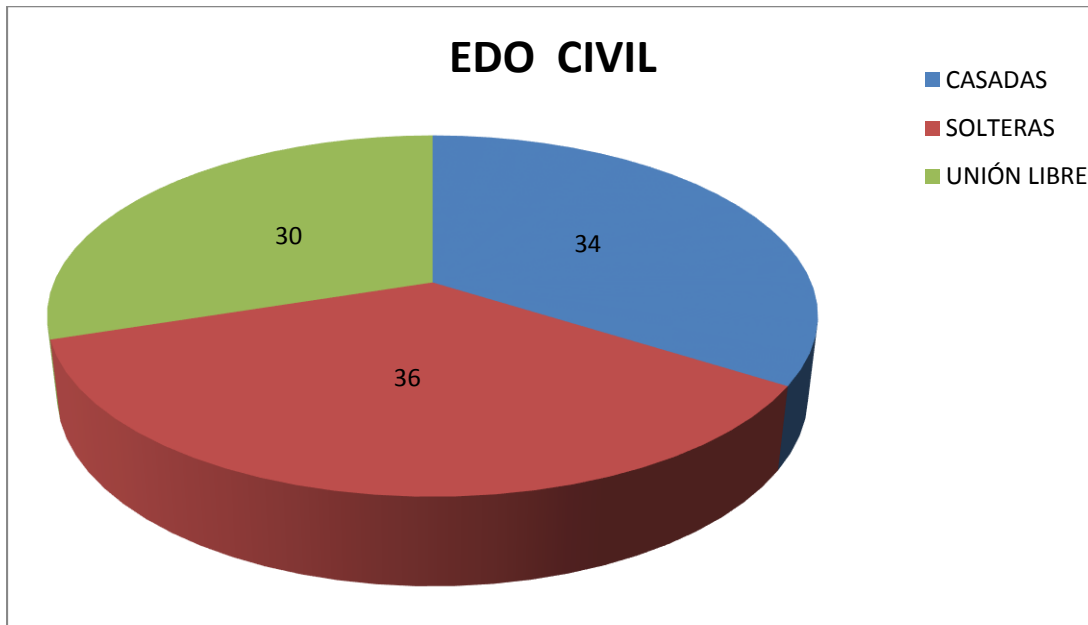
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 4: TOTAL DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX QUE TRABAJAN**



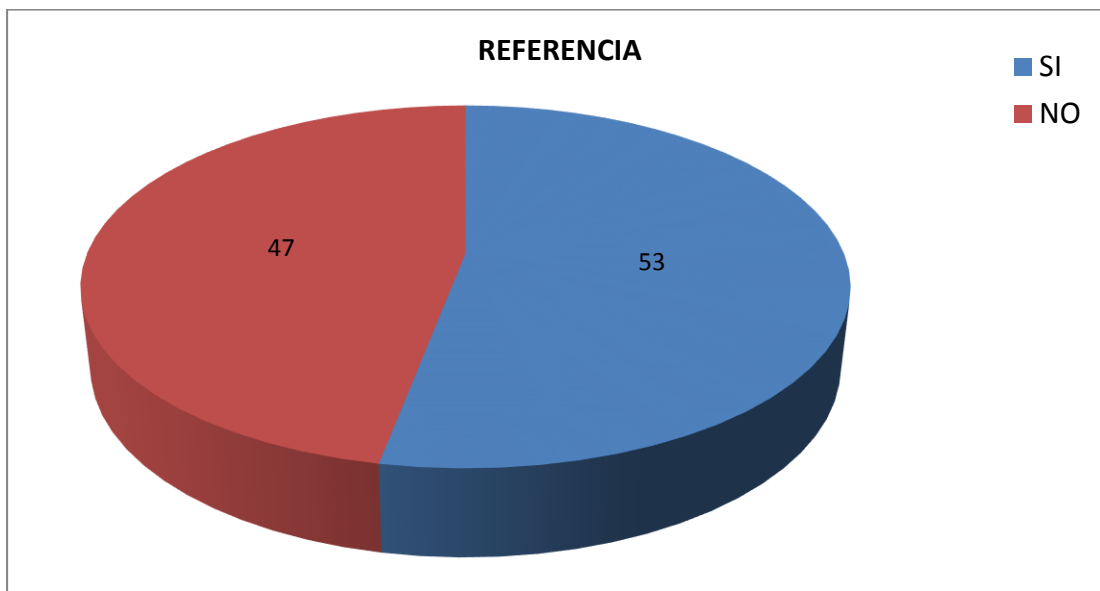
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 5: TOTAL DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX Y ESTADO CIVIL**



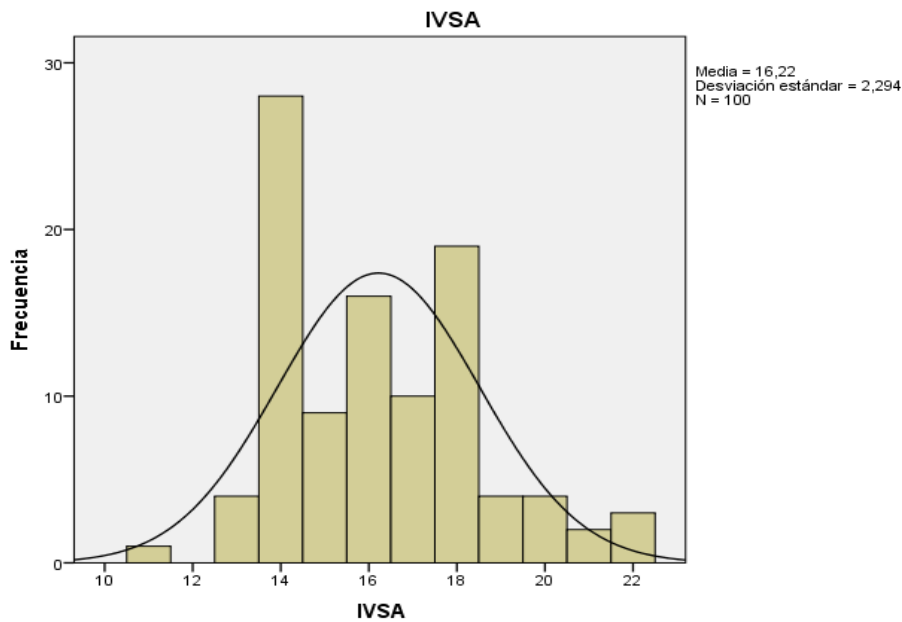
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 6: TOTAL DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX REFERIDAS DE UNA UNIDAD DE SALUD.**



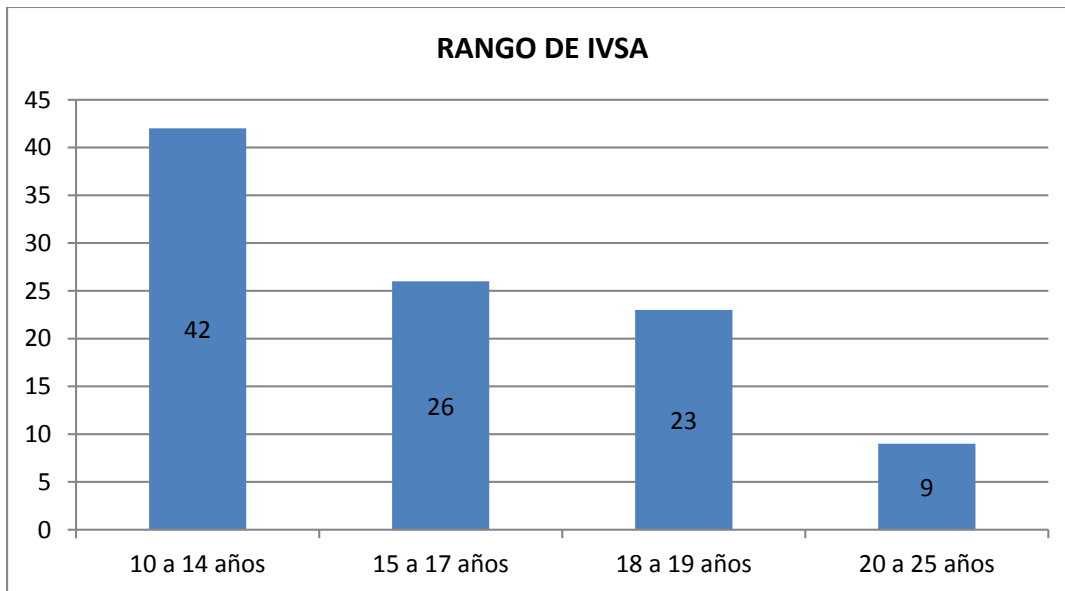
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 7: EDAD PROMEDIO DE IVSA EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX TRATADAS.**



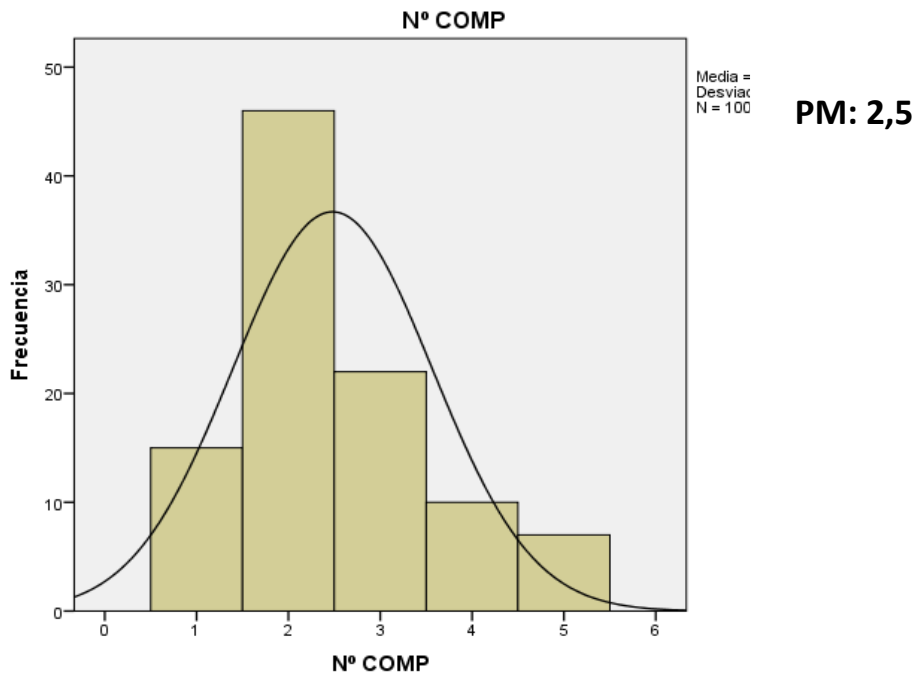
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 8: RANGO DE IVSA EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX TRATADAS.**

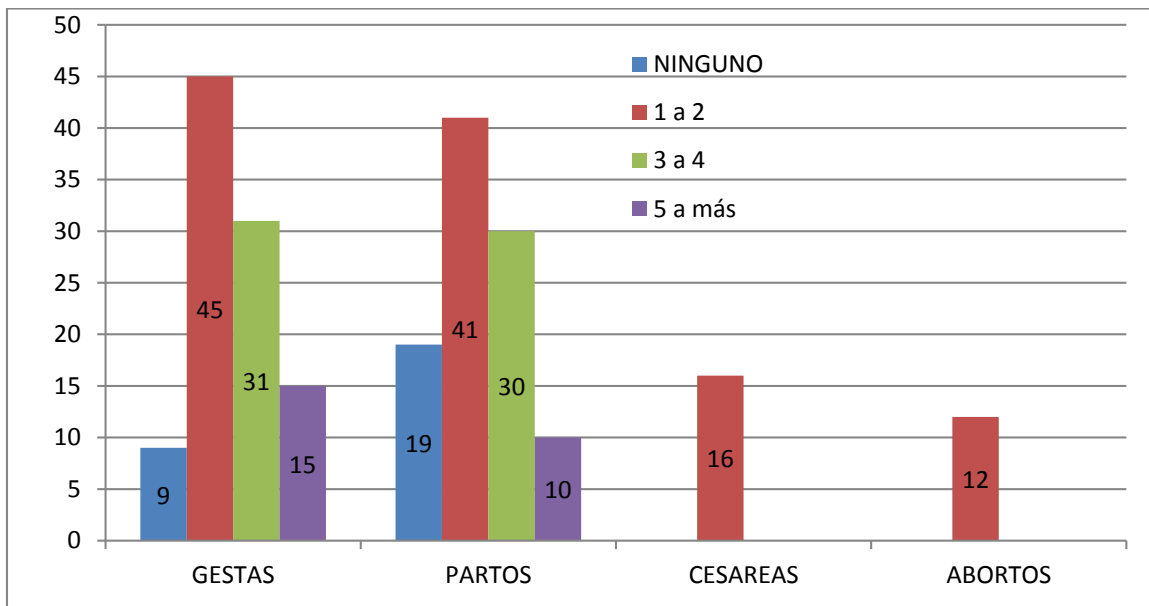


FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN

**GRÁFICA 9: PROMEDIO DE COMPAÑEROS SEXUALES REFERIDOS POR MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX TRATADAS.**



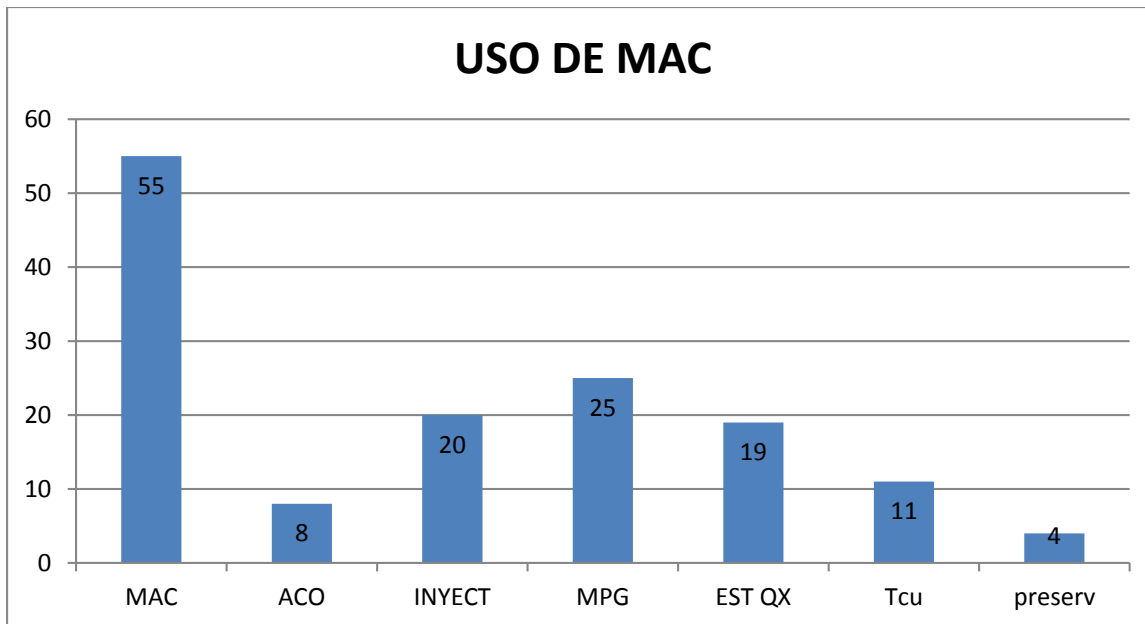
**GRÁFICA 10: DISTRIBUCIÓN SEGÚN GESTAS, PARAS, ABORTOS Y CESÁREAS EN MUJERES CON LESIONES DE CÉRVIX TRATADAS.**



FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO.

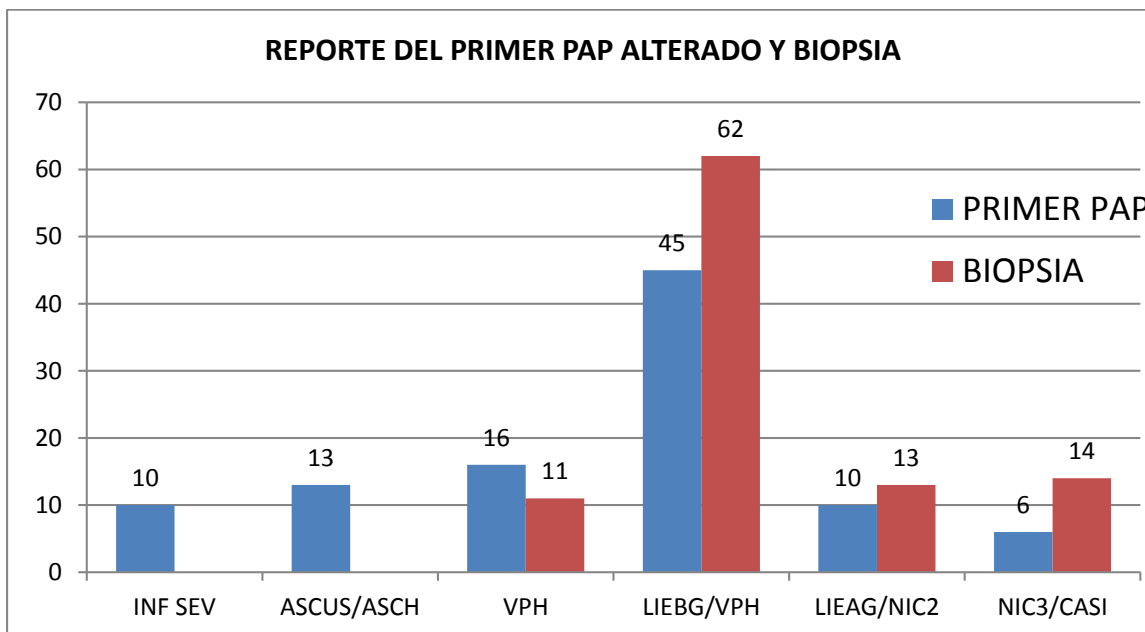


**GRÁFICA 11: DISTRIBUCIÓN DE MAC UTILIZADOS, EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX EN MUJERES TRATADAS.**



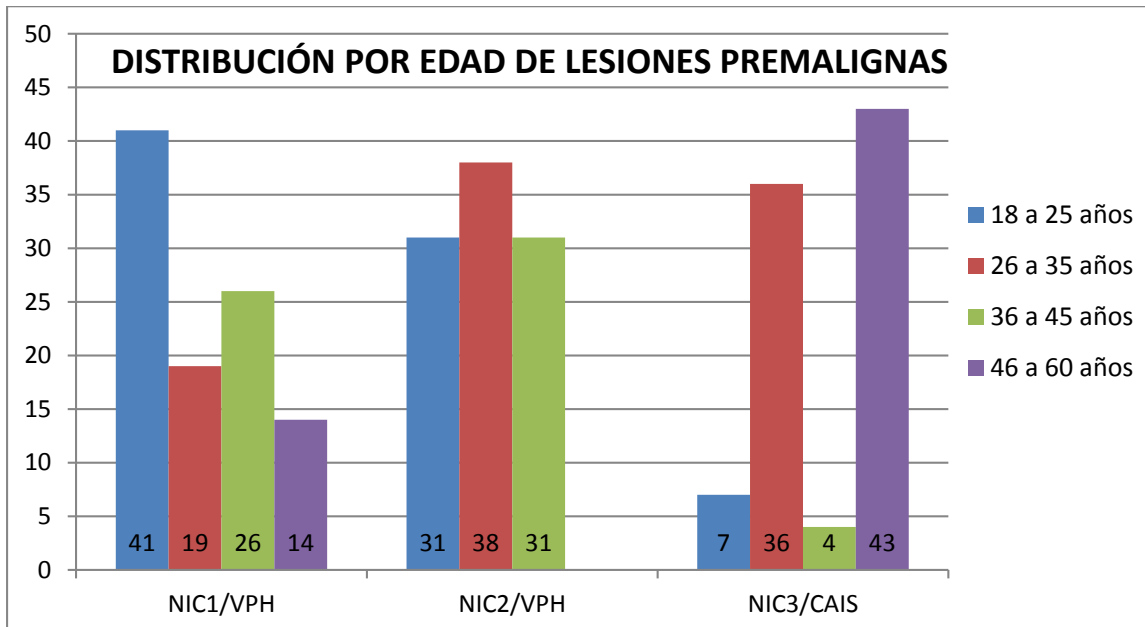
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 12: REPORTE DEL PRIMER PAP ALTERADO Y BIOPSIA DE CERVIX EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX TRATADAS**



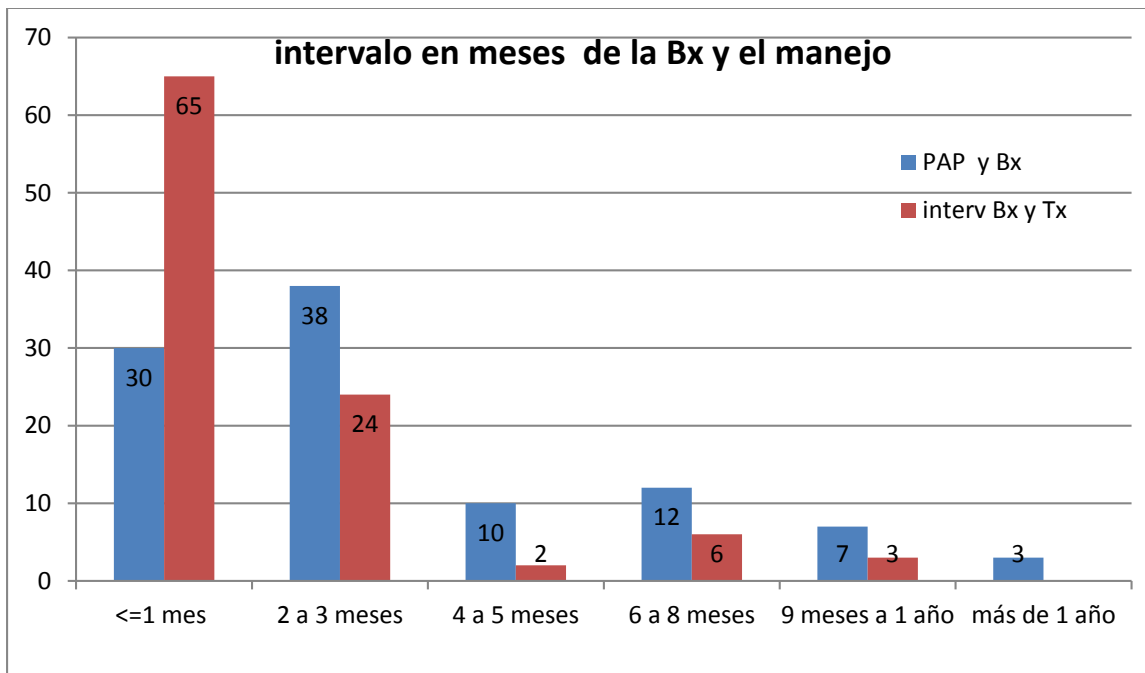
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 13: RANGO DE EDAD SEGÚN REPORTE DE BIOPSIA DE CÉRVIX EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS TRATADAS.**



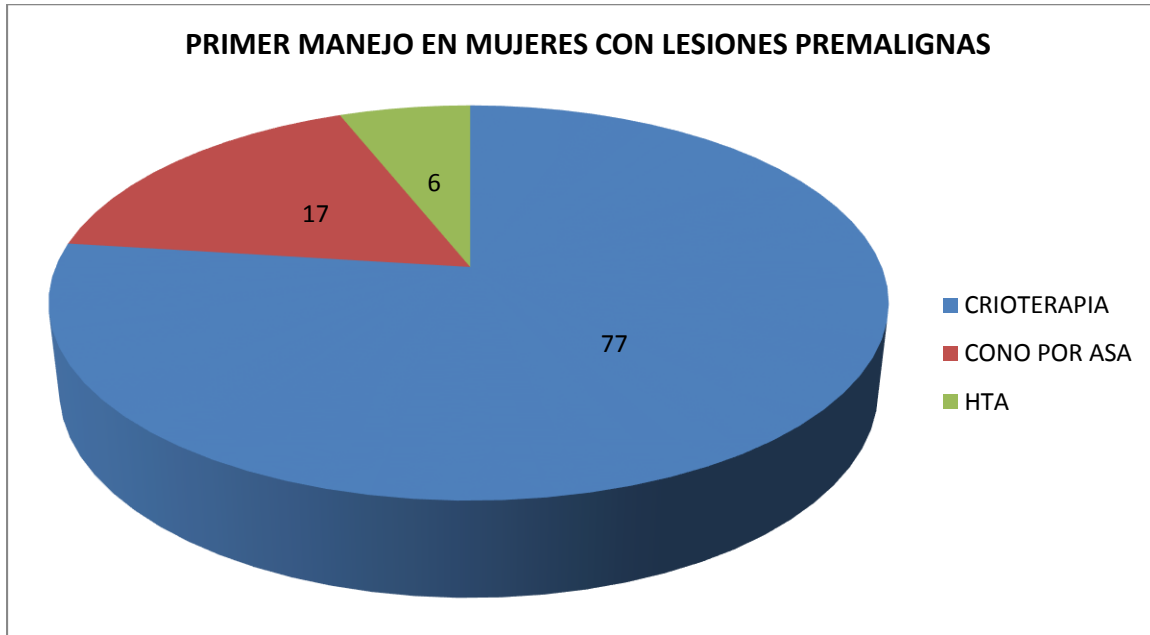
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 14: INTERVALO EN MESES DEL PAP Y BIOPSIA Y EL MANEJO EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CÉRVIX.**



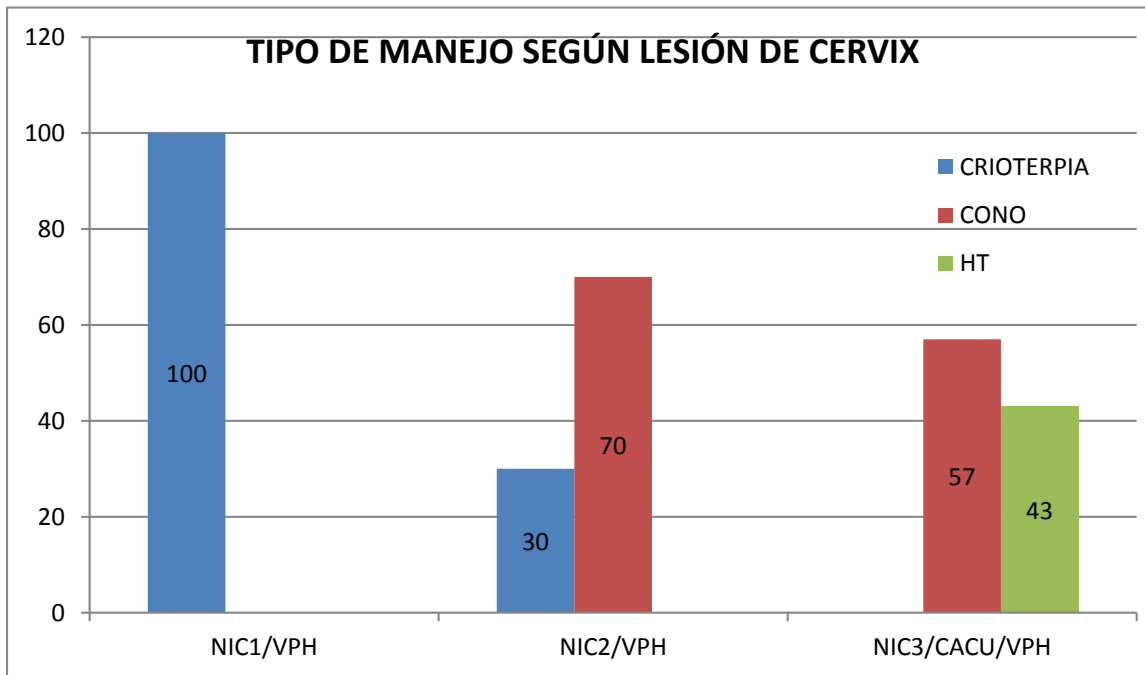
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRÁFICA 15: PRIMER MANEJO DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS DE CERVIX.**



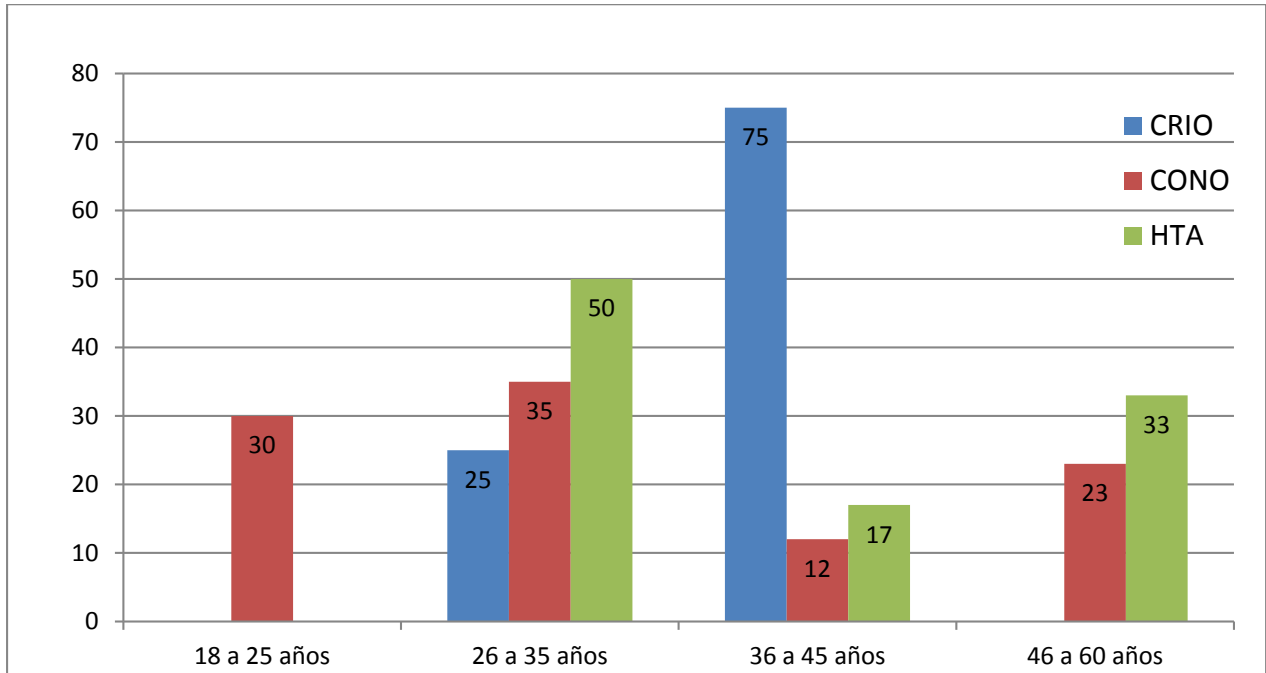
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN.

**GRAFICA 16: MANEJO DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS SEGÚN TIPO DE LESIÓN**



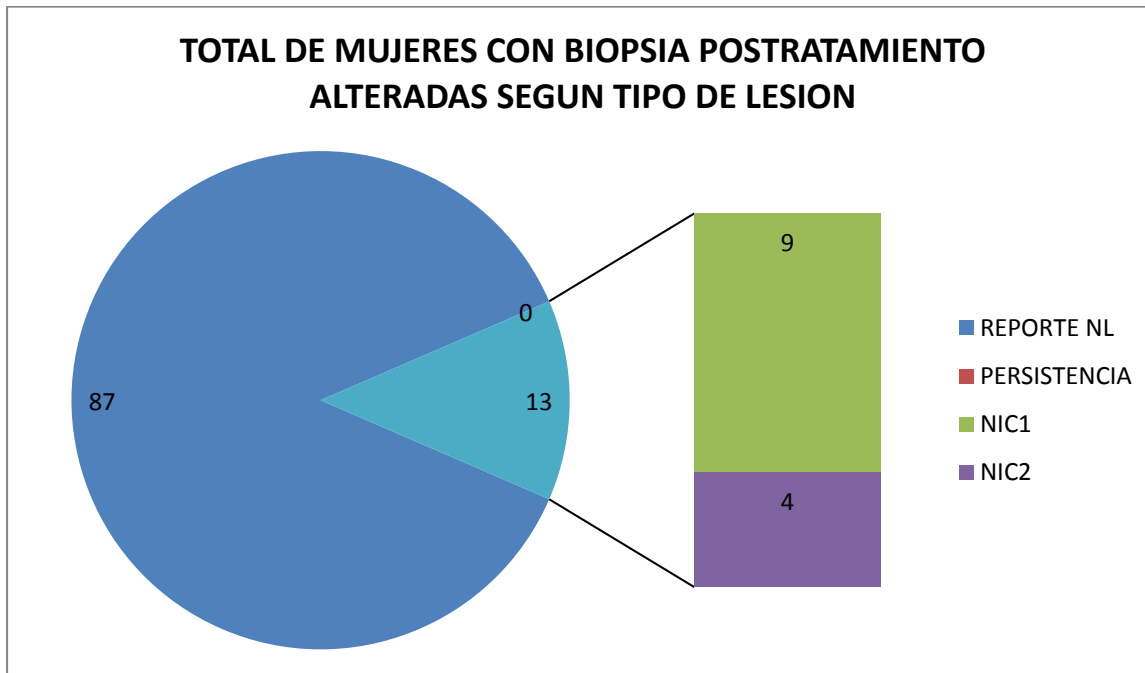
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO. HAN

**GRÁFICA 17: MANEJO INDICADO EN MUJERES CON LESIONES DE CERVIX DE ALTO GRADO SEGÚN EDAD.**

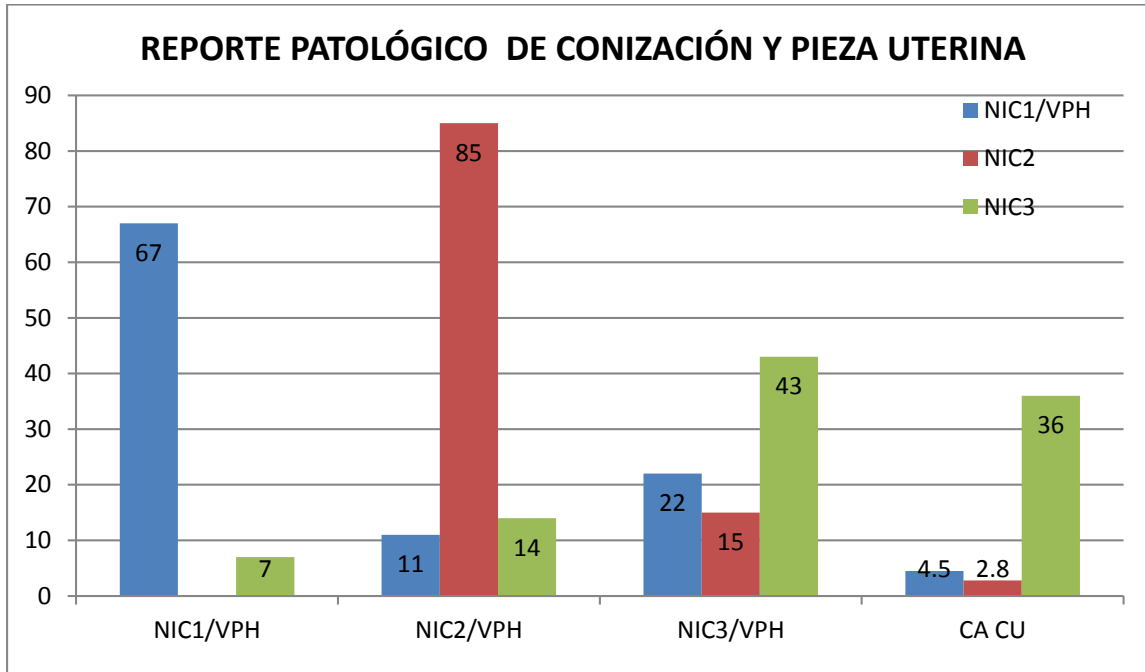


EXPEDIENTES CLÍNICOS, FICHA DE RECOLECCION DE DATOS. HAN.

**GRAFICA 18: LESIONES INTRAEPITELIALES PERSISTENTES EN MUJERES**

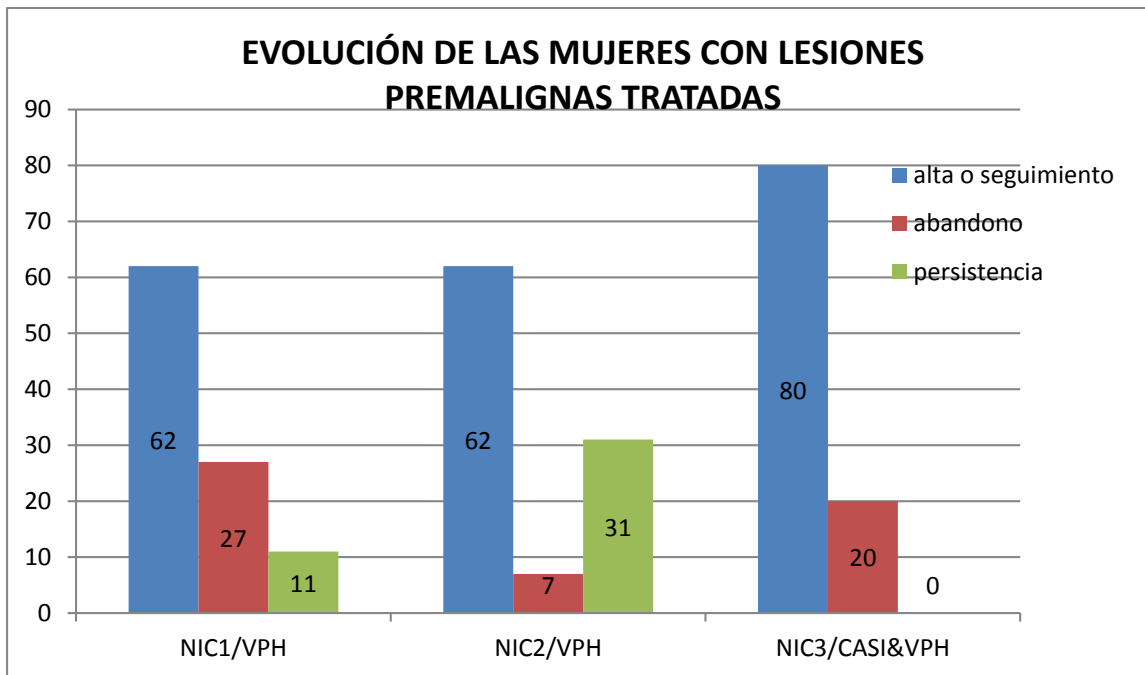


**GRÁFICA 19: REPORTE PATOLÓGICO DE CONIZACION EN MUJERES TRATADAS**



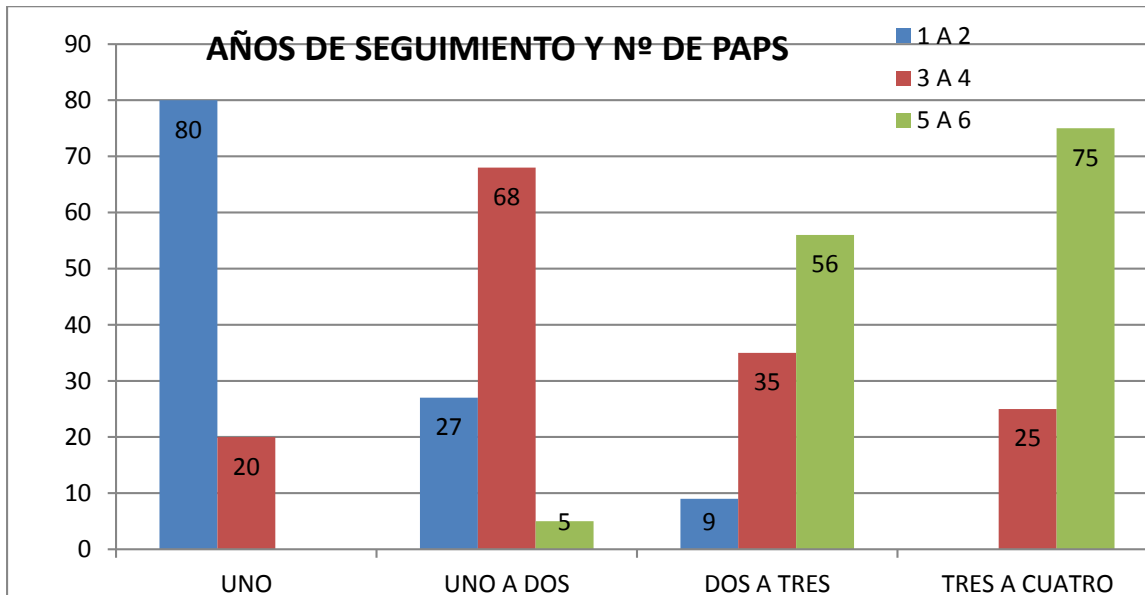
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS. LIBRO DE REGISTRO. HAN.

**GRAFICA 20: EVOLUCIÓN DE MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS EN BASE AL SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO**



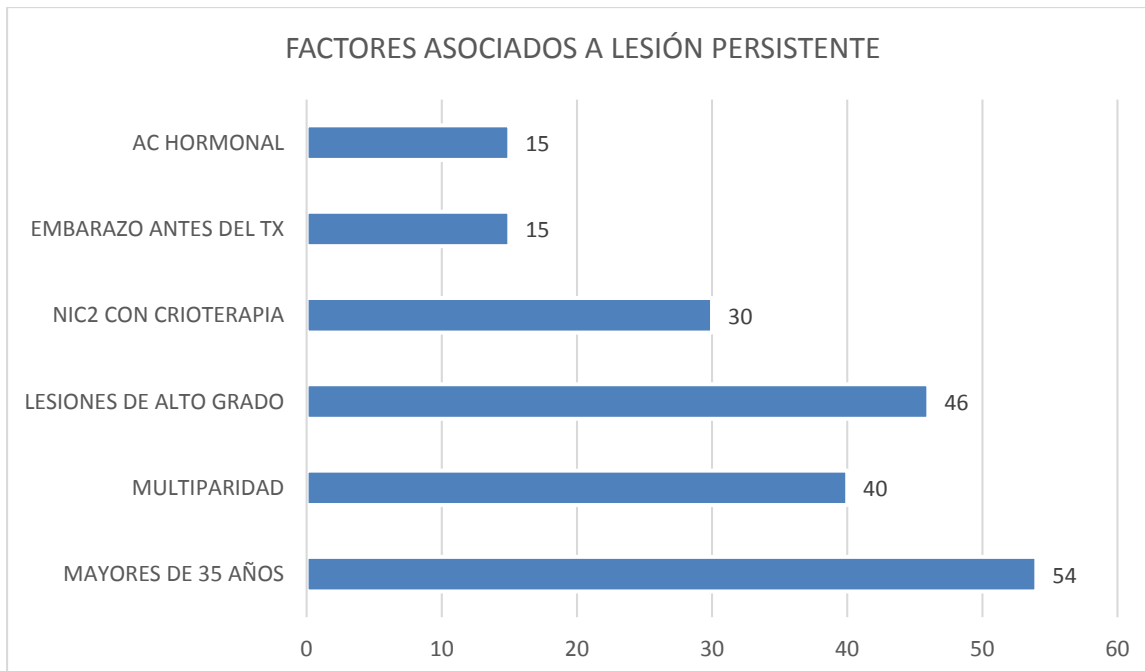
EXPEDIENTES CLÍNICOS, FICHA DE RECOLECCION DE DATOS. HAN.

**GRÁFICA 21: AÑOS DE SEGUIMIENTO Y N° DE PAPS EN MUJERES CON LESIONES PREMALIGNAS TRATADAS.**



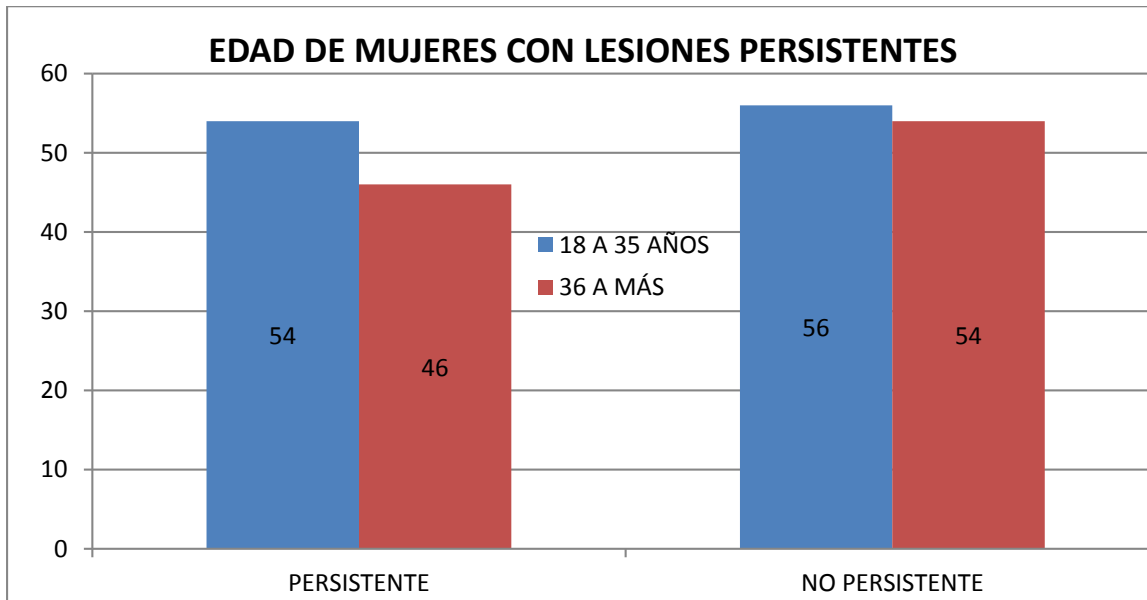
FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBRO DE REGISTROS, HAN.

**GRÁFICA 22: FACTORES ASOCIADOS A LAS LESIONES PERSISTENTES POSTRATAMIENTO**



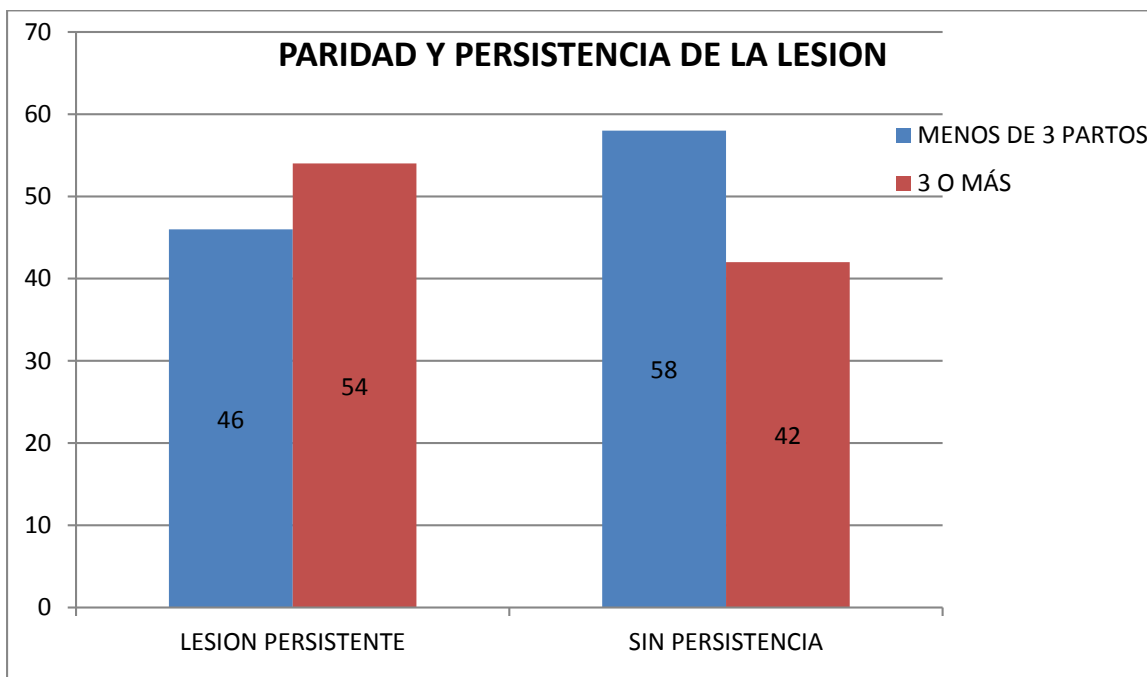
FUENTE: LIBRO DE REGISTROS, EXPEDIENTES CLÍNICOS. HAN.

**GRAFICA 23: RELACION ENTRE LA EDAD Y LESIONES PERSISTENTES EN MUJERES TRATADAS.**



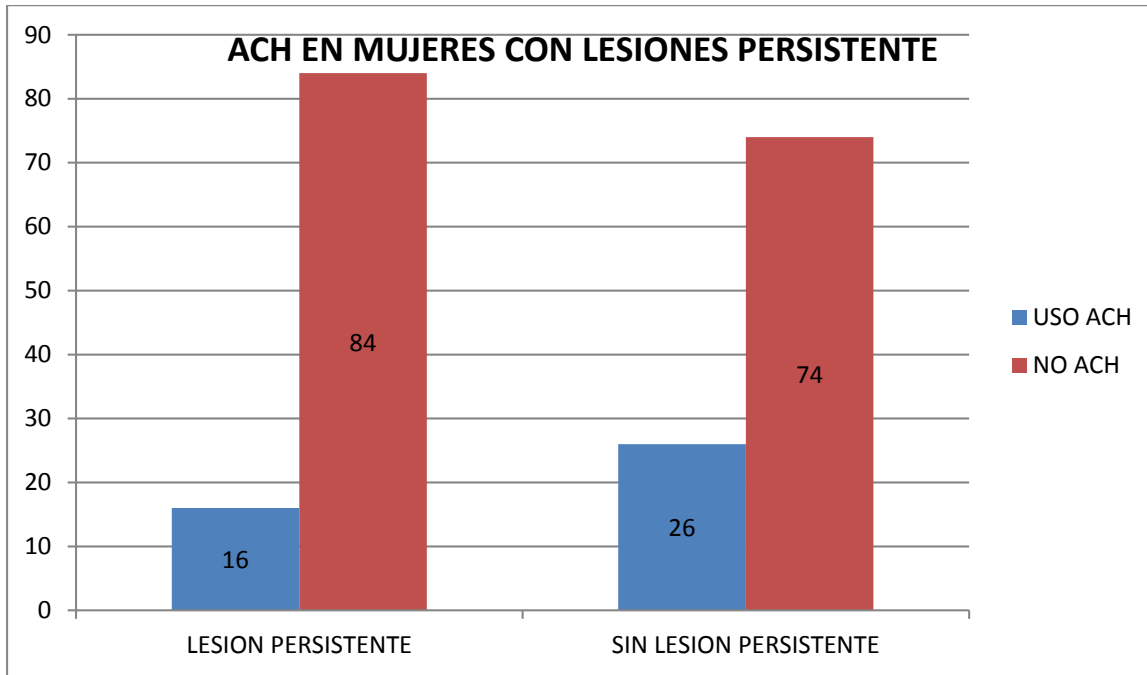
FUENTE; EXPEDIENTES CLNICOS, LIBROS DE REGISTROÑ HAN.

**GRÁFICA 24: RELACIÓN ENTRE MULTIPARIDAD Y PERSISTENCIA DE LA LESIÓN.**



FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO HAN

**GRÁFICA 25: USO ANTICONCEPCIÓN HORMONAL EN MUJERES CON LESIÓN PERSISTENTE**



FUENTE: EXPEDIENTES CLÍNICOS, LIBROS DE REGISTRO HAN