PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

FRECUENCIA DE RECURRENCIA DE LESIONES EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INTRAVAGINAL DE 5-FLUOROURACILO POSTERIOR A CONO LLETZ POR LIE DE ALTO GRADO EN EL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DE SOLCA, PERÍODO ENERO 2011 A DICIEMBRE 2017

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR: CAIZAPANTA LOZA FRANCISCO JAVIER

DIRECTOR ACADÉMICO: Dr. FERNANDO ENDARA

DIRECTOR METODOLÓGICO: Dr. HUGO PEREIRA

QUITO, 2019

ÍNDICE DE CONTENIDO

APROBACIÓN DEL DIRECTOR 7

AUTORÍA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN 8

DEDICATORIA 9

AGRADECIMIENTO 10

RESUMEN 11

ABSTRACT 12

CAPÍTULO I 13

INTRODUCCIÓN 13

CAPÍTULO II 15

MARCO TEÓRICO 15

2.1. Virus de Papiloma Humano 15

2.1.1. Clínica 16

2.1.2. Diagnóstico 17

2.1.3. Factores Relacionados 19

2.2. Cáncer de Cuello Uterino y lesiones premalignas 20

2.3. Cáncer de Cuello Uterino y HPV 22

2.4. Estadísticas 23

2.4.1. Epidemiología a nivel Mundial 25

2.4.2. Epidemiología en Ecuador 26

2.5. Tratamiento de lesiones preinvasoras y Virus de Papiloma Humano 27

2.5.1. Usos del 5-fluoracilo como protocolo de tratamiento del HPV 28

2.5.2. Recurrencias 29

2.6. Antecedentes 29

CAPÍTULO III 31

MARCO METODOLÓGICO 31

Justificación 31

Problema de investigación 32

OBJETIVOS 33

Objetivo general 33

Objetivos específicos 33

Hipótesis 34

METODOLOGÍA 34

Operacionalización de las variables del estudio 34

Universo y determinación del tamaño muestral 35

Población 35

Muestra 35

Tipo de estudio 36

Procedimientos de recolección de información 36

Instrumentos para recolección de la Información 37

CAPÍTULO IV 38

RESULTADOS 38

4.1.Resultados univariados 38

4.2.Resultados bivariados 43

CAPÍTULO V 48

DISCUSIÓN 48

CAPÍTULO VI 51

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 51

REFERENCIAS 53

ANEXO 59

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Edad de inicio de relaciones sexuales por grupos etarios 40

Tabla 2. Número de parejas sexuales 41

Tabla 3. Antecedente de ETS 41

Tabla 4. Número de controles postratamiento 41

Tabla 5. Relación entre recurrencia de la lesión y edad 44

Tabla 6. Relación entre recurrencia de la lesión y edad de inicio de relaciones sexuales 45

Tabla 7. Relación entre recurrencia de la lesión y número de parejas sexuales..... 46

Tabla 8. Relación entre recurrencia de la lesión y antecedente de ETS..... 46

Tabla 9. Relación entre recurrencia de la lesión y número de controles postratamiento 47

Tabla 10. Relación entre recurrencia de la lesión y genotipificación de HPV 47

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Histograma de edad 38

Gráfico 2. Distribución según grupos etarios 39

Gráfico 3. Histograma de edad de inicio de relaciones sexuales 40

Gráfico 4. Distribución según recurrencia de la lesión 42

Gráfico 5. Distribución según genotipificación de HPV 43

Gráfico 6. Recurrencia de la lesión y edad 44

Gráfico 7. Recurrencia de la lesión y edad de inicio de relaciones sexuales..... 45

APROBACIÓN DEL DIRECTOR

En mi responsabilidad de director académico, certifico que el doctor Francisco Javier Caizapanta Loza ha desarrollado el trabajo de investigación titulado **"Frecuencia de recurrencia de lesiones en pacientes con tratamiento intravaginal de 5-fluorouracilo posterior a cono Lletz por LIE de alto grado en el servicio de colposcopia de Solca, período enero 2011 a diciembre 2017",** aplicando todas las disposiciones institucionales, metodológicas y técnicas que dirigen ésta actividad académica.

Atentamente

Dr. Fernando Endara

AUTORÍA DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El señor Francisco Javier Caizapanta Loza, portador de la cédula de identidad número 1715856371, de forma libre y voluntaria declaro que el tema de investigación: **"FRECUENCIA DE RECURRENCIA DE LESIONES EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INTRAVAGINAL DE 5-FLUOROURACILO POSTERIOR A CONO LLETZ POR LIE DE ALTO GRADO EN EL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DE SOLCA, PERÍODO ENERO 2011 A DICIEMBRE 2017"** su contexto, ideas, análisis, discusiones, recomendaciones y conclusiones son originales, auténticas y personales.

AUTOR

Francisco Javier Caizapanta Loza

DEDICATORIA

Mi tesis se la dedico a Dios quién supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mi amada esposa Cristina por su sacrifico y esfuerzo, por su ayuda y por creer en mi capacidad; aunque hemos pasado momentos difíciles siempre ha estado brindándome su comprensión, cariño y amor.

A mi amada hija Rafaela, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depare un futuro mejor.

A mis amados padres Patricio y Fabiola y a mi hermano Wilson quienes con sus palabras de aliento no me dejaban decaer para que siguiera adelante, siempre sea perseverante y cumpla con mis sueños e ideales.

A mis amados abuelos Luis y Rosario que, aunque no pudieron estar en este momento tan importante dentro de mi vida, fueron ustedes quienes desde niño me guiaron por el sendero de la responsabilidad, el trabajo y la honestidad, no cabe duda que les extraño mucho, desearía que estuvieran aquí conmigo.

A mis compañeros y amigos, quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas, y a todas aquellas personas que, durante estos cuatro largos años de estudio constante, estuvieron a mi lado apoyándome y lograron que este sueño se haga realidad.

¡Este logro se los dedico a todos!

"Caminante, no hay camino, se hace camino al andar".

Antonio Machado

AGRADECIMIENTO

El agradecimiento de mi tesis es principalmente a Dios quien me ha guiado y me ha dado las fuerzas para poder seguir adelante.

A mi querida Pontificia Universidad Católica del Ecuador, mi alma mater, a sus autoridades y docentes en general, quienes han sido parte de este largo camino en donde han contribuido en mi formación académica.

A mis tutores de tesis, Dr. Fernando Endara, Dr. Hugo Pereira y Dra. Samanda Romero por la confianza depositada en mí, por su apoyo, consejos y enseñanzas durante todo este tiempo.

Gracias a mi hermosa familia; mi esposa Cristina, mi hija Rafaela, mis padres Patricio y Fabiola, mi hermano Wilson, por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias por estar dispuestos a acompañarme en cada sueño cumplido, y por siempre anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de las palabras que me guiaron para poder terminar con éxito un logro más dentro de mi vida profesional.

Gracias a mis amigos y compañeros dentro de mi experiencia universitaria y hospitalaria en estos cuatro años, con quienes compartí tantos momentos agradables e imborrables para el resto de mi vida, ya que sin ellos no hubiera sido lo mismo, y a todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de mis objetivos.

¡Gracias a todos!

"Elige un trabajo que te guste y no tendrás que trabajar ni un día de tu vida".

Confucio

RESUMEN

El virus del papiloma humano, es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial, se cataloga como la principal causa de cáncer cervicouterino, por lo que es importante radicarlo.

Objetivo: Determinar la frecuencia de recurrencia de lesiones en pacientes con tratamiento intravaginal de 5-fluorouracilo posterior a CONO LLETZ en pacientes con LIE de alto grado tratadas en el servicio de colposcopia del Hospital Oncológico SOLCA núcleo de Quito, en el período enero 2011 a diciembre 2017.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional, con una muestra de 160 pacientes a quienes se les realizó CONO LLETZ + aplicación de 5-fluorouracilo, entre enero 2011 y diciembre 2017, con seguimiento posterior a los 6 meses y al primer año del procedimiento, los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y se analizaron con Chi cuadrado, tomando en cuenta diferencia estadísticamente significativa si el p-valor era $< 0,05$.

Resultados: La edad más frecuente de las pacientes osciló entre 30 a 44 años, el inicio de relaciones sexuales predomínate fue entre los 16 a 21 años, la mayoría refieren hasta tres parejas sexuales, 22% presentaron antecedente de infección de transmisión sexual, el control postratamiento fue aceptable, siendo en la mayoría de más de 4 controles, el genotipo de HPV más frecuente fue el 16 y la recurrencia postratamiento al combinar CONO LLETZ + 5 fluorouracilo evidenció solo en el 21,88% de las pacientes. Se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre la recurrencia de lesiones con antecedentes de infección de transmisión sexual y número de controles postratamiento menor a 5.

Conclusiones: Con esta investigación se pudo evidenciar que la recurrencia de lesiones esta relacionada con variables como el antecedente de infecciones de transmisión sexual y el número de controles postratamiento. La recurrencia de lesiones con la combinación de CONO LLETZ + 5 fluorouracilo fue baja en este estudio, sin embargo no se puede asegurar que la misma reduce las recurrencias, para ello se precisa de estudios con grupos controles, multicéntricos, prospectivos o con mayor número de participantes.

Palabras clave: HPV, LIE alto grado, CONO LLETZ + 5-fluorouracilo, genotipo 16 y 18, recurrencia de lesión.

ABSTRACT

The human papillomavirus, is one of the most frequent sexually transmitted infections worldwide, is listed as the main cause of cervical cancer, so it is important to file it.

Objective: To determine the frequency of recurrence of lesions in patients with intravaginal treatment of 5-fluorouracil after CONET LLETZ in patients with high-grade LEL treated in the colposcopy service of the SOLCA Nucleus Oncology Hospital of Quito, in the period January 2011 to December 2017

Methodology: A retrospective, descriptive and observational study was conducted, with a sample of 160 patients who underwent CONET LLETZ + application of 5-fluorouracil, between January 2011 and December 2017, with follow-up after 6 months and the first year of the procedure, the data were obtained from the medical records and analyzed with Chi square, taking into account statistically significant difference if the p-value was <0.05

Results: The most frequent age of the patients ranged from 30 to 44 years, the onset of predominant sexual intercourse was between 16 and 21 years, most refer up to three sexual partners, 22% had a history of sexually transmitted infection, control Post-treatment was acceptable, being in the majority of more than 4 controls, the most frequent HPV genotype was 16 and the post-treatment recurrence when combining CONET LLETZ + 5 fluorouracil was evident only in 21.88% of the patients. There was a statistically significant difference between the recurrence of lesions with a history of sexually transmitted infection and the number of post-treatment controls less than 5.

Conclusions: With this research it was possible to show that the recurrence of lesions is related to variables such as the history of sexually transmitted infections and the number of post-treatment controls. The recurrence of lesions with the combination of CONET LLETZ + 5 fluorouracil was low in this study, however it cannot be assured that it reduces recurrences, for this it requires studies with control groups, multicenter, prospective or with greater number of participants.

Keywords: HPV, high grade LIE, LLETZ CONE + 5-fluorouracil, genotype 16 and 18, lesion recurrence.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (HPV), es en la actualidad, una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial, su presenta se encuentra vinculada con el cáncer cervicouterino categorizado como un problema de salud pública y el HPV unos de sus principales factores predisponentes, ambas patologías son prevenibles, por lo tanto, los esfuerzos deben centrarse en todos los aspectos relacionados con la prevención y control del HPV para contribuir al control del CCU. (Moya-Salazar & Rojas-Zumaran, 2017)

Existe una serie de elementos que pueden tomarse en cuenta como factores de riesgo para presentar infección por HPV, tales como la edad promedio de las pacientes, inicio actividad sexual entre los 15 a 17 años, más de tres parejas sexuales en el transcurso de su vida y antecedente de infección de transmisión sexual concomitante. (Rodríguez, Pérez, & Sarduy, 2014).

Se han desarrollado estudios para establecer la tipificación de HPV y su relación con cáncer de cuello uterino, evidenciado que existen genotipos de HPV con mayor riesgo de ser carcinogénicos, tales como el 16 y el 18. (Aguilar-Lemarroy, Vallejo-Ruiz, Cortés-Gutierrez, Salgado-Bernabé, & Ramos-González, 2015)

El 5-fluoruracilo es un antimetabolito cuyo efecto principal es quimioterapéutico, ha sido utilizado en pacientes con HPV de forma tópica en la presentación crema al 5%, aplicado en las verrugas de la mucosa cercana al conducto anal y en la región genitourinaria, durante un periodo de 3 a 8 semanas en intervalos de 1 a 2 veces a la semana, los mejores resultados se han descrito en lesiones cercanas al meato urinario. (Bermejo & Rodríguez, 2016)

Según la Guía de Práctica Clínica (GPC), elaborada por la Secretaría de Salud de México, el uso del 5-fluoracilo tiene una categoría de Recomendación 2++, por lo que se recomienda su aplicación tópica utilizando una capa fina sobre la lesión, de forma diaria durante cuatro semanas o es posible un tratamiento realizado tres veces por semana durante un total de diez y seis semanas. (Secretaría de Salud, 2010).

El presente estudio se estableció con la finalidad de revisar la frecuencia de recurrencia de lesiones en pacientes que presentaron LIE de alto grado y HPV genotipos 16 y 18, tratadas en la consulta de colposcopia de SOLCA con la combinación de CONO LLETZ y 5 + fluorouracilo en el periodo comprendido entre enero 2011 a diciembre 2017.

Se divide en capítulos, siendo el I la introducción, II marco teórico, III marco metodológico, IV resultados y su análisis, V discusión de los resultados y VI conclusiones y recomendaciones, finalmente se agregan las referencias bibliográficas consultadas y el modelo de instrumento utilizado para la recopilación de la información.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Virus de Papiloma Humano

El Virus del Papiloma Humano (HPV), es un virus ADN de pequeño tamaño, no encapsulado que consta de una doble cadena en forma circular, se reproduce en el núcleo de las células epiteliales donde logra alterar el sistema inmune de vigilancia y se hospeda en el queratinocito, por lo que la resistencia del huésped y la inmunidad celular juegan un papel primordial en el proceso de infección, permitiendo necrosis celular e infiltrado de células T característicos de la zona de las lesiones. (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortíz-Martínez, 2017).

La infección por este virus se adquiere por transmisión sexual, afecta a mujeres jóvenes en un gran porcentaje a nivel mundial, esto se presenta principalmente en países en vía de desarrollo, las edades más frecuentes de las pacientes oscilan entre 20 y 25 años. Se trata de una patología con una alta incidencia, aspecto que se relaciona con el inicio precoz de la actividad sexual, lo que conlleva a una mayor frecuencia de actividad sexual los adolescentes y posteriormente en adultos jóvenes, así como a un mayor número de parejas sexuales. (Castro-Vásquez & Arellano-Gálvez, 2010)

La infección por HPV, radica su importancia por ser el factor etiológico principal para el desarrollo de cáncer cervicouterino (CC), asociado a un elemento que contribuye con esta situación, como el desconocimiento de esta asociación por la población, principalmente la población de riesgo, lo cual transforma a la infección por HPV en un problema de salud pública sobre todo en países en vías de desarrollo y con alta incidencia de cáncer cervicouterino y adicionalmente se dificulta su prevención y diagnóstico precoz. (Concha, Urrutia, & Riquelme, 2012).

Se han descrito por lo menos 100 tipos de este virus, un poco más de 200 genotipos están relacionados con infecciones genitales y en la región anal, y se han identificado algunas subdivisiones según el potencial carcinogénico como alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67, 68, 73 y 82) , riesgo intermedio (26, 53, y 66) y bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 62, 64, 69, 70, 71, 72, 81, 83, 84 y CP6108). (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortíz-Martínez, 2017).

La infección por HPV está asociada a lesiones benignas, premalignas y malignas que pueden hallarse en varias partes del cuerpo, tales como tracto anogenital, la orofaringe y piel, entre algunas otras localizaciones. Los genotipos 16 y 18 han sido reconocidos como agentes etiológicos fundamentales para el desarrollo de cáncer cervicouterino, considerado como la segunda causa de muerte a nivel mundial por patología maligna del sexo femenino, con cifras que logran alcanzar más del 80% de la morbilidad y mortalidad en países subdesarrollados. (Ferlay, y otros, 2012)

Los genotipos 16 y 18 del HPV están relacionados con el 70% de los casos de cáncer cervicouterino, patología que a nivel mundial causa la muerte a unas 266.000 mujeres cada año, un aproximado del 88% de estas muertes ocurren en países de bajos ingresos. (Ochoa, Guarneros, & Velasco, 2015)

2.1.1. Clínica

La infección por HPV tienen manifestaciones clínicas muy diversas, entre estas es posible mencionar estados que pueden ser desde asintomáticos, algunos con resolución espontánea, hasta las lesiones cancerígenas tipo invasivas que llevan al paciente a la muerte; en este sentido es importante resaltar que las características clínicas son las principales responsables de su extensión y evolución, en virtud de que se puede presentar en forma latente sin lesiones visibles que solo pueden detectarse durante el examen físico con la realización de citología, la forma subclínica se diagnostica a través de la colposcopia tras la aplicación de ácido acético y la forma clínica con evidencia de lesiones en la mucosa con las típicas verrugas. (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortíz-Martínez, 2017).

En concordancia, las infecciones por HPV tienen tendencia a ser transitorias y desapareciendo en el 80 a 90 % de los casos en un período que puede oscilar entre los 7 meses a 2 años, por lo que una minoría de mujeres infectadas desarrollará lesiones premalignas y malignas cervicouterinas. En este sentido, el tiempo transcurrido entre la infección y el desarrollo de las lesiones premalignas puede ser corto, con registros frecuentes de 5 a 8 años, sin embargo, esto puede depender de factores del huésped y del virus. (Bodily & Laimins, 2011).

La infección por este virus se ha clasificado en latente, subclínica y clínica. Siendo la primera caracterizada por la presencia de HPV en células o tejidos con apariencia normal y asintomáticos, en estos casos es posible detectarlo a través de técnicas específicas como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ*.
La infección subclínica presenta cambios microscópicos en el epitelio cervical, tales como coilocitos y displasias, estos pueden ser detectados a través de citologías o cortes histológicos de tejidos afectados, se evidencia con colposcopia mediante cambios de coloración en el cuello uterino luego de aplicar ácido acético. (Bosch, y otros, 2013).
La infección clínica se caracteriza por la presencia de tumores visibles, en ocasiones con gran cantidad de tejido positivo para HPV. En estas circunstancias, los virus están viables y con tienen capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, muchos casos permanecen en periodo de latencia o subclínico. Es posible que el paciente desarrolle resistencia al tratamiento, presente regresión de las lesiones o que estas progresen hacia un cáncer invasor. (Bosch, y otros, 2013).

2.1.2. Diagnóstico

Para detectar la presencia de infección por el HPV es posible hacerlo de forma indirecta o directa. A través del examen clínico en el caso de los pacientes con lesiones visibles, es decir la evidencia de condilomas, papilomas y/o de verrugas, constituye el primer paso su detección, sin embargo, una gran parte de las infecciones por este virus son subclínicas, por lo que el diagnóstico se debe apoyar en tres

técnicas de conocido uso a nivel mundial, tales como la citohistológica, colposcopia y la detección viral. (Trujillo, Domínguez, Ríos, & Hernández, 2017).

En concordancia, el diagnóstico se realiza a través del examen clínico especialmente con apoyo de la colposcopia y los estudios de citología e histología de las muestras, finalmente es de gran utilidad los estudios de manipulación de ácidos nucleicos que permiten su tipificación con altos niveles de especificidad y sensibilidad. (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortíz-Martínez, 2017).

Según (Alfaro y Fournier (2013) el frotis de Papanicolaou continúa siendo un procedimiento de gran utilidad para el diagnóstico de HPV, permanece con una sensibilidad estipulada entre el 50 al 90%, aunque es posible que se presenten falsos negativos que dependen de factores como procedimiento y manipulación de la muestra y su preparación para el examen.

Un estudio realizado por Zoa y otros (2016) con la participación de 200 mujeres a quienes se les realizó citología por presentar ginecológicas como dolor pélvico, secreción vaginal o prurito, evidenció que 87 % de las pacientes no presentaron alteraciones citológicas. Sin embargo, la PCR demostró infección por HPV en el 57,5 % de las mujeres, de las cuales el 83,3 % pertenecía a tipos de alto riesgo, siendo el genotipo 16 el más común de todos. (Zoa, y otros, 2016).

Respecto a la combinación de las técnicas, la citología permite tener una orientación acerca de la presencia de alteraciones a nivel de las células que se asocian al HPV, por su parte la colposcopia localiza el lugar donde se ubica la lesión y con ello permite dirigir la toma de la biopsia en la zona de más probable, por su parte el estudio histológico determina el tipo y las características de la lesión que presenta el paciente. Finalmente, el diagnóstico virológico determina el agente y el genotipo del virus infectante. Esta combinación de técnicas y análisis al realizarlas de forma apropiada, permitirán obtener un adecuado y oportuno diagnóstico de la infección por HPV, complementándose para proporcionar información mucho más completa. (Apgar, Kaufman, Bettcher, & Parker-Featherstone, 2013).

Existen diversas técnicas que se utilizan para analizar virus como el HPV, entre otras, se cuenta con la inmunohistoquímica, estudios inmunoenzimáticos (EIA) y los métodos moleculares que se basan en detección del ADN o ARN, según sea el caso, siendo considerados como los métodos más efectivos. Algunos emplean el principio de complementariedad de los ácidos nucleicos, la PCR realiza la amplificación de tales moléculas, mientras que otras técnicas combinan ambos procedimientos. Cada método presenta una sensibilidad, especificidad, complejidad y valor predictivo específicos. (Pileggi, Flotta, Bianco, Nobile, & Pavia, 2014).

En este sentido, entre las ventajas de las pruebas que se basan en la detección del ADN del HPV, se encuentran el alto valor predictivo negativo, demostrado en diversos estudios que el riesgo de presentar una lesión tipo neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (LIE 3), luego de obtener un resultado para HPV negativa, es prácticamente cero después de 6 años de haberse realizado y de 10 años luego de recibir tratamiento. (Ciapponi, Bardach, Glujovsky, Gibbons, & Picconi, 2011).

En concordancia, la realización de estudios moleculares ha logrado demostrar la posibilidad de presentar una infección por HPV en mujeres cuyos resultados de citología estén negativos, incluyendo infección por subtipos de alto riesgo, esto provoca una mayor susceptibilidad para la aparición de lesiones avanzadas asociadas a estos virus, siendo este grupo de mujeres con mayor riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino. (Trujillo, Domínguez, Ríos, & Hernández, 2017).

2.1.3. Factores Relacionados

Los estudios realizados al respecto revelan que existen una serie de elementos que pueden tomarse en cuenta como factores de riesgo para presentar infección por HPV, en países como Cuba, los estudios señalan que la edad promedio de las pacientes oscila entre 40 y 49 años, un 85% inicia actividad sexual entre los 15 a 17 años, son multíparas, con más de tres parejas sexuales en el transcurso de su vida y

antecedente de infección de transmisión sexual concomitante. (Rodríguez, Pérez, & Sarduy, 2014).

Entre los factores de riesgo que permiten no solo la transmisión del virus sino también mantener la prevalencia, se encuentran: pareja sexual nueva, déficit nutricional, bajo nivel socioeconómico, antecedente de HPV, cantidad de parejas sexuales y a su vez el número de parejas de esta, inicio de coito a edades tempranas, inmunosupresión, tabaquismo, otras enfermedades de transmisión sexual, anticonceptivos orales y etnia negra. (Alfaro & Fournier, 2013).

En Latinoamérica y zona del Caribe mantiene avances tecnológicos para realizar una buena atención primaria y secundaria, sin embargo, las muertes por cáncer de cuello uterino siguen sin poder ser controladas, en este sentido se han establecido los factores de riesgo más comúnmente relacionados, entre los principales figuran: la promiscuidad, los embarazos en edad adolescente, mujeres multíparas, los trastornos nutricionales, otras infecciones de transmisión sexual como el HPV y el consumo de tabaco como uno de los principales. (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortíz-Martínez, 2017).

La promiscuidad y el inicio de relaciones sexuales tempranas predisponen a la presencia de infecciones de transmisión sexual, aspectos muy relacionados con la presencia de HPV y de lesiones premalignas en el cuello uterino, principalmente en adolescentes, dado por un epitelio aun inmaduro que no ha logrado desarrollar resistencia a ciertos factores externos como los procesos infecciosos. (Alfonso, y otros, 2011).

2.2. Cáncer de Cuello Uterino y lesiones premalignas

El cáncer cervical ocupa el cuarto lugar como cáncer más común, afectando a pacientes femeninas a nivel mundial pero con francas diferencias en cada región, particularmente los países con altos ingresos están enfocando cambios en la atención

iniciando desde el diagnóstico, donde se desplaza la citología como cribado para dar mayor importancia a estudios moleculares, mientras que en los países de bajos ingresos presentan mayor cantidad de casos y más las limitaciones económicas que permitan mantener los programas de prevención y vacunas para controlar la enfermedad y sus factores relacionados. (Espinillia, Mishra, & Shastri, 2016).

El cáncer que se desarrolla en el cuello uterino está catalogado como uno de los tumores más prevenibles y tratables, entre otros motivos, porque se trata de un tumor lento en su desarrollo a partir de una serie de lesiones precursoras. Para tal fin, los países desarrollados establecen programas de pesquisa para detectar lesiones premalignas, siendo el sistema de pesquisa más efectivo y con menor costo que el sistema oportunista o espontáneo. (Trujillo, Domínguez, Ríos, & Hernández, 2017).

Los programas de pesquisa se basan en técnicas citológicas convencionales como el Papanicolaou, la realización complementaria con colposcopia con ácido acético y/o yodo o Lugol y el apoyo en el diagnóstico molecular del HPV. Cada uno de los pasos que se ejecutan en cada técnica debe estar controlado y realizarse con precisión, en virtud de que las alteraciones que se presenten pueden conllevar a la obtención de un resultado falso. (Bosch, y otros, 2013).

La prueba de Papanicolaou o citología convencional constituye la técnica más usada para el diagnóstico de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino, siendo los programas que se basan en esta técnica, responsables de contribuir a la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer cervicouterino. Sin embargo, tiene una sensibilidad baja a moderada con número significativo de falsos negativos y alta especificidad para la detección de lesiones premalignas de alto grado y cáncer, es decir, la prueba será positiva sólo para un grupo escaso de mujeres con lesiones de bajo grado. (Apgar, Kaufman, Bettcher, & Parker-Featherstone, 2013).

La colposcopía es una técnica que complementa a la citología y es la inspección visual con el uso de ácido acético y/o yodo (Lugol), mediante el cual se puede determinar la presencia de lesiones en el cérvix uterino. Las pacientes con resultado

alterado en la citología, deben realizarse una colposcopía con el fin de determinar el sitio adecuado para la toma de una biopsia y la realización de un estudio histológico. (Alfaro & Fournier, 2013).

De manera más específica, durante la inspección visual y al aplicar una solución con ácido acético al 3 o 5%, el epitelio del cuello uterino con alguna anomalía, presentará un color blanquecino, lo que posibilita determinar si la prueba es positiva o no y adicionalmente, localizar el sitio específico para realizar la toma de la biopsia dirigida. Al aplicar una solución de Lugol en el cuello uterino, las lesiones premalignas y malignas se logran definir mejor, se tornan de color amarillo mostaza, mientras que el epitelio cilíndrico de la zona de transformación permanece de color rosado habitual. (Apgar, Kaufman, Bettcher, & Parker-Featherstone, 2013).

2.3. Cáncer de Cuello Uterino y HPV

Entre las estrategias para contribuir con el control del cáncer de cuello uterino, la Organización Panamericana de la Salud, propone un plan de acción como estrategia regional que incluye: evaluación de la situación, intensificación de la educación, la información y la orientación, fortalecimiento de los programas dirigidos a la detección y tratamiento de las lesiones precancerosas, fortalecer los registros de los casos así también los sistemas de información, mejorar tanto el acceso como la calidad del tratamiento, facilitar información acerca de la vacuna contra el HPV y promover acciones que permitan el acceso equitativo a los programas de prevención. (OPS, 2011).

México es uno de los países de América Latina que ha desarrollado estudios para establecer la tipificación de HPV y su relación con cáncer de cuello uterino, evidenciado en una investigación que el 12,4% de las mujeres participantes presentaron infección por HPV, de las cuales un 46,3% neoplasia intraepitelial grado I y el 100% neoplasia intraepitelial grado III, es decir, cáncer cervical; la

Genotipificación del HPV estableció que el 16 fue el más frecuente, otros menos frecuentes incluyen al 18, 45, 52, 58 y 39, las coinfecciones suelen ser comunes en mujeres con cáncer de cuello uterino, principalmente el HPV 16 con el 39 y el 70. (Aguilar-Lemarroy, Vallejo-Ruiz, Cortés-Gutierrez, Salgado-Bernabé, & Ramos-González, 2015).

En el norte de Brasil, se realizó un estudio sobre la infección por HPV con la participación de 265 estudiantes universitarias, se les realizó citología y diagnóstico viral por medio de la PCR. El 11,4 % de las muestras estudiadas mostraron la presencia del virus, siendo los tipos más frecuentes el 61 en el 5,3 % de las pacientes, seguidas por los tipos 82, 16, 59 y 6, datos que difieren del resto de América. (Covre, y otros, 2015).

Un metanálisis realizado en 23 países africanos, con la participación de 17,273 mujeres de las cuales: 1,019 presentaron células escamosas atípicas con significación no determinada, 1,444 lesiones intraepiteliales de bajo grado, un grupo de 1,571 lesiones intraepiteliales de alto grado y 4,067 con carcinomas cervicales invasivos. La prevalencia de HPV en estas pacientes fue: 4,4 % el genotipo 16 y 2,8 % el genotipo 18 en mujeres con citología normal, en el grupo con células escamosas atípicas fue de 12,0 % para el tipo 16 y 4,4 % el tipo 18 , con lesión intraepitelial de bajo grado fue de 14,5 % para el tipo 16 y 10,0 % para el 18, en las que presentaron lesión intraepitelial de alto grado fue de 31,2 % el HPV 16 y 13,9 % el tipo 18, mientras que en el cáncer cervical invasivo fue de 49,7 % para el 16 y 18,0 % para el tipo 18. (Ogembo, y otros, 2015).

2.4. Estadísticas

El HPV, es la enfermedad de trasmisión sexual más común del mundo y la más frecuente en los Estados Unidos de América. La incidencia en el mundo aproximadamente es 10% y durante toda la vida el riesgo de exposición a la infección

es de un 50 a 80%, esto varía de acuerdo a edad, localización geográfica y la frecuencia de tamizaje, dicho de otra manera; casi el 80% de la población mundial está expuesta a los 50 años de edad. Actualmente 20 millones de personas están infectadas y se estima que existirán más de 6 millones de nuevos casos al año, se sugiere además que tres de cada cuatro personas que tienen relaciones sexuales se infectarán en algún tiempo de sus vidas. (Alfaro & Fournier, 2013).

La prevalencia de la infección por HPV en mujeres con citología negativa se ha registrado entre el 10 al 12% de los casos, los datos varían en cada región, sin embargo, está establecido el HPV como uno de los agentes etiológicos fundamentales en el desarrollo del cáncer cervicouterino, con altas tasas de morbilidad y mortalidad, principalmente en países en vías de desarrollo. (Ogembo, y otros, 2015)

En algunos países la información acerca de la prevalencia de la infección por HPV según técnicas moleculares es escasa, en Cuba por ejemplo, la prevalencia es de 94,3 % mujeres con citologías positivas y un 41,4 % con citología negativa, siendo los genotipos más frecuentes en estas mujeres 16,18, 31, 58, 33, 45, 39, entre los cuales, el más frecuente fue el 16. (Soto, y otros, 2016)

A nivel mundial la mayor incidencia de infección por HPV según la edad, está registrada en mujeres menores de 25 años, disminuyendo marcadamente según aumenta la edad, luego se presenta un segundo pico de los 45 años en adelante, algunos países no presentan este segundo pico. La infección por HPV con reportes citológicos negativos es diferente según las regiones geográficas, por ejemplo, en países del occidente asiático oscila en 1,1 a 2,5% en África de 30,2 a 37,1% y en el Caribe 29,0 - 42,2%, en esta región, los registros más bajos se presentan en América del Norte entre 4,6 a 4,7%, mientras que en América del Sur oscila entre 14,7 y 15,8% y Centroamérica desde 12,6 a 13,5%. (Ogembo, y otros, 2015).

Según el genotipo, los cinco más comunes son 16 con un registro de 3,2 %, 18 con cifras de 1,4 %, el genotipo 52 con 0,9 %, el 31 con 0,8 % y 58 con 0,7 %.En este

sentido, el genotipo 16 es el más frecuente nivel de todas las regiones del mundo con ligeras variaciones, principalmente en América del Norte y Europa, zonas con baja prevalencia del virus y sin embargo muestra mayor frecuencia del tipo 16. El HPV tipo 18 es el segundo en frecuencia. (Mendoza, y otros, 2012), (Melo, y otros, 2014).

2.4.1. Epidemiología a nivel Mundial

En países como México han logrado clasificar el porcentaje de pacientes y sus diferentes lesiones asociadas, obteniendo que las pacientes estudiadas un 77,3% de las pacientes con LIE de bajo grado se encontró HPV, en el LIE de alto grado 92,4% y en las pacientes con cáncer de cuello uterino 91,2% presentaban el virus. (Ochoa, Guarneros, & Velasco, 2015).

Un estudio que incluyó a 2.956 mujeres de México, de las cuales 1.020 presentaron citología normal, 931 con LIE de bajo grado, 481 de alto grado y 524 con cáncer cervicouterino, la prevalencia de HPV fue de 67,1% de las muestras de las cuales el 39,4% era genotipo 16 y un 7,5% presentó genotipo 18, otros grupos menores 52 y 58; concluyen que es importante la determinación de los genotipos del HPV para enfatizar en los programas de prevención. (Salcedo, Pina-Sánchez, Vallejo-Ruiz, Monrroy-García, & Aguilar-Lemarrov, 2014).

En Colombia se realizó un estudio similar en el cual se analizaron 200 frotis de Papanicolaou, evidenciando que el 70% eran positivas para HPV, los genotipos de alto riesgo estuvieron presentes en el 46,4%, los de bajo riesgo el 16,4% y un grupo de 37,1% presentó ambos, así también, entre las muestras positivas el 57,1% tenían múltiples infecciones por HPV; entre los genotipos más frecuentes señalan el 16, 53 y 52, concluyen la importancia de este tipo de estudios para guiar los programas de atención y control de la enfermedad. (Vargas, y otros, 2016).

2.4.2. Epidemiología en Ecuador

En el sur del país se realizó una investigación para determinar la prevalencia de HPV de alto riesgo en pacientes con diagnóstico de lesiones malignas y pre malignas, donde el 64,5% de las muestras resultaron positivas para los genotipos 16 y 18 entre los más frecuentes, seguidos de los genotipos 58 y 51. (Dalgo, y otros, 2017).

En Azogues se identificó la infección por HPV en 117 mujeres en edad fértil a través de Papanicolaou en combinación con Genotipificación de HPV, adicionalmente se indagaron aspectos relacionados con la presencia de la patología, evidenciando que el promedio de edad fue de 39 años, oscilando entre 19 a 59 años el total de las participantes, el 82,05% proceden de zonas rurales, el 86,32% llegaron hasta primaria mientras que el resto del grupo alcanzó solo hasta la secundaria, un grupo de 8,5% refirieron haber tenido hasta cinco compañeros sexuales, 28% cuatro parejas y el 31,6% tres parejas, un grupo minoritario del 17,98% señaló uso del preservativo; respecto a los resultados de los exámenes, el 13,7% presentó células escamosas atípicas de significado indeterminado, el 7,7% LIE de alto grado y el 6,8% LIE de bajo grado, un 38,46% presentaron pruebas de Papanicolaou positivo y 1,7% HPV genotipo 16, con 0% de coincidencias entre citología y PCR, por lo que concluyen que se presentaron falsos negativos con el estudio de Papanicolaou. (Estrada, 2018)

En la ciudad de Ambato, la incidencia de NIC grado I es del 1,5%, de las cuales el 19,09% tenían entre 37 a 39 años, el 28,18% eran de ocupación doméstica, 50% son casadas, 30,9% alcanzaron el nivel de instrucción básica completa, la edad de inicio de relaciones sexuales es de 12 a 14 años en el 50% de las pacientes, ese mismo porcentaje refiere 1 a 2 gestas, el 86,36% ha tenido al menos 2 parejas sexuales y el 90,9% presentaron signos sugestivos de HPV. (Aviles, 2014).

2.5. Tratamiento de lesiones preinvasoras y Virus de Papiloma Humano

Las lesiones preinvasoras e invasoras de cáncer de cuello uterino, luego de su confirmación con métodos histológicos, colposcopia y biopsia exo y/o endocervical, en los casos de colposcopia insatisfactoria o cuando la lesión se extiende en dirección al canal endocervical, se realiza un legrado endocervical. Se realiza conización cuando se sospecha microinvasión, adenocarcinoma in situ o ante la presencia de disociación colpo-histológica, siendo en estos casos un procedimiento diagnóstico y terapéutico. (Ministerio de Salud. Chile, 2015).

En cuanto al tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado, para mayores de 25 años, se recomienda el tratamiento escisional, el cual puede repetirse ante una persistencia de la lesión. Para mujeres menores de 25 años, luego de mantener observación y control con colposcopia cada 6 meses, se realiza extirpación electroquirúrgica de lazo (LEEP) y métodos ablativos, en los casos que presenten colposcopia insatisfactoria el tratamiento será escisional. (Moscicki & Cox, 2010).

En cuanto al HPV, en la actualidad no se cuenta con un tratamiento específico para el virus, por lo que las alternativas deben ser consensuadas, así como tener presente la extensión de la lesión y su morfología, para poder tomar la decisión más acertada que le permita a la paciente elevar su calidad de vida y reducir las consecuencias, el éxito del tratamiento dependerá de la mejor opción elegida con base a las posibilidades de adherencia al mismo por parte de la paciente. (Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch, & Ortíz-Martínez, 2017).

Al respecto se presentan una serie de alternativas que incluyen la terapia química tópica como Ácido Tricloroacético (ATA) con acción citoquímica y el 5-fluorouracilo que actúa como antimetabolito, los antimicóticos como la podofilina; otros métodos son destructores de tejido como la crioterapia, la termocoagulación, Laser, electrocoagulación diatérmica, asa dérmica y conización, adicionalmente es posible utilizar inmunomoduladores como el interferón. (Carrillo, Hernández, Hernández, & Zárate, 2012).

2.5.1. Usos del 5-fluoracilo como protocolo de tratamiento del HPV

Se trata de un medicamento cuyo uso fundamental es el tratamiento de varios tipos de cáncer, entre estos el gástrico, sin embargo en México se ha acumulado experiencia de su efectividad en la remisión de condilomas localizados en la vagina y en lesión intraepitelial, con un porcentaje cercano al 80% de los casos, uno de los esquemas refiere su administración con aplicador vaginal en un área de 5 cm^3 de forma diaria por 5 días continuos, colocando un tapón vaginal, tomando la precaución de cubrir con pasta lassar la región perianal para proteger efectos de posibles escurrimientos del medicamento. (Carrillo, Hernández, Hernández, & Zárate, 2012).

El 5-fluoruracilo es un antimetabolito cuyo efecto principal es quimioterapéutico, en Argentina su uso en pacientes con HPV es de forma tópica en la presentación crema al 5%, se aplica en las verrugas de la mucosa cercana al conducto anal y en la región genitourinaria, durante una periodo de 3 a 8 semanas en intervalos de 1 a 2 veces a la semana, los mejores resultados se han descrito en lesiones cercanas al meato urinario; los efectos adversos incluyen ardor, dolor, ulceras y edema donde es aplicado, sin embargo, se concluye que la combinación de dos o más métodos resulta en una mejor respuesta terapéutica. (Bermejo & Rodríguez, 2016).

Según la Guía de Práctica Clínica (GPC), elaborada por la Secretaría de Salud de México, el uso del 5-fluoracilo tiene una categoría de Recomendación 2++, lo cual implica que se basa en una serie de revisiones sistemáticas caracterizados por una alta calidad según estudios de cohortes y en otros casos estudios de casos y controles que poseen muy bajo sesgo o bajo riesgo de confusión, con una probabilidad alta de presentar una relación causal; en la GPC recomiendan su aplicación tópica utilizando una capa fina sobre la lesión, de forma diaria durante cuatro semanas o es posible un tratamiento realizado tres veces por semana durante un total de diez y seis semanas. (Secretaría de Salud, 2010).

2.5.2. Recurrencias

Se denomina persistencia o recurrencia, a la presencia de una lesión intraepitelial antes de cumplirse 18 meses del tratamiento, luego de este tiempo se considera nuevo caso, se estima en un 10% la persistencia postratamiento de una LIE, de las cuales el 90% ocurren en los primeros 12 meses. (Katki, y otros, 2013).

El tratamiento de una persistencia depende del hallazgo histológico, siendo el procedimiento similar al de un nuevo caso, considerando aspectos anatómicos y antecedentes. Por ejemplo, pacientes con una conización previa, puede que no sea posible una reconización y se requiera histerectomía, salvo consideraciones de deseos de procreación de la paciente. Al obtener controles negativos continuará seguimiento habitual de manera preventiva. (Leguevaque, y otros, 2010).

Luego del tratamiento de una lesión intraepitelial existe riesgo de persistencia o recurrencia a corto y largo plazo, estimado entre el 5 al 13%. El objetivo principal del seguimiento que ha de realizarse a las pacientes con lesiones intraepiteliales II y III es el de detectar la persistencia o recurrencia de la lesión. En este sentido, el riesgo de desarrollar cáncer invasor en pacientes tratadas por presentar lesiones preinvasoras, depende de la persistencia o la reinfección de HPV de alto riesgo. (Ministerio de Salud. Chile, 2015).

El seguimiento debe incluir al menos tres opciones: colposcopia, PAP y tipificación viral, siendo el método más usado la combinación de las dos primeras, en tres controles con seis meses de separación. Cuando adicionalmente se agrega la presencia de HPV, el seguimiento postratamiento debe incluir al menos 3 PAP anuales negativas antes de espaciar el control. (Ministerio de Salud. Chile, 2015).

2.6. Antecedentes

Un estudio realizado en México, permitió comparar la efectividad para pacientes con HPV entre el tratamiento con destrucción de tejido empleando únicamente electrocirugía y la combinación de este método con la aplicación de 5-FU, se trató de un estudio longitudinal y prospectivo que incluyó a 229 pacientes con diagnóstico

histológico de condilomas, se dividieron en dos grupos iguales cuyos resultados señalan que el tratamiento combinado es más efectivo que la electro-cirugía sola. (Trejo, García, Tolentino, Gómez, & López, 2009)

Una revisión permitió evaluar la eficacia del tratamiento con 5-FU tópico en pacientes con diagnóstico de verrugas genitales no inmunocomprometidas, las evaluaciones demostraron que el 5-FU obtuvo resultados más satisfactorios para la curación en comparación con el placebo o ningún tratamiento; otros tratamientos incluyeron AMCS y podofilina, con tasas de curación variables, tal vez por la gran cantidad de métodos revisados, sin embargo, con el 5-FU se obtienen buenos resultados terapéuticos, los cuales fueron inferiores cuando se comparó con el 5-FU combinado con láser o con Inf alfa-2a. (Batista, Atallah, Saconato, & Da Silva, 2010).

Un estudio realizado en Loja por Palacios (2016) de tipo retrospectivo con la participación de pacientes que acuden a consulta externa del hospital SOLCA Loja, presentando diagnóstico de NIC III y que fueron tratadas con CONO LLETZ. El objetivo de la investigación fue valorar la efectividad del tratamiento, el compromiso de los bordes quirúrgicos y del canal endocervical, establecer la relación citológica, colposcópica e histopatológica pre y post tratamiento, adicionalmente se determinaron las complicaciones y seguimiento de las pacientes. Presentaron una edad promedio de 32 años, la efectividad del tratamiento se registró en 95 %, 3 casos presentaron compromiso del vértice, correspondiendo a cáncer invasor y adenocarcinoma.

El estudio anterior logró evidenciar una correlación citológica, colposcópica y patológica en el 82% de los casos, la concordancia entre biopsia y cono fue del 94%. Las complicaciones más frecuentes incluyeron dolor, sangrado, leve, leucorrea. El primer control cito-colposcópico a los cuatro meses fue negativo. Segundo control se realizó a los 8 meses, donde se evidenció un caso de NIC 1. Concluye el autor que la conización LLETZ es el procedimiento ideal en pacientes con NIC III. (Palacios, 2016).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Justificación

El cáncer de cuello uterino se encuentra fuertemente vinculado a la presencia de HPV con evidencia científica y demostrado a través de estudios de índole diversa desde clínicos hasta moleculares, de manera que el HPV se considera la causa principal de desarrollo de este cáncer, adicionalmente es importante resaltar que los tratamiento disponibles han alcanzado niveles de éxito superiores al 95%, sin embargo el seguimiento es importante para vigilar las posibles recurrencias, las cuales pueden alcanzar hasta entre el 5% al 25% durante los dos primeros años luego del tratamiento, este seguimiento debe realizarse por lo tanto se estipula que debe ser realizado con citología y colposcopia cada 6 meses después del tratamiento y la determinación de HPV a los 6 y a los 12 meses posteriores. (Pérez, 2017)

El presente estudio evaluó, en forma retrospectiva, la eficacia de la aplicación del 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes con antecedente de LIE de alto grado, en las que se realizó CONO LLETZ, con el requisito fundamental de la presencia de genotipificación para HPV 16 o 18 positivo, por ser altamente oncogénicas, en el servicio de colposcopia de SOLCA, a estas pacientes se les realizó control al 8vo día posterior al tratamiento, para realizar curaciones y se iniciaron 2 aplicaciones bisemanales por 4 semanas del 5-FU intravaginal.

Para lograr el objetivo propuesto se realizó una revisión sistemática de las historias clínicas de las pacientes cuyo resultado en la tipificación del HPV especificó que se trata de un genotipo 16 y 18, se les administró tratamiento con 5-FU post a CONO LLETZ con controles sucesos suficientes como para establecer la evolución, de esta manera se pudo establecer la eficacia del 5-FU para erradicar el HPV y eliminar por lo tanto el potencial riesgo de cáncer cervicouterino que este virus conlleva.

Problema de investigación

El cáncer de cuello uterino se ha tipificado como una de las principales patologías que afecta a la mujer y como un problema de salud pública, por lo que diversas corrientes señalan la necesidad de establecer políticas públicas que intervengan en el proceso de la enfermedad, principalmente en los países de bajos recursos, donde se ubica el mayor porcentaje de muertes por esta patología y se evidencian mayores limitaciones para la implementación de programas preventivos con énfasis en el tratamiento del HPV, dada la estrecha relación que mantiene con el desarrollo de este cáncer, en este sentido, los esfuerzos deben encaminarse en estudios que se basen en el control y tratamiento del virus. (Moya-Salazar & Rojas-Zumaran, 2017)

Estas patologías son prevenibles y el tratamiento del cáncer de cuello uterino ha demostrado eficacia al implementarse en etapas tempranas, sin embargo las recurrencias deben evitarse para garantizar mayor y mejor sobrevida, en este sentido algunos países han realizado combinaciones de tratamientos para lograr esta meta, por ejemplo, al aplicar un tratamiento clínico complementario como el 5-fluorouracilo, cuya acción principal radica en intervenir en la síntesis de ADN e inhibir la formación de ARN promoviendo un desequilibrio metabólico que resulta en la muerte de la célula afectada, se pueden evitar las recurrencias. (Matus-Santos, y otros, 2016).

En la actualidad, a pesar de que existe evidencia científica que sustenta el uso del 5-fluorouracilo en aplicación tópica, como tratamiento complementario para pacientes con LIE de alto grado por infección con HPV y posterior a CONO LLETZ, no se han realizado estudios sobre este tema en nuestro país.

Se considera importante realizar este estudio, ya que puede implementarse una herramienta adicional de tratamiento en nuestro país, con el cual se contribuye a disminuir de manera significativa el riesgo de recurrencia de la enfermedad posterior a CONO LLETZ en pacientes con LIE de alto grado por HPV, basado en la evidencia recolectada en estudios y artículos científicos que avalan el uso del 5–fluorouracilo

como tratamiento clínico seguro y efectivo en piel y mucosas, con bajos efectos secundarios para la paciente y buena adherencia al tratamiento.

Del planteamiento se obtiene la siguiente pregunta de investigación:

¿La aplicación tópica intravaginal de 5-Fluorouracilo, como tratamiento clínico complementario posterior a Cono LLETZ, es un método útil para disminuir el riesgo de recurrencia de lesiones en pacientes con antecedente de LIE de alto grado por infección de HPV 16 -18?

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la frecuencia de recurrencia de lesiones en pacientes con tratamiento intravaginal de 5-fluorouracilo posterior a CONO LLETZ en pacientes con LIE de alto grado tratadas en el servicio de colposcopia del Hospital Oncológico SOLCA núcleo de Quito, en el período enero 2011 a diciembre 2017

Objetivos específicos

1. Establecer la prevalencia de LIE de alto grado en las pacientes.
2. Describir los factores de riesgo que presentan las pacientes tratadas por esta patología en el servicio de colposcopia del Hospital Oncológico SOLCA núcleo Quito.
3. Determinar la presencia de infección por HPV en estas pacientes.
4. Evaluar la evolución de las pacientes que recibieron la combinación de CONO LLETZ + 5 Fluorouracilo a los 6 meses y al año de su aplicación con citología vaginal y determinar el porcentaje de curación o progresión de la lesión.

Hipótesis

La aplicación tópica intravaginal del 5-fluorouracilo como tratamiento clínico complementario posterior a CONO LLETZ en pacientes con LIE de alto grado más Genotipificación de HPV 16 y 18, es eficaz para evitar la recurrencia de lesiones.

Nota: por ser un estudio retrospectivo y descriptivo regularmente no se requiere de planteamiento de hipótesis, sin embargo, por ser un requisito académico de la PUCE se ha decidido agregarla.

METODOLOGÍA

Operacionalización de las variables del estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL		ESCALA	INDICADOR
		Categoría Variable	Tipo		
EDAD	Años Cumplidos desde su nacimiento hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa	Continua	Años de cada paciente	Medidas de tendencia central y dispersión
EDAD DE INICIO DE RELACIONES SEXUALES	Edad de primera relación sexual con penetración parcial o completa	Cuantitativa	Continua	Edad de primera relación sexual	Medidas de tendencia central y dispersión
NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES	Número de parejas sexuales desde inicio de vida sexual hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa	discreta	Parejas sexuales	Medidas de tendencia central y dispersión
ANTECEDENTE DE ETS	Infecciones por agentes de trasmisión sexual	Cualitativa	Nominal	SI NO	Porcentaje

					Frecuencia
NÚMERO DE APLICACIONES DE 5-FU	Número de veces que se le administró el tratamiento con el fármaco 5FU	Cuantitativa	discreta	Total de aplicaciones	Medidas de tendencia central y dispersión
NÚMERO DE CONTROLES POST-TRATAMIENTO	Veces que acudió a la consulta de control al terminar tratamiento	Cualitativa	Ordinal	SUFICIENTES: Control a los 3, 6 y 12 meses posteriores al tratamiento (3 controles) INSUFICIENTES: Controles menores a 3 en un periodo de 1 año posterior al tratamiento.	Porcentaje Frecuencia
RECURRENCIA DE LA LESIÓN	Método Papanicolaou realizado como control postratamiento	Cualitativa	Nominal	SI NO	Porcentaje Frecuencia
GENOTIPIFICACION DE HPV	Proceso de determinación del genotipo o contenido genómico, en forma de ADN al HPV	Cualitativa	Nominal	Genotipificación de HPV 16 y 18 positivos.	Porcentaje

Universo y determinación del tamaño muestral

Población

La población estuvo conformada por todas las pacientes con diagnóstico de infección por HPV y genotipo 16 y 18 que acudieron al Hospital Oncológico SOLCA núcleo de Quito, en el período enero 2011 a diciembre 2017 y fueron tratadas con la combinación de CONO LLETZ + 5 FU, las cuales incluyen 158 mujeres

Muestra

La muestra es una parte de la población con todas las características necesarias para representarla, en cuyos sujetos se obtuvieron los datos que se decidieron indagar, para el presente estudio se tomó como muestra el total de la población, es decir las 158 pacientes. Sin embargo, durante la búsqueda de información se hallaron dos

historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión por lo que se decidió agregarlas a la muestra, quedando finalmente conformada por 160 pacientes.

Criterios de inclusión

1. Se incluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de LIE de alto grado y HPV con genotipos 16 y 18 a quienes se les practicó CONO LLETZ combinado con aplicación de 5 FU.
2. Pacientes que hayan cumplido el tratamiento con dosis completa de 5- FU
3. Pacientes que hayan acudido a los controles sucesivos por un periodo no menor de un año.
4. Pacientes cuyas historias clínicas contaban con los datos completos y suficientes para la investigación.

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de LIE de alto grado y HPV con genotipos diferentes al 16 y 18
2. Pacientes que no hayan cumplido el tratamiento con 5 FU
3. Pacientes que no hayan cumplido con los controles sucesivos
4. Pacientes cuyas historias clínicas no contaban con los datos completos y suficientes para la investigación.

Tipo de estudio

Se trató de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Procedimientos de recolección de información

Para este estudio, se tomaron en cuenta las pacientes atendidas en el periodo enero 2011 a diciembre 2017, se obtuvieron los datos del registro de la historia clínica de

cada paciente que fue sometida a este tratamiento, la información recolectada se organizó en una base de datos para su posterior análisis

Instrumentos para recolección de la Información

El estudio se efectuó obteniendo los datos directamente de las historias clínicas, para lo cual se diseñó un instrumento que permitió recopilar la información que cumpliera con los objetivos propuestos.

CAPÍTULO IV

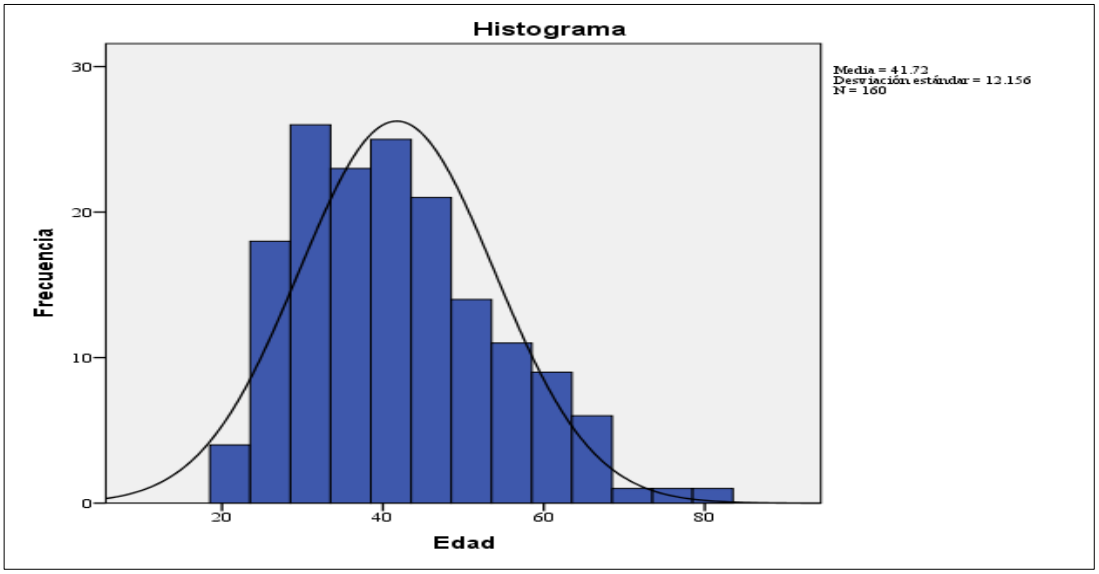
RESULTADOS

Para el cálculo de los resultados, los datos fueron recolectados de las historias clínicas, logrando obtener el 100% de la información planificada, la cual se organizó en tablas o gráficos para su mejor comprensión

4.1. Resultados univariados

Las edades estuvieron comprendidas entre un mínimo de 21 años y máximo 80, con una media de 41,73, mediana de 40 y DS de 12,156

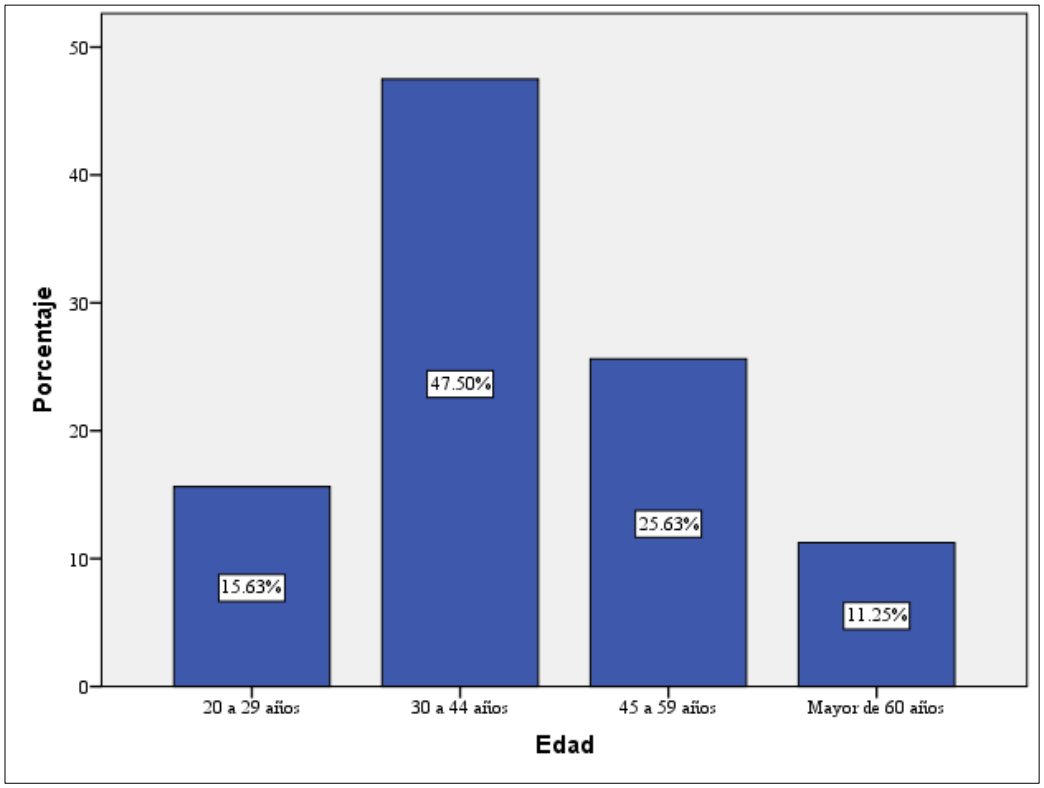
Gráfico 1. Histograma de edad



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

Al organizar la muestra en grupos etarios se obtuvo que la mayoría de las pacientes tienen edades que oscilan entre 30 a 44 años, seguidas de 45 a 59 años y de 20 a 29 años con 5,6%. El grupo de menor registro fueron las mayores de 60 años.

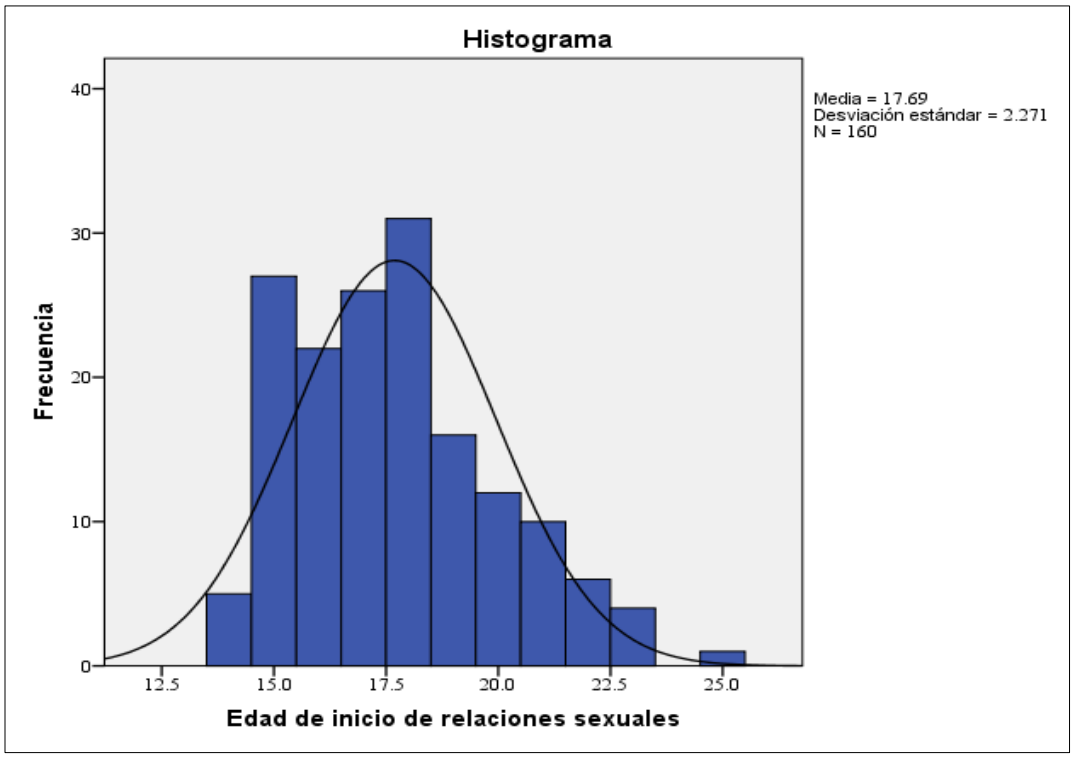
Gráfico 2. Distribución según grupos etarios



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

La edad en la cual iniciaron las relaciones sexuales presentó un mínimo de 14 años y un máximo de 25, con una media de 17,9, la mediana en 17,50 y DS en 2,271

Gráfico 3. Histograma de edad de inicio de relaciones sexuales



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

La edad de inicio de las relaciones organizadas por grupos etarios, permite evidenciar que la mayoría se encuentran entre 16 a 21 años, le siguen en frecuencias las pacientes cuyo inicio de relaciones sexuales lo realizan durante la adolescencia.

Tabla 1. Edad de inicio de relaciones sexuales por grupos etarios

	Frecuencia	Porcentaje
hasta 15 años	31	19.4
16 a 21 años	118	73.8
Mayor de 21 años	11	6.9
Total	160	100.0

Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

Más de la mitad de las participantes en el estudio refieren un número de pareja sexual hasta 3, mientras que al menos un tercio de ellas refiere más de 3 parejas sexuales.

Tabla 2. Número de parejas sexuales

	Frecuencia	Porcentaje
Mayor de 3	51	31.9
Hasta 3	109	68.1
Total	160	100.0

Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

Poco menos de la cuarta parte de las pacientes refiere haber presentado como antecedente alguna enfermedad de transmisión sexual

Tabla 3. Antecedente de ETS

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	35	21.9
No	125	78.1
Total	160	100.0

Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

Todas las participantes realizaron un control suficiente, es decir, mínimo tres controles postratamiento, sin embargo, es importante destacar que más de la mitad de las participantes lograron realizarse más de 4 controles.

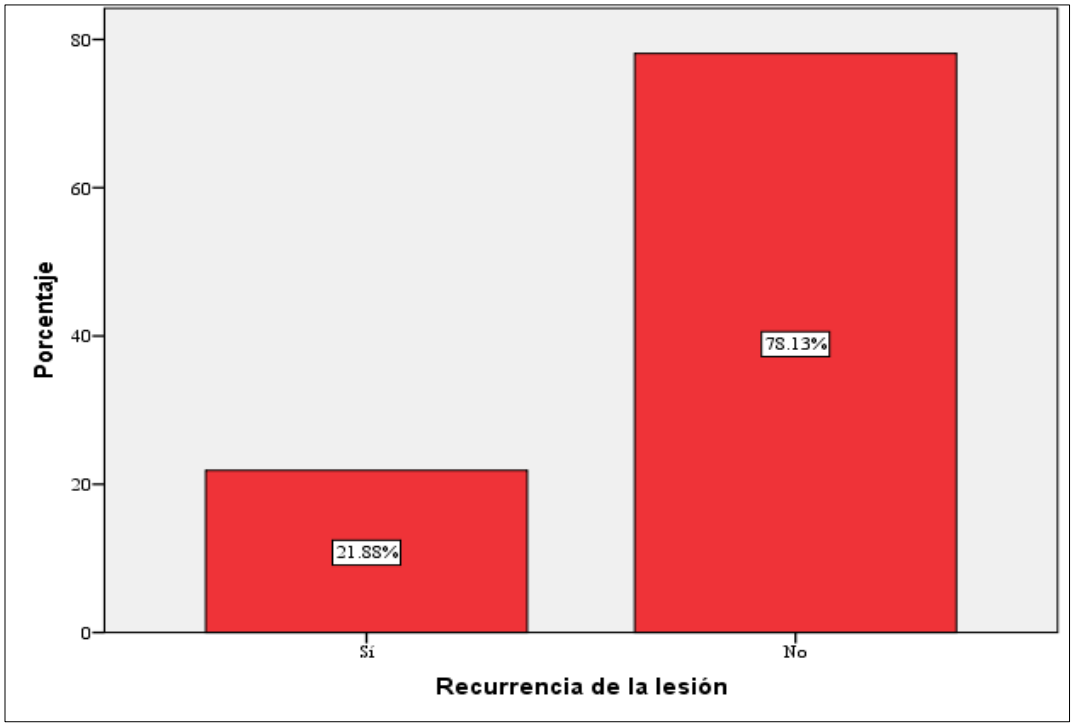
Tabla 4. Número de controles postratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Hasta 4	62	38.8
Más de 4	98	61.3
Total	160	100.0

Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

En cuanto a la recurrencia de la lesión menos de una cuarta parte de las participantes presentó esta situación, mientras que en la mayoría de los casos no se evidenció recurrencia de la lesión.

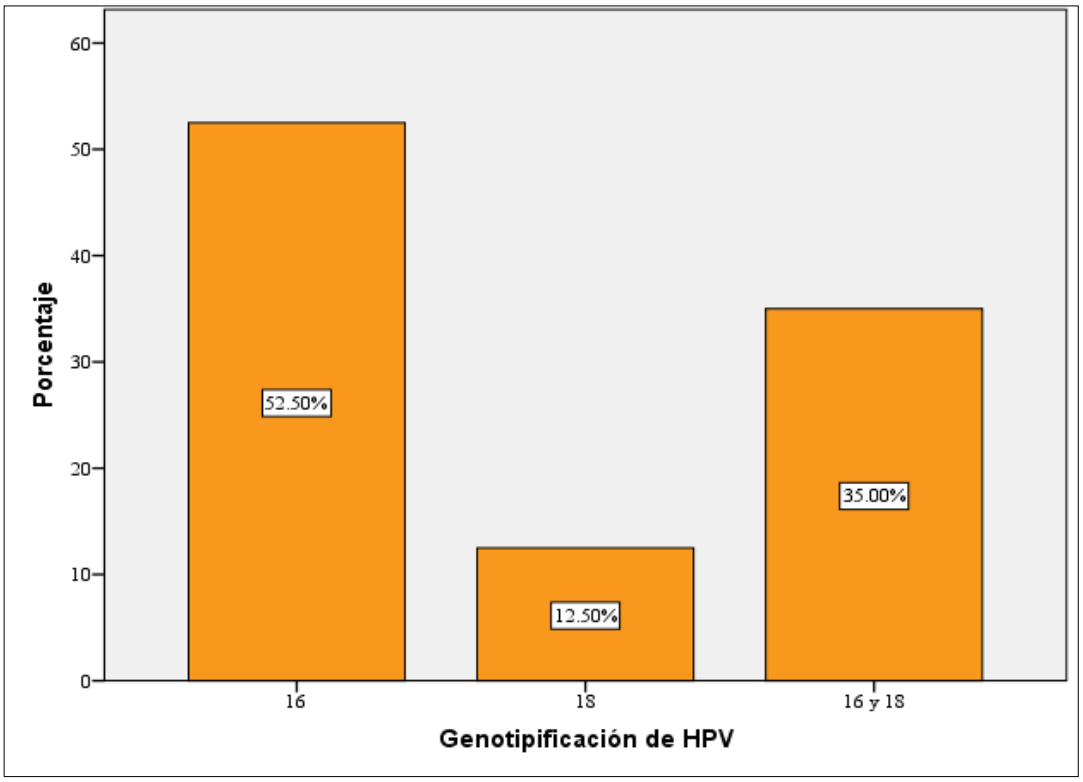
Gráfico 4. Distribución según recurrencia de la lesión



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

Todas las pacientes participantes del estudio presentaban HPV con genotipos 16 o 18, de las cuales, al menos la mitad presentaban solo genotipo 16, una minoría solo genotipo 18 y se evidenció la presencia de ambos genotipos en un tercio de los casos.

Gráfico 5. Distribución según genotipificación de HPV



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

4.2. Resultados bivariados

Se determinó la relación existente entre la recurrencia de las lesiones y el resto de las variables del estudio.

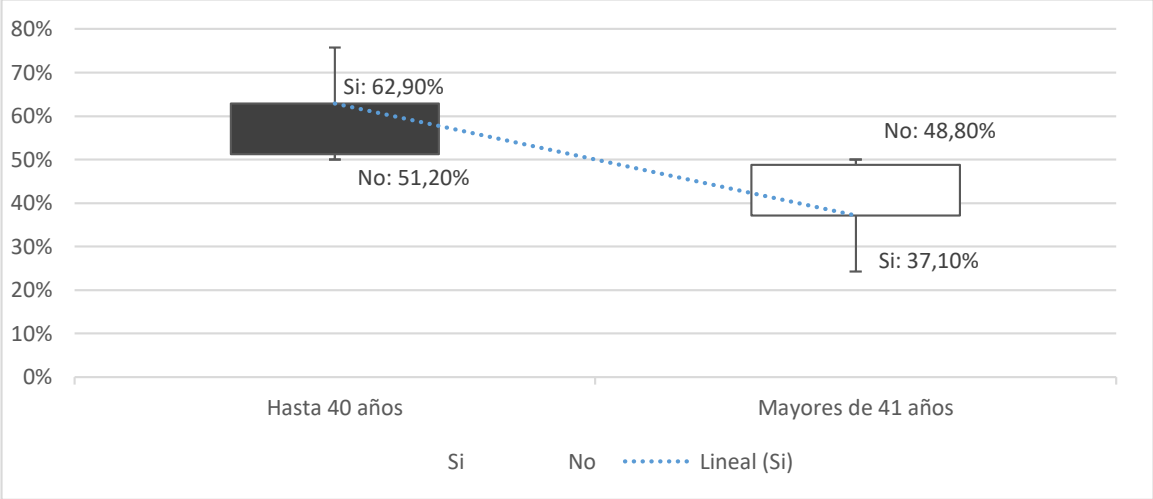
En este sentido, al relacionar la presencia de recurrencia de la lesión con la edad de la paciente se pudo constatar que el 62,9% de las pacientes con esta condición eran menores de 40 años, mientras que el 37,1% con recurrencia de lesión eran mayores de 41 años. Estas variables no presentaron diferencia estadísticamente significativa en virtud de que el valor de p fue mayor de 0,05.

Tabla 5. Relación entre recurrencia de la lesión y edad

			Recurrencia de la lesión		
			Sí	No	Total
Edad	Hasta 40 años	Recuento	22	64	86
		% dentro de Recurrencia de la lesión	62.9%	51.2%	53.8%
	Mayores de 41 años	Recuento	13	61	74
		% dentro de Recurrencia de la lesión	37.1%	48.8%	46.3%
Total		Recuento	35	125	160
		% dentro de Recurrencia de la lesión	100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado= 0,221 > de 0,05 IC (95%) 0,747-3,484

Gráfico 6. Recurrencia de la lesión y edad



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

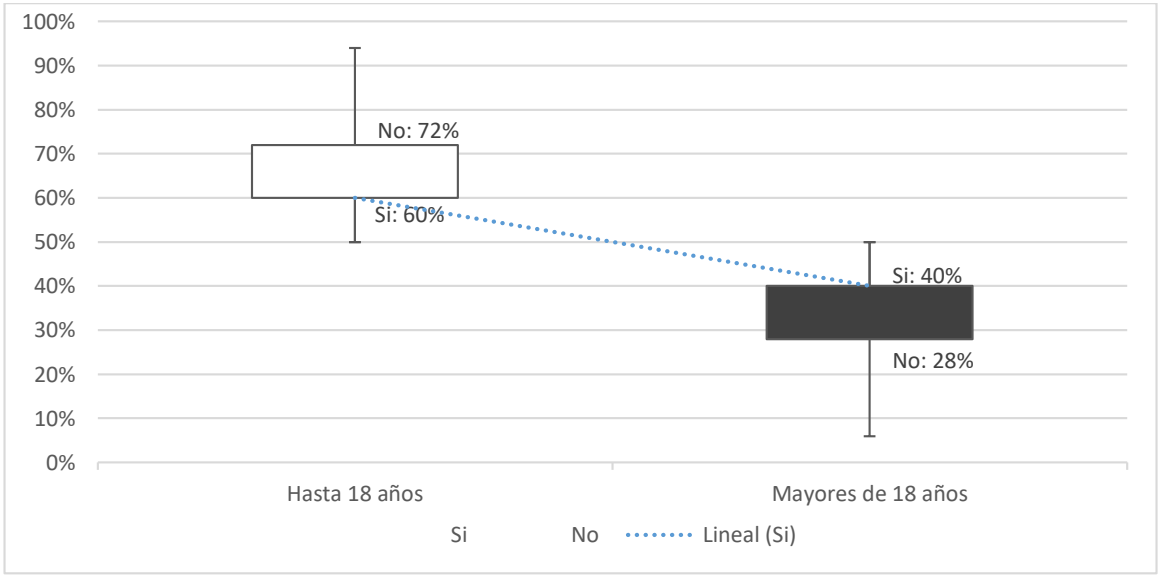
La recurrencia de lesión se presentó con mayor frecuencia entre las pacientes con edad de inicio de relaciones sexuales antes de los 18 años en un 60% de los casos, mientras que el 40% restante de las recurrencias se presentaron en pacientes cuyas relaciones sexuales se iniciaron después de los 18 años. Estas variables no presentaron diferencia estadísticamente significativa en virtud de que el valor de p fue mayor de 0,05.

Tabla 6. Relación entre recurrencia de la lesión y edad de inicio de relaciones sexuales

			Recurrencia de la lesión		
			Sí	No	Total
Edad de inicio de relaciones sexuales	Hasta 18 años	Recuento	21	90	111
		% dentro de Recurrencia de la lesión	60.0%	72.0%	69.4%
	Mayores de 18 años	Recuento	14	35	49
		% dentro de Recurrencia de la lesión	40.0%	28.0%	30.6%
Total		Recuento	35	125	160
		% dentro de Recurrencia de la lesión	100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado= 0,173 > de 0,05 IC (95%) 0,267-1,274

Gráfico 7. Recurrencia de la lesión y edad de inicio de relaciones sexuales



Fuente: base de datos de la investigación (2019)
Autor: Dr. Francisco Caizapanta

La relación entre recurrencia de lesión y número de parejas sexuales fue más frecuente entre las que presentaron hasta tres parejas sexuales en un 62,9% de los casos, mientras que las pacientes con mayor número de parejas sexuales registraron un 37, 1% de recurrencias. Estas variables no presentaron diferencia estadísticamente significativa en virtud de que el valor de p fue mayor de 0,05.

Tabla 7. Relación entre recurrencia de la lesión y número de parejas sexuales

			Recurrencia de la lesión		
			Sí	No	Total
Número de parejas sexuales	Hasta 3	Recuento	22	87	109
		% dentro de Recurrencia de la lesión	62.9%	69.6%	68.1%
	Mayor de 3	Recuento	13	38	51
		% dentro de Recurrencia de la lesión	37.1%	30.4%	31.9%
Total		Recuento	35	125	160
		% dentro de Recurrencia de la lesión	100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado= 0,449 > de 0,05 IC (95%) 0,337-1,620

Al relacionar la presencia de recurrencia de lesión y el antecedente de enfermedades de transmisión sexual, se logró establecer que el 37,1% de las pacientes presentaron esta condición, así también se evidencio que el 82,4% de las pacientes que no registraron recurrencia negaron antecedentes de ETS. Estas variables presentaron diferencia estadísticamente significativa en virtud de que el valor de p fue menor de 0,05.

Tabla 8. Relación entre recurrencia de la lesión y antecedente de ETS

			Recurrencia de la lesión		
			Sí	No	Total
Antecedente de ETS	Sí	Recuento	13	22	35
		% dentro de Recurrencia de la lesión	37.1%	17.6%	21.9%
	No	Recuento	22	103	125
		% dentro de Recurrencia de la lesión	62.9%	82.4%	78.1%
Total		Recuento	35	125	160
		% dentro de Recurrencia de la lesión	100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado= 0,013 < de 0,05 IC (95%) 1,211-6,318

La recurrencia de lesiones estuvo presente en aquellas pacientes que se realizaron menos de 5 controles en el 45,7% de los casos. Estas variables presentaron

diferencia estadísticamente significativa en virtud de que el valor de p fue menor de 0,05.

Tabla 9. Relación entre recurrencia de la lesión y número de controles postratamiento

			Recurrencia de la lesión		
			Sí	No	Total
Número de controles postratamiento	Hasta 5	Recuento	16	89	105
		% dentro de Recurrencia de la lesión	45.7%	71.2%	65.6%
	Más de 5	Recuento	19	36	55
		% dentro de Recurrencia de la lesión	54.3%	28.8%	34.4%
Total		Recuento	35	125	160
		% dentro de Recurrencia de la lesión	100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado= 0,005 < 0,05 IC (95%) 0,158-0,735

La mayor frecuencia de pacientes con recurrencia presentó un solo genotipo de HPV, sea 16 o 18 en el 62,9% de los casos, mientras que la recurrencia de lesiones estuvo presente en el 37,1% de las pacientes con la presencia de ambos genotipos. Estas variables no presentaron diferencia estadísticamente significativa en virtud de que el valor de p fue mayor de 0,05.

Tabla 10. Relación entre recurrencia de la lesión y genotipificación de HPV

			Recurrencia de la lesión		
			Sí	No	Total
Genotipificación de HPV	Un tipo (16 o 18)	Recuento	22	82	104
		% dentro de Recurrencia de la lesión	62.9%	65.6%	65.0%
	Dos tipos (16 y 18)	Recuento	13	43	56
		% dentro de Recurrencia de la lesión	37.1%	34.4%	35.0%
Total		Recuento	35	125	160
		% dentro de Recurrencia de la lesión	100.0%	100.0%	100.0%

Chi cuadrado= 0,764 > de 0,05 IC (95%) 0,407-1,933

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La edad mínima registrada fue de 21 años, con una media de 41,73 años, siendo el grupo etario más frecuente con las edades entre 30 a 44 años, datos que se encuentran por encima de los establecido por Castro-Vásquez y Arellano-Gálvez, 2010, quienes señalan como edad de mayor frecuencia entre 20 a 25 años en mujeres con diagnóstico de infección por HPV.

Por otro lado, las edades evidenciadas en este estudio están cercanas a las señaladas por Estrada, 2018, en su investigación en Azogues, donde la edad promedio era de 39 y oscilaba entre 19 a 59 años, así como Rodríguez, Pérez y Sarduy, 2014, en cuyo estudio las pacientes presentaban como edad más frecuente entre los 40 y 49 años. Así también, coincide con lo establecido por Ogembo y otros, 2015, quienes refieren alta incidencia en menores de 25 años con un pico de los 45 años en adelante.

La edad en la cual iniciaron las relaciones sexuales presentó un mínimo de 14 años y un máximo de 25, con una media de 17,9 años, con una mayoría que se encuentran entre 16 a 21 años, en concordancia con Castro-Vásquez y Arellano-Gálvez, 2010, quienes refieren que el inicio precoz de la actividad sexual se relaciona con la alta incidencia de la infección por HPV. Así mismo, Rodríguez, Pérez y Sarduy, 2014 encontraron que el 85% de las pacientes de su estudio iniciaron actividad sexual entre los 15 a 17 años.

Más de la mitad de las participantes en el estudio refieren un número de pareja sexual hasta 3 y al menos un tercio de ellas refiere más de 3 parejas sexuales, lo cual coincide con Rodríguez, Pérez y Sarduy, 2014 quienes señalan entre sus hallazgos que las pacientes manifestaban haber tenido más de tres parejas sexuales. Los datos

obtenidos igualmente coinciden con los hallazgos de Estrada, 2018, quien señala que el 31,6% de sus participantes referían al menos tres parejas sexuales

Las pacientes de este estudio presentaron como antecedente alguna enfermedad de transmisión sexual, aspecto que coincide con lo señalado por Rodríguez, Pérez y Sarduy, 2014 y por Alfaro y Fournier, 2013.

La mayoría de los casos no se evidenció recurrencia de la lesión, lo cual coincide con lo estimado por Katki y otros, 2013, quienes registran un 10% de recurrencia. Según el Ministerio de Salud de Chile, 2015, oscila entre 5 al 13%.

Todas las pacientes participantes del estudio presentaban HPV con genotipos 16 o 18, incluso ambos en una misma paciente, en concordancia con lo establecido por Vásquez-Bonilla, Rotela-Fisch y Ortíz-Martínez 2017 así como Ferlay y otros 2012 y Ochoa, Guarneros y Velasco 2015, quienes señalan que los genotipos 16 y 18 se encuentran entre los más de mayor riesgo por su alto potencial carcinogénico.

En este sentido, el genotipo más frecuente evidenciado fue el 16, lo cual coincide con los hallazgos de Zoa y otros 2016, Soto y otros, 2016 y el estudio de Aguilar-Lemarroy, Vallejo-Ruiz, Cortés-Gutierrez, Salgado-Bernabé y Ramos-González, 2015, quienes señalan que el 16 fue el más común entre los genotipos de alto riesgo evidenciado. El genotipo 18 fue segundo en frecuencia, tal como lo evidenciaron en su estudio Mendoza, y otros, 2012 y Salcedo, Pina-Sánchez, Vallejo-Ruiz, Monrroy-García y Aguilar-Lemarrov, 2014.

Se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre la recurrencia de lesiones y un número menor a 5 controles, tal como lo señala el Minsiterio de Salud de Chile, 2015, cuya recomendación es de un seguimeitno postratamiento con al menos 3 PAP anuales negativas para poder espaciar el control.

De igual manera, se estableció una diferencia significativa entre las pacientes con recurrencia de las lesiones y el antecedente de ETS, siendo las infecciones de

transmisión sexual un factor altamente reconocido para la prevalencia de LIE, tal como lo señalan Alnfonso y otros, 2011.

No se evidenció diferencia estadísticamente significativa entre la recurrencia de la lesión y las variables edad de la paciente, edad de inicio de relaciones sexuales, y número de parejas sexuales.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Se evidenció la presencia de LIE de alto grado e infección con HPV genotipos 16 y 18 en 160 pacientes atendidas en el servicio de colposcopia de SOLCA, en un periodo de tiempo comprendido entre enero del 2011 a diciembre del 2017.

Entre los factores de riesgo evidenciados destacan el antecedente de infecciones de transmisión sexual y el número de controles postratamiento menor de 5.

Respecto a la presencia de HPV en estas pacientes, se logró determinar que el genotipo 16 es el más frecuente, presente en el 52,50% de las participantes de la investigación, seguido de una combinación de genotipo 16 y 18 en una misma paciente en el 35% de los casos y las que presentaban genotipo 18 solamente, alcanzaron la cifra de un 12,5%.

Las pacientes tratadas combinando CONO LLTZ + 5 Fluorouracilo presentaron recurrencia de lesiones únicamente en el 21,88% de los casos, mientras que el 78,13% no presentó recurrencia en los controles postratamiento registrados.

Recomendaciones

Se recomienda mantener campañas de despistaje de lesiones premalignas de cuello uterino con la realización periódica de citología cervicovaginal a las mujeres sexualmente activas en combinación con la tipificación con PCR para detectar infección por HPV, tomando en cuenta los falsos negativos cuando se realiza solo citología.

Mantener programas de educación sexual para disminuir la incidencia del inicio de las relaciones sexuales a edades tempranas, con ello poder contribuir a disminuir la promiscuidad y la incidencia de infecciones de trasmisión sexual, entre estas el HPV.

Se recomienda continuar estudios acerca del uso de 5- Fluorouracilo en combinación con el CONO LLETZ para el tratamiento de lesiones premalignas de alto grado, principalmente para establecer su capacidad de disminuir la recurrencia de las lesiones.

Es importante continuar con estudios como este con muestras de mayor tamaño y en diferentes centros para comparar los resultados y poder generalizarlos, de esta manera las recomendaciones se pueden hacer con mayor evidencia científica.

REFERENCIAS

Aguilar-Lemarroy, A., Vallejo-Ruiz, V., Cortés-Gutierrez, E., Salgado-Bernabé, M., & Ramos-González, N. (2015). Human papillomavirus infections in Mexican women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: Type-specific prevalence and HPV coinfections. *Journal of Medical Virology*, 871-884. Obtenido de https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.24099

Alfaro, A., & Fournier, M. (2013). Virus del Papiloma Humano. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica , 70*(606), 211-217. Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2013/rmc132d.pdf

Alfonso, Y., González, M., Vásquez, V., González, J., Enríquez, i., & Leyva, I. (nov-dic de 2011). Lesiones de cuello uterino en mujeres menores de 25 años. *Medisur, 9*(6). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2011000600004

Apgar, B., Kaufman, A., Bettcher, C., & Parker-Featherstone, E. (jun de 2013). Gynecologic procedures: colposcopy, treatments for cervical intraepithelial neoplasia and endometrial assessment. *American Family Physician, 87*(12), 836-43. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939565

Aviles, C. (2014). *Incidenci de mujeres en edad reproductiva con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical Grado I (NIC I) que acudieron al servicio de Ginecología y Obstetricio¿a del Hospital Regional Docente Ambato durante el período Marzo-Agosto 2013.* Obtenido de http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/4429/1/T-UCE-0006-89.pdf

Batista, C., Atallah, Á., Saconato, H., & Da Silva, E. (Batista CS, Atallah ÁN, Saconato H, da Silva EMK de 2010). *5-FU para las verrugas genitales en pacientes no inmunocomprometidos.* Obtenido de https://www.cochrane.org/es/CD006562/5-fu-para-las-verrugas-genitales-en-pacientes-no-inmunocomprometidos

Bermejo, A., & Rodríguez, E. (2016). *Consenso sobre Papiloma Virus Humano (HPV) y Herpes Simplex Virus (HSV 1 y 2) de la Sociedad Argentina de Dermatología*

. Obtenido de http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/Consenso-HPV-y-HSV-2016.pdf

Bodily, J., & Laimins, L. (ene de 2011). Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends in Microbiology, 19*(1), 33-9. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059725/

Bosch, F., Broker, T., Forman, D., Moscicki, A., Gillison, M., Doorbar, J., & Díaz, M. (nov de 2013). Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine, 31*(8), 11-31. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24229716

Carrillo, A., Hernández, M., Hernández, T., & Zárate, A. (2012). Terapéutica en infección por virus del papiloma humano. *Ginecología y Obstetricia de México, 80*(11), 712-719. Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2012/gom1211e.pdf

Castro-Vásquez, M., & Arellano-Gálvez, M. (mayo-junio de 2010). Acceso a la información de mujeres con VPH, displasia y cáncer cervical in situ. *Salud Pública de México, 52*(3), 207-212. Obtenido de https://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n3/04.pdf

Ciapponi, A., Bardach, A., Glujovsky, D., Gibbons, L., & Picconi, M. (2011). Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One, 6*(10). Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991313

Concha, X., Urrutia, T., & Riquelme, G. (2012). Creencias y virus papiloma humano. *Revista chilena de obstetricia y ginecología, 77*(2), 87-92. Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262012000200002

Covre, R., Valente, J., Primo, E., Mendoca, M., Yamamoto, M., Yassui, E., & Silva, M. (jul de 2015). Prevalence of type-specific HPV among female university students from northern Brazil. *Infectious Agents and Cancer, 10*(21). Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4511251/

Dalgo, P., Loján, C., Córdova, A., Acurio, K., Arévalo, A., & Bobokova, J. (2017). Prevalence of High-Risk Genotypes of Human Papillomavirus: Women Diagnosed with Premalignant and Malignant Pap Smear Tests in Southern Ecuador. *Infectious Diseases Obstetrics Gynecology*. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28717342

Espinillia, S., Mishra, G., & Shastri, S. (2016). Global strategies for cervical cancer prevention. *Current opinion in obstetrics & gynecology, 28*(1), 4-10. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26642063

Espinllia, S., Mishra, G., & Shastri, S. (2016). Global strategies for cervical cancer prevention. *Current opinion in obstetrics & gynecology, 28*(1), 4-10. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26642063

Estrada, J. (2018). Diagnóstico del virus del papiloma humano en mujeres en edad fértil del área de salud No. 1 de Azogues, Ecuador. *Revista de Información Científica, 97*(1), 19-28. Obtenido de http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1520/3499

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., & Bray, F. (2012). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0.* Obtenido de https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012

González, G., & Nuñez, J. (2015). Tratamiento de las verrugas genitales: una actualización. *Revuista Chilena de obstetricia y Ginecología, 80*(1), 76 - 83.

Katki, H., Schiffman, M., Castle, P., FettermanB, Poitras, N., Lorey, T., & Kinney, W. (abril de 2013). Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *Journal of Lower Genital Tract Disease, 17*(5 Suppl 1), 28-35. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519302

Leguevaque, P., Motton, S., Decharme, A., Soulé-Tholy, M., Escourrou, G., & Hoff, J. (nov de 2010). Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *European Journal of Surgical Oncology, 36*(11), 1073-9. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870375

Matus-Santos, J., Aguilar-Ponce, J., Lara-Medina, F., Herrera-Gómez, Á., Meneses-García, A., & López-Gamboae, M. (2016). Revisión del monitoreo farmacocinético del 5-fluorouracilo como herramieta para incrementar eficacio y seguridad. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social, 54*(3), 354-362. Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im163n.pdf

Melo, A., Vásquez, A., Andana, A., Matamala, M., Pino, T., & Roa, J. (oct de 2014). Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad

participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Revista chilena de infectología, 31*(5). Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000500005

Mendoza, L., Arbiza, J., P+aez, M., Kasamatsu, E., Castro, A., Giménez, G., . . . Piccone, M. (2012). Características clínico-demográficas y tipificación del virus de papiloma humano en mujeres paraguayas con citologías negativas para lesión escamosa intraepitelial. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, 10*(1), 46-55. Obtenido de https://www.ifcc.org/media/216036/Caracter%C3%ADsticas%20cl%C3%ADnico-demogr%C3%A1ficas_papiloma%20humano.pdf

Ministerio de Salud. Chile. (2015). *Guías Clínicas AUGE. Cáncer Cérvico Uterino.* Santiago, Chile: Subsecretaria de salud. Obtenido de https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf

Moscicki, A.-B., & Cox, T. (enero de 2010). Practice Improvement in Cervical Screening and Management (PICSM): Symposium on Management of Cervical Abnormalities in Adolescents and Young Women. *Journal of Lower Genital Tract Disease, 14*(1), 73-80. Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/40820593_Practice_Improvement_in_Cervical_Screening_and_Management_PICSM_Symposium_on_Management_of_Cervical_Abnormalities_in_Adolescents_and_Young_Women

Moya-Salazar, J., & Rojas-Zumaran, V. (2017). Tendencias en la investigación del Virus de Papiloma Humano en Latinoamérica frente a los países de altos ingresos. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, 68*(3), 202-217. Obtenido de http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v68n3/0034-7434-rcog-68-03-00202.pdf

Ochoa, F., Guarneros, D., & Velasco, M. (2015). Infección por virus de papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología, 14*(3), 133-192. Obtenido de http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-infeccion-por-virus-del-papiloma-S1665920115000607

Ogembo, R., Gona, P., Seymour, A., Park, H., Bain, P., Maranda, L., & Gordon, J. (abril de 2015). Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PloS One, 10*(4). Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875167

OPS. (2011). *Estrategia y Plan de Acción Regional para la prevención y control del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe .* Obtenido de https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2011/CANCER-CERVICOUTERINO-Estrategia-y-plan-accion-regional-SP.pdf

Palacios, C. (2016). *"Evaluación de los pacientes con diagnóstico de NIC III que reciben tratamiento con CONO LLETZ en el hospital de SOLCA – Loja en el periodo comprendido entre Mayo a Octubre de 2015.* Universidad Nacional de Loja, área de Salud Humana, Loja. Obtenido de https://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/16552/1/INFORME%20DE%20TESIS%281%29.pdf

Pérez, S. (2017). *Persistencia del VPH-AR tras tratamiento escicional cervical (Conización) y/o tratamiento ablativo cervical y su relación con los distintos cofactores.* Obtenido de https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/15101/TD_PEREZ_RODRIGUEZ_Susana.pdf?sequence=1

Pileggi, C., Flotta, D., Bianco, A., Nobile, C., & Pavia, M. (julio de 2014). Is HPV DNA testing specificity comparable to that of cytological testing in primary cervical cancer screening? Results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cancer, 135*(1), 166-77. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24302411

Rodríguez, D., Pérez, J., & Sarduy, M. (2014). Infección por el virus del paipiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 40*(2). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200009

Salcedo, M., Pina-Sánchez, P., Vallejo-Ruiz, V., Monrroy-García, A., & Aguilar-Lemarrov, A. (2014). Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican institute for social security. *Asian Pac J Cancer Prev, 15*(23). Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25556426

Secretaría de Salud. (2010). *Diagnóstico y Tratamiento de las Verrugas Vulgares. Evidencias y Recomendaciones. GPC.* (C. N. Salud, Ed.) México DF. Obtenido de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/250-10_verrugas_vulgares/ISSSTE-250-10_Verrugas_Vulgares_-_GRR_xCorregidax.pdf

Soto, B., Limia, L., Kourí, C., Goicolea, M., Capó, P., & Muné, J. (2016). Papilomavirus humanos y otros factores asociados al desarrollo de lesiones cervicouterinas en mujeres cubanas. *Panorama Cuba y Salud, 11*(1), 24-33. Obtenido de https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66963

Trejo, Ó., García, M., Tolentino, J., Gómez, J., & López, J. (2009). Eficacia del tratamiento de los condilomas acuminados del tracto anogenital con electrocirugía vs electrocirugía más 5-fluorouracilo. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, 52*(5). Obtenido de http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un095d.pdf

Trujillo, T., Domínguez, S., Ríos, M., & Hernández, M. (ene-mar de 2017). Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología, 43*(1). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100017

Vargas, H., Sánchez, J., Guerrero , M., Ortiz, L., Rodríguez, D., & Amaya, J. (2016). Type-Specific Identification of Genital Human Papillomavirus Infection in Women with Cytological Abnormality. *Actas de Citología, 60*(3), 211-216. Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27215608

Vásquez-Bonilla, W., Rotela-Fisch, V., & Ortíz-Martínez, Y. (2017). Virus del Papiloma Humano: Revisión de la literatura. *CIMEL, 22*(1). Obtenido de https://www.researchgate.net/publication/324063400_VIRUS_DEL_PAPILOMA_HUMANO_REVISION_DE_LA_LITERATURA

Zoa, S., Ndjoyi, A., Mabika, B., Nguizi, S., El Mzibri, M., Khattabi, A., & Ennaji, M. (enero de 2016). Human papillomavirus genotypes distribution among Gabonese women with normal cytology and cervical abnormalities. *Infectious Agents and Cancer, 11*(2). Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4714494/

ANEXO



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de Historia _____ Edad: _____

Edad de inicio de relaciones sexuales: _____

Número de parejas sexuales: _____

Antecedente de enfermedades de trasmisión sexual: Si ( ) NO ( )

Número de aplicaciones de 5-FU: _____

Número de controles post-tratamiento (CONO LLETEZ+5-FU):_____

Resultados de controles de citología: Negativo ( ) Positivo ( )

Genotipificación de HPV 16 o 18: Negativo ( ) Positivo ( )

Recurrencia de la lesión Si ( ) No ( )