

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

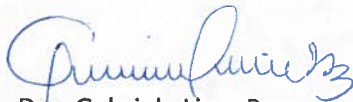
DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **GABRIELA NATALY LIMA BERRU** con C.I. 1104010846 Y **DIEGO JAVIER VACA ESCOBAR** C.I. 1719098707 autores del trabajo de graduación intitulado: **“RECURRENCIA DE LA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES ENTRE 15 A 45 AÑOS DE EDAD DEL SERVICIO DE COLPOSCOPÍA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE LA CIUDAD DE QUITO, SOMETIDOS A TERAPIA OBSERVACIONAL, TRATAMIENTO CON ELECTRO FULGURACIÓN Y CRIOTERAPIA ENTRE LOS MESES DE DICIEMBRE 2012 A DICIEMBRE 2015”**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA** en la Facultad de **Medicina**:

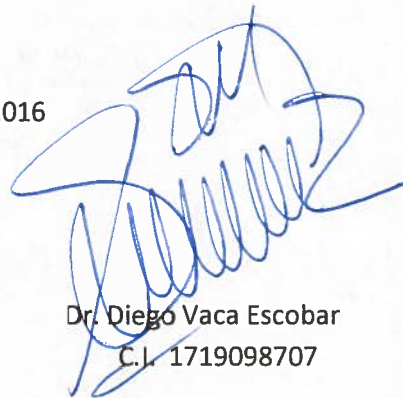
1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 23 de junio del 2016



Dra. Gabriela Lima Berru  
C.I. 1104010846



Dr. Diego Vaca Escobar  
C.I. 1719098707

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**TEMA:**

**RECURRENCIA DE LA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES  
ENTRE 15 A 45 AÑOS DE EDAD DEL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL  
ENRIQUE GARCÉS DE LA CIUDAD DE QUITO, SOMETIDOS A TERAPIA  
OBSERVACIONAL, TRATAMIENTO CON ELECTRO FULGURACIÓN , Y CRIOTERAPIA  
ENTRE LOS MESES DE DICIEMBRE 2012 A DICIEMBRE 2015.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA  
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**AUTORES:**

Dra. Gabriela Nataly Lima Berrú

Dr. Diego Javier Vaca Escobar

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. Antonio Domínguez Vivero

**DIRECTOR METODOLÓGICO**

Dra. Pamela Cabezas

Quito 2016

RECURRENCIA DE LA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES ENTRE 15 A 45 AÑOS DE EDAD DEL SERVICIO DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS DE LA CIUDAD DE QUITO, SOMETIDOS A TERAPIA OBSERVACIONAL, TRATAMIENTO CON ELECTRO FULGURACIÓN , Y CRIOTERAPIA ENTRE LOS MESES DE DICIEMBRE 2012 A DICIEMBRE 2015

## **AGRADECIMIENTOS**

Nuestros agradecimientos a Dios por ponernos en el camino correcto, por bendecir a diario nuestras manos, mentes y espíritu, en esta gratificante profesión.

A nuestros padres: Wilfrido y Beatriz, Francisco y Nancy; guía incansable e incondicional en nuestras vidas.

A nuestra querida Pontificia Universidad Católica del Ecuador por abrirnos las puertas y darnos las herramientas necesarias para con nuestra especialidad poder servir mejor.

A nuestros maestros, tutores, compañeros e instituciones y de manera especial a nuestra casa la Unidad Metropolitana de Salud Sur por ser los cimientos en nuestra formación académica.

## **DEDICATORIA**

Dedicamos este triunfo con mucho amor y orgullo a nuestra hijita Sofía Alejandra, que pese a todavía tener 8 meses de tierna existencia, al entender algún día el esfuerzo de sus padres, sea este una motivación y ejemplo a seguir en su vida, comprendiendo siempre que todo lo podrá conseguir con perseverancia y fe.

*Tus padres*

*Gaby y Diego*

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
TABLA DE CONTENIDO .....	5
LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABLAS .....	11
RESUMEN.....	18
ABSTRACT.....	20
<b>CAPITULO I INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>CAPITULO II REVISION BIBLIOGRAFICA</b>	
2.1 INTRODUCCIÓN A LA LESIÓN INTRAEPITELIAL.....	23
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	24
2.3 CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO.....	24
2.4 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA LESIÓN INTRAEPITELIAL.....	27
2.5 FACTORES DE RIEGO IDENTIFICABLE EN LA LESIÓN INTRAEPITELIAL.....	29
2.5.1 Virus del papiloma humano como factor de riesgo.....	29
2.5.2 Edad como factor de riesgo identificable.....	31
2.6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RECURRENCIA DE LA LESIÓN INTRAEPITELIAL	
2.6.1 Edad avanzada.....	32
2.6.2 Duración de la infección viral.....	32
2.6.3 Virus de inmunodeficiencia humana.....	32

2.6.4 Tratamiento inmunosupresor.....	33
2.6.5 Hábito de fumar.....	33
2.6.6 Infecciones por el virus del herpes simple y Chlamydia tracomatis.....	34
2.6.7 Uso de anticonceptivos orales.....	34
2.6.8 Otros factores que influyen en la recurrencia de la lesión intraepitelial .....	35
2. 7 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	36
2.8 PARTICIPACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA CARCINOGENESIS CERVICAL.....	41
2.8.1 Características de la proteína E6.....	42
2.8.2 Efecto de la proteína E6 sobre la proliferación celular.....	44
2.8.3 Proteína E6 en la regulación de la transcripción viral y celular .....	47
2.8.4 Características de la proteína E7.....	49
2.8.5 Oncoproteína E7 en la regulación del ciclo celular.....	49
2.8.6 Efecto de la oncoproteína E7 en la apoptosis celular.....	50
2.9 MANEJO DE LA LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO.....	51
2.10 RIESGO DE ENFERMEDAD MALIGNA.....	52
2.11 TRATAMIENTO PANORAMA GENERAL DE MANEJO.....	53
2.11.1 Terapia observacional versus tratamiento.....	53
2.11.2 Tratamiento en mujeres de 25 años o más.....	54

2.11.3	Uso de la citología/prueba de HPV (co-prueba).....	55
2.11.4	Tratamiento en las mujeres entre 21 a 34 años de edad.....	56
2.11.5	Electrofulguración.....	58
2.11.6	Pacientes candidatas para terapia ablativa.....	59
2.11.7	Crioterapia.....	60
2.11.8	Comparación de los diferentes tratamientos.....	63
2.11.9	Comparación de la eficacia entre los tratamientos.....	63
2.11.10	Comparación del espécimen diagnóstico entre los diferentes tratamientos.....	63
2.12	LOS RIESGOS OBSTÉTRICOS FUTUROS.....	64
2.12.1	Como afecta la elección del tratamiento en la función reproductiva futura .....	65
2.12.2	Estenosis cervical y afectación de la función reproductiva.....	66
2.12.3	Infertilidad pos tratamiento.....	67
2.12.4	Riesgo de parto prematuro en el segundo trimestre de gestación.....	68
2.12.5	Riesgo de rotura prematura de membranas.....	69
2.12.6	Riesgo de parto prematuro y mortalidad perinatal.....	70
2.13	COMPARACIÓN DE LOS RIESGOS ENTRE LOS MÉTODOS DE TRATAMIENTO UTILIZADOS.....	70
<b>CAPÍTULO III METODOLOGIA</b>		
3.1	TIPO DE ESTUDIO.....	74
3.2	Muestra.....	74

3.3 Periodo de tiempo estimado.....	75
3.4 Recolección de datos.....	75
3.5 Análisis de los resultados.....	75
3.6 Variables.....	75
3.7 Aspectos bioéticos del trabajo de investigación.....	77
3.8 Aspectos administrativos del trabajo de investigación.....	77
CAPITULO IV RESULTADOS.....	79
CAPITULO V DISCUSIÓN.....	109
CAPITULO VI CONCLUSIONES.....	114
CAPITULO VII RECOMENDACIONES.....	116
CAPITULO VIII ANEXOS.....	118
CAPITULO IX REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	122

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Epitelio escamoso estratificado (x 20) Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004.....	Pag. 26
FIGURA 2: Ubicación de la unión escamoso-cilíndrica (UEC) y la zona de transformación: a) antes de la menarquia; b) tras la pubertad y al principio del período reproductivo; c) hacia los 30 años; d) hacia la menopausia; e) después de la menopausia. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004.....	pag. 27
FIGURA 3. Estructura de la proteína E6 del VPH-18. Se muestran las dos estructuras esenciales en la actividad de E6: sus dos dedos de zinc, como estructuras fundamentales para la interacción de la proteína con un gran número de blancos celulares y el carboxilo terminal, el cual contiene el sitio de unión a proteínas con dominios PDZ. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004. ....	pag.43
FIGURA 4. Proteínas celulares con las que interacciona la oncoproteína E6 de VPHs de alto riesgo. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004.....	pag.44
FIGURA 5. Blancos celulares de la oncoproteína E6 de VPHs de alto riesgo involucrados en la transformación celular. La formación del complejo E6-E6AP facilita degradación mediada por la ubiquitinación de las proteínas con dominios de unión PDZ, p53 y NFX1-9. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004 .....	pag..45
Figura 6. Manejo De Mujeres Con Lesión Intraepitelial De Bajo Grado Precedidas Por La Presencia De Anormalidades Menores En Citologías Previas : Sociedad Americana De Colposcopia Y patología Cervical Año 2013. ....	pag.56

Figura 7. Manejo De Mujeres De Edades Comprendidas Entre 21-24 Años  
Con Lesión Intraepitelial De Bajo Grado Sociedad Americana De Colposcopia  
Y patología Cervical Año 2013.....pag57

## LISTA DE TABLAS

TABLA N°1 NUMERO DE CASOS DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN HOSPITAL ENRIQUE GARCES EN LA CONSULTA EXTERNA DE COLPOSCOPIA. FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.79

TABLA N° 2 PORCENTAJE DE MUJERES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCES EN EL PERIODO DE DICIEMBRE 2012 A DICIEMBRE 2015, SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO INSTAURADO FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.79

TABLA N°3 PORCENTAJE DE PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE SE CONTROLARON A LOS 6 MESES LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.80

TABLA N° 4 PORCENTAJE DE PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE SE CONTROLARON A LOS 12 MESES LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA. FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.80

TABLA N° 5 PORCENTAJE GLOBAL DE PACIENTES CON LESION

INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE SE CONTROLARON A LOS 6, 12, Y, 18 MESES LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015... PAG.81

TABLA N° 6 DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL TIPO DE TRATAMIENTO INSTAURADO POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO. FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....PAG.82

TABLA N° 7 PERSISTENCIA LUEGO DE TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO POR GRUPO ETARIO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....PAG.82

TABLA N° 8 PERSISTENCIA LUEGO DE TRATAMIENTO CON ELECTROFULGURACION EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO POR GRUPO ETARIO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES. FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.83

TABLA N° 9 PERSISTENCIA LUEGO DE TRATAMIENTO CON CRIOTERAPIA EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO POR GRUPO ETARIO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES. FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....PAG.84

TABLA N° 10 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.85

TABLA N° 11 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.86

TABLA N° 12 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON NUMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.87

TABLA N° 13 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON ANTECEDENTE DE VIRUS PAPILOMA HUMANO CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015... PAG.88

TABLA N° 14 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON

CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES:  
DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.89

TABLA N° 15 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON  
ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA  
SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE:  
HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015....  
PAG.90

TABLA N° 16 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON CRIOTERAPIA  
RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON CONTROL A LOS SEIS MESES  
FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-  
2015..... PAG.91

TABLA N° 17 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA  
OBSERVACIONAL\_RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON CONTROL A  
LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA  
DR VACA 2012-2015..... PAG.92

TABLA N° 18 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA  
OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL  
ACTIVA CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS  
CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.93.

TABLA N° 19 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO

GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL\_\_RELACIONADA CON NUMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.94

TABLA N° 20 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON NUMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.95

TABLA N° 21 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS SEIS MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.96

TABLA N° 22 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015... ..PAG.97

TABLA N° 23 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS

AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....	PAG.98
TABLA N° 24 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....	PAG.99
TABLA N° 25 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....	PAG.100
TABLA N° 26 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015.....	PAG.101
TABLA N° 27 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015	PAG.102
TABLA N° 28 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON TABAQUISMO CON	

CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS CLINICAS  
AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.103

TABLA N° 29 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA  
OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL  
ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS  
CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... PAG.104

TABLA N° 30 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA  
OBSERVACIONAL RELACIONADA CON NÚMERO DE PAREJAS  
SEXUALES CON CONTROL A LOS DOCE MESES FUENTE: HISTORIAS  
CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... ..PAG.105

TABLA N° 31 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES EN RELACION CON EDAD Y  
LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL,  
ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA FUENTE: HISTORIAS  
CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-  
2015..... ..PAG.106

TABLA N° 32 PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO CONTROLADAS A LOS DOCE MESES EN RELACION CON EDAD  
Y LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL,  
ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA FUENTE: HISTORIAS  
CLINICAS AUTORES: DRA LIMA DR VACA 2012-2015..... ..PAG.107

## RESUMEN

Los cánceres invasores del cuello uterino vienen precedidos generalmente por una larga fase de enfermedades pre invasoras. Esto se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de lesión intraepitelial (bajo y alto grado) antes de progresar a carcinoma invasor. Un buen conocimiento de la etiología, la fisiopatología y la evolución natural de la lesión intraepitelial proporciona una base de conocimientos adecuada para la comprensión de una regresión espontánea o una recurrencia de estas lesiones en los controles posteriores a los 6, 12 y 18 meses así como también nos será de gran utilidad para comprender los principios del tratamiento de estas lesiones.

La Lesión intraepitelial de bajo grado es una patología pre maligna muy frecuente en nuestro país, al pasar de los años el cáncer en el Ecuador ha aumentado de manera preocupante, se estima que 17 mujeres mueren semanalmente en el Ecuador debido al cáncer de cuello uterino según datos del año 2010 del INEC, cada año se presentan alrededor de 1200 nuevos casos de infección por virus del Papiloma Humano y alrededor de 300 muertes a causa de un cáncer invasor de cuello uterino <sup>(1)</sup>.

Según datos publicados en el año 2012 por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC, se dio a conocer que 664 ecuatorianas

fallecieron por causa de cáncer de cérvix, en la subregión andina <sup>(2)</sup> es el tercer país con mayor riesgo de contraer HPV, la Organización mundial de la Salud 2013 informó que Colombia, Perú y Bolivia están entre los países más expuestos <sup>(3)</sup>.

Por esta razón fue de mucha importancia investigar cual es la recurrencia de la lesión intraepitelial de bajo grado posterior al manejo con terapia observacional, tratamiento con crioterapia y/o electro fulguración. Fue necesario estudiar a la paciente que consultó por primera vez a la unidad de colposcopia del Hospital General Enrique Garcés con este diagnóstico, además se descartó que anteriormente no hubieran recibido ningún tratamiento de tipo médico o quirúrgico en especial aquellas personas que fueran referidas de otro centro de salud.

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, que nos permitió recolectar simultáneamente resultados de interés como son los potenciales factores de riesgo: multiparidad, tabaquismo, anticonceptivos orales, múltiples compañeros sexuales, inicio temprano de relaciones sexuales, infección por HPV.; todos estos implicados en la recurrencia de la lesión intraepitelial de bajo grado, así como también se estableció gracias al entendimiento de la historia natural de la enfermedad la regresión espontánea de la lesión intraepitelial de bajo grado en pacientes menores de 30 años, y la recurrencia en pacientes mayores de 31 años sometidas a terapia con electro fulguración y crioterapia, para luego comparar la prevalencia del resultado en aquellas

personas expuestas a cada factor de riesgo con la prevalencia de los no expuestos y evaluar la recurrencia de la patología con los diferentes tratamientos instaurados y de esta manera evitar conductas de tratamiento innecesarias <sup>(4)</sup>.

Para instaurar el diagnóstico de recurrencia de la lesión intraepitelial de bajo grado tomamos en cuenta la toma de citología cervicovaginal con un control 6 y 12 meses posteriores al manejo observacional, tratamiento con crioterapia o electrofulguración.

## **ABSTRACT**

Invasive cervical cancers are usually preceded by a long phase of pre invasive disease. This is microscopically characterized by a series of events ranging from cellular atypia to various degrees of intraepithelial lesion (low and high) before progressing to invasive carcinoma. A good knowledge of the etiology, pathophysiology and natural history of the intraepithelial lesion provides an adequate knowledge base for understanding spontaneous regression or a recurrence of these lesions, and we also will be useful to understand the principles of treatment of these injuries.

The low-grade intraepithelial lesion is a common pre malignant pathology in our country, over the years the cancer in Ecuador has increased worryingly. It is estimated that 17 women die every week in Ecuador due to cervical cancer according to the 2010 INEC, each year about 1,200 new cases of human

papilloma virus and 300 deaths <sup>(1)</sup> a report of the year 2012 are presented National Institute of Statistics and Census INEC, announced that 664 Ecuadorians died because of cervical cancer in the Andean sub region <sup>(2)</sup> is the third highest risk of contracting HPV, the world Health Organization 2013 reported that Colombia , Peru and Bolivia are among the most exposed countries <sup>(3)</sup>.

For this reason it was very important to investigate what further recurrence of this disease observational therapy, cryotherapy treatment and / or electro fulguration. It was necessary to study the patient first consulted the unit colposcopy Hospital Enrique Garcés with this diagnosis also was ruled that previously had not received any treatment of medical or surgical especially those who were referred to another center health.

A study of retrospective, allowing us to simultaneously collect results are of interest as potential risk factors are realized: multiparity, smoking, oral contraceptives, multiple sexual partners, early onset of sexual intercourse, HPV infection .; all those involved in the recurrence of intraepithelial lesion low grade, as well as establish the spontaneous regression in patients younger than 30 years by the natural history of disease, and recurrence in patients over 31 years undergoing therapy electro fulguration and cryotherapy, and then compare the prevalence of the outcome in those exposed to each risk factor to the prevalence of unexposed and evaluate the recurrence of the disease with different treatments in place and thus avoid unnecessary treatment behaviors.

To establish the diagnosis of recurrent low-grade intraepithelial lesion we consider taking control cytology 6 months after observational handling, treatment with cryotherapy or electro fulguration

## **CAPITULO II: REVISION BIBLIOGRAFICA**

### **2.1 INTRODUCCIÓN A LA LESION INTRAEPITELIAL**

En la actualidad estudios demuestran que el virus del papiloma humano tiende a desaparecer espontáneamente con el tiempo (aclaramiento viral), resolviéndose la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado en los meses posteriores. Una mujer joven menor a 30 años con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado tiene una mayor probabilidad (casi 90%) de regresión. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, existe dentro de ellas aproximadamente un 10% de lesión intraepitelial escamosa de alto grado ocultas por tanto subdiagnosticadas <sup>(5)</sup>.

Este hecho motiva a que algunas de estas pacientes con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado se perjudiquen de los efectos desfavorables de un tratamiento innecesario o, por el contrario, de una conducta expectante en pacientes cuyas lesiones han sido infra diagnosticadas y pudieran progresar y desarrollar una neoplasia.

Las mujeres mayores de 30 años experimentan una clara disminución en la prevalencia de la lesión intraepitelial de bajo grado, cuyo porcentaje más elevado de las infecciones en dichas mujeres es persistente, lo que explica el mayor riesgo e incidencia de lesiones precursoras a partir de esta edad. <sup>(5)</sup>

Por lo tanto es imprescindible tener un buen conocimiento de la historia natural

de la enfermedad que nos ayude a seguir de cerca su proceso y actuar solo cuando sea necesario, ya que se trata en su mayoría de mujeres muy jóvenes, nuligestas, en las que un tratamiento agresivo puede acarrear un riesgo innecesario en sus futuras gestaciones.

## **2.2 EPIDEMIOLOGIA**

El cáncer de cuello uterino es la tercera neoplasia más frecuente. La incidencia anual estimada en los Estados Unidos de la lesión intraepitelial entre las mujeres que se someten a la detección del cáncer de cuello de útero es del 4 por ciento para lesión intraepitelial de bajo grado y 5 por ciento para lesión intraepitelial de alto grado <sup>(6)</sup>

A nivel nacional, se estima que 17 mujeres mueren semanalmente en el Ecuador debido al cáncer de cuello uterino según datos del año 2010 del INEC , cada año se presentan alrededor de 1200 nuevos casos del virus del Papiloma Humano y 300 muertes <sup>(1)</sup> , un reporte del año 2012 del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC, dio a conocer que 664 ecuatorianas fallecieron por causa de cáncer de cérvix <sup>(2)</sup> , en la subregión andina el Ecuador es el tercer país con mayor riesgo de contraer HPV, la Organización mundial de la Salud en el año 2013 informó que Colombia, Perú y Bolivia están entre los países más expuestos.<sup>(7)</sup>

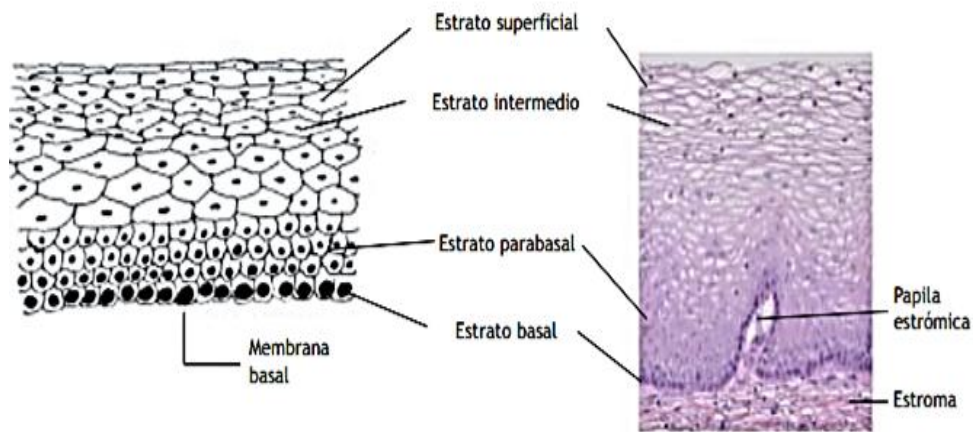
## **2.3 CITOLOGÍA E HISTOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO**

El cuello uterino tiene dos porciones bien delimitadas: el exocérvix, y el canal

endocervical. El exocérvix está tapizado por un epitelio escamoso no queratinizado similar al epitelio vaginal. Este epitelio se divide en tres estratos:

(8)

1. El estrato basal / parabasal o estrato germinal, constituido por una sola hilera de células basales que presentan núcleos alargados que se disponen en forma perpendicular a la membrana basal. Las células parabasales constituyen las dos hileras superiores y son células con mayor cantidad de citoplasma y más grandes que las basales. Estas células son las encargadas del crecimiento y la regeneración epitelial.
2. El estrato medio o estrato espinoso, formado por células que están madurando, se caracteriza por el aumento del tamaño del citoplasma. Los núcleos son redondos con cromatina finamente granular. Estas células son las llamadas intermedias en la citología exfoliativa. Ellas pueden tener glucógeno en su citoplasma y dar la imagen característica de una vacuola clara en el citoplasma.
3. El estrato superficial: es el compartimento más diferenciado del epitelio. Las células son chatas, presentan abundante citoplasma y un núcleo picnótico característico.



**FIGURA 1:** Epitelio escamoso estratificado (x 20) Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004

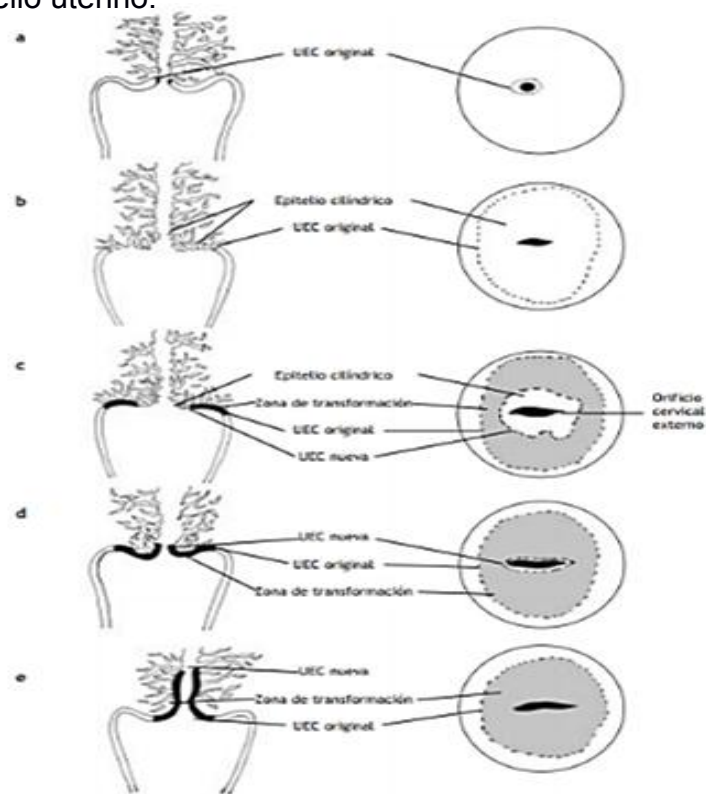
Por debajo del epitelio escamoso se encuentra tejido conectivo con una fina vascularización que nutre al epitelio suprayacente.

En la edad reproductiva la acción de los estrógenos y de la progesterona produce el crecimiento, la maduración y la descamación del epitelio. Éste se renueva totalmente en 4 a 5 días y si se le agregan estrógenos en sólo 3 días.

<sup>(8)</sup> En la posmenopausia este epitelio se atrofia, disminuye su grosor y no se observan vacuolas de glucógeno intracitoplasmáticas.

La unión escamocolumnar es el punto en el cual el epitelio escamoso del exocérnix se une al epitelio cilíndrico del endocérnix. En el momento del nacimiento, el punto de unión entre el epitelio escamoso y el cilíndrico se encuentra en el orificio cervical externo y se denomina unión escamocolumnar original.

La zona comprendida entre la unión escamocolumnar original y la funcional se denomina zona de transformación. Está revestida por epitelio escamoso de tipo metaplásico y es el lugar de asiento de todas las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino.



**FIGURA 2:** Ubicación de la unión escamoso-cilíndrica (UEC) y la zona de transformación: a) antes de la menarquía; b) tras la pubertad y al principio del período reproductivo; c) hacia los 30 años; d) hacia la menopausia; e) después de la menopausia. Fuente: De la Cruz y

Lizano, 2004

## 2.4 CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA LESIÓN INTRAEPITELIAL ESCAMOSA

Actualmente está bien aceptada la etiología del cáncer de cuello como originada por la infección del epitelio por tipos específicos de papiloma virus. Es por ello que se ha venido a sustituir el término de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) por el de lesión escamosa intraepitelial (LIE), con dos categorías: bajo grado (LIEBG) y alto grado (LIEAG).

Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia de que las lesiones intraepiteliales de bajo grado corresponden básicamente a infecciones víricas, en general transitorias y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las lesiones intraepiteliales de alto grado corresponden a verdaderos cambios citopáticos premalignos. En un estudio retrospectivo de 680 mujeres con biopsia probada de lesión intraepitelial de bajo grado se encontró los siguientes resultados: a los seis meses, el 49 por ciento de pacientes presentó regresión de la lesión, el 35 por ciento tenía persistencia de la lesión intraepitelial de bajo grado y el 7 por ciento tenía lesiones de alto grado; <sup>(18)</sup> a los 12 meses, entre los pacientes con resultados negativos en seis meses: 80 por ciento fueron negativos, el 17 por ciento tenía lesiones de bajo grado, y 4 por ciento tenía lesiones de alto grado; y <sup>(20)</sup> a los 12 meses, entre los pacientes con lesión persistente en seis meses: el 50 por ciento fueron negativos, 46 por ciento tenía lesiones de bajo grado, y 4 por ciento tenía lesiones de alto grado <sup>(5)</sup>.

Los cánceres invasores del cuello uterino vienen precedidos generalmente por una larga fase de enfermedades pre invasoras. Esta lesión se caracteriza por

leve incremento de la actividad mitótica con atipia citológica y dispolaridad y aumento de células inmaduras de tipo basal. Estos cambios están limitados al tercio inferior del epitelio. Las capas superiores pueden en algunos casos mostrar coilocitosis con acantosis asociada e hiperqueratosis.

El sistema Bethesda fue diseñado para la notificación citológica, y para comunicar resultados histopatológicos en la citología cervico vaginal. El sistema Bethesda se reevaluó y revisó en un seminario celebrado en el 2001 convocado por el Instituto Nacional del Cáncer, de los Estados Unidos, copatrocinado por 44 sociedades profesionales de más de 20 países, este sistema ha sido revisado varias veces, y el actual sistema fue desarrollado en el año 2014.

El riesgo de cáncer cervical invasivo en mujeres con un resultado de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) es baja, descrito en un estudio de aproximadamente un millón de muestras de citología de cuello uterino en el Programa Médico Permanente Káiser en los Estados Unidos, que evaluó el riesgo a cinco años de enfermedades premalignas o maligna en pacientes diagnosticadas con lesión intraepitelial de bajo grado en mujeres de 30 a 64 años de edad <sup>(7)</sup>.

## **2.5 FACTORES DE RIESGO IDENTIFICABLES PARA LESION INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO**

### **2.5.1 El virus del papiloma humano (VPH)**

Es el principal agente etiológico de las lesiones precancerosas de cuello uterino y cáncer <sup>(4)</sup>. La asociación entre el VPH y el cáncer cervicouterino es tan fuerte que la mayoría de las otras covariables de comportamiento como por ejemplo las sexuales y socioeconómicas son variables dependientes de la infección por VPH y no tiene capacidad de ser factores de riesgo independientes.

Los dos factores más importantes asociados con el desarrollo de lesión intraepitelial de bajo grado y el cáncer de cuello uterino son el subtipo del virus del papiloma humano (VPH) y la persistencia del mismo. Los factores ambientales (por ejemplo, el consumo de cigarrillos) e influencias inmunológicas también parecen jugar un papel importante. El tipo de virus del papiloma humano determina las manifestaciones clínicas de la infección y el potencial oncogénico (alto o bajo) del virus <sup>(5)</sup>.

Los tipos de bajo riesgo, como el VPH 6 y 11, no se integran en el genoma del huésped y sólo causan lesiones de bajo grado (LIEBG) y las verrugas benignas condilomatosas genitales. En general, el VPH 6 y 11 representan el 10 por ciento de las lesiones de bajo grado y el 90 por ciento de las verrugas genitales condilomatosas <sup>(5)</sup>.

Los tipos de VPH de alto riesgo, tales como 16 y 18, están fuertemente asociados con lesiones de alto grado (LIEAG), persistencia y progresión a cáncer invasivo, aunque también pueden estar asociados con lesiones de bajo

grado. VPH 16 y 18 representan el 25 por ciento de las lesiones de bajo grado, del 50 al 60 por ciento de las lesiones de alto grado, y el 70 por ciento de los cánceres de cuello uterino <sup>(6)</sup>.

### **2.5.2 La edad**

Infecciones por virus del papiloma humano en la mayoría de casos son transitorias y ocurren en mujeres jóvenes. La infección persistente con subtipos oncogénicos del VPH es un factor clave en el desarrollo de lesiones cervicales de alto grado y del cáncer cervical.

Más del 50 por ciento de las nuevas infecciones por el VPH regresionan dentro de 6 a 18 meses, y de 80 a 90 por ciento se habrá resuelto dentro de dos a cinco años <sup>(7)</sup>. Las infecciones transitorias son particularmente comunes en mujeres jóvenes en los que la duración media de una infección por VPH recién diagnosticado es de 8 a 13 meses. No está claro si las mujeres VPH positivas con regresión espontánea realmente eliminan el virus de sus cuerpos o mantienen el virus en un estado de bajo nivel o inactivo.

## **2.6 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RECURRENCIA DE LESIÓN INTRAEPITELIAL**

La razón por la cual la lesión intraepitelial de bajo grado persiste en algunas mujeres y no en otras se desconoce. Una infección lesión intraepitelial de bajo grado recurrente se define como una lesión que está presente durante al menos 6 a 12 meses luego de una intervención. Cuanto más tiempo la lesión

intraepitelial de bajo grado persista dentro del cuello uterino, mayor será el riesgo para el desarrollo de cáncer cérvico uterino <sup>(5)</sup>.

En un estudio prospectivo de cohorte basado en la población, el 21 por ciento de los pacientes con infecciones por VPH altamente oncogénicos persistentes por más de 12 meses desarrolló lesión intraepitelial de alto grado luego de 30 meses de seguimiento <sup>(5)</sup>. Sin embargo, la lesión en la mayoría de casos remite.

La probabilidad de persistencia está relacionada con varios factores:

#### **2.6.1 Edad avanzada:**

El 50 por ciento de las infecciones por VPH de alto riesgo persiste en mujeres mayores de 55 años de edad, en comparación con una tasa de 20 por ciento de la persistencia en las mujeres menores de 25 años.

#### **2.6.2 Duración de la infección:**

|Cuanto más tiempo una infección por VPH ha sido reconocida, más tiempo se tardará en presentar una regresión, hasta el momento no se ha establecido un dato específico que cuanto tiempo requiere persistir la infección por VPH para presentar una recurrencia de la lesión intraepitelial.

#### **2.6.3 Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH):**

La incidencia de lesión intraepitelial se incrementa en las mujeres infectadas

por el VIH <sup>(3)</sup>. El aumento del riesgo de lesión intraepitelial parece estar relacionado con la mayor prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en estas mujeres (64 por ciento frente a 27 por ciento en las mujeres sin infección por VIH).

El riesgo tanto de la infección por VPH y lesión intraepitelial aumenta con grados crecientes de inmunosupresión (medida por los recuentos de CD4 más bajos y mayor carga de ARN del VIH (4).

#### ***2.6.4 Tratamiento inmunosupresor:***

Las mujeres con enfermedades crónicas que requieren tratamiento inmunosupresor a largo plazo tienen un mayor riesgo de desarrollar lesión intraepitelial. Esta asociación se ha descrito en los receptores de trasplantes y las mujeres con lupus eritematoso sistémico <sup>(12)</sup>.

#### ***2.6.5 Hábito de fumar:***

El tabaquismo y la infección por VPH tienen efectos sinérgicos sobre el desarrollo de lesión intraepitelial de bajo o alto grado y cáncer de cuello uterino <sup>(4-8)</sup> en comparación con los no fumadores y VPH negativo, un estudio informó que el riesgo de lesión intraepitelial de bajo y alto grado con el tabaquismo por sí solo, la infección por el VPH solo, y tanto el tabaquismo y la infección por VPH fue aproximadamente dos veces, 15 veces, y 66 veces, respectivamente <sup>(8)</sup>. La exposición acumulada al consumo de cigarrillos medida por paquetes día está fuertemente relacionada con el riesgo de lesión

intraepitelial, a pesar que no se ha establecido el punto de corte para el número de paquetes diarios como factor de riesgo. En otro estudio de mujeres VPH positivas, el riesgo de cáncer de cuello uterino en los fumadores fue de dos a cuatro veces más que la de los no fumadores <sup>(4-8)</sup>.

Los productos de degradación del humo del cigarrillo, tales como la nicotina, cotinina, y la nicotina derivada de nitrosamina cetona (NNK) (es decir, 4-[metilnitrosamino] -1- [3-piridil] -1-butanona), se concentran en el moco cervical, donde pueden inducir anomalías celulares en el epitelio cervical <sup>(8)</sup> y disminuir la inmunidad local. Deterioro de la inmunidad del huésped puede entonces permitir que la recurrencia del virus oncogénico.

#### **2.6.6 Virus del herpes simple y la chlamydia:**

La infección con chlamydia, virus del herpes simple u otras infecciones de transmisión sexual pueden ser un marcador sustituto de la exposición al VPH en lugar de un factor causal en sí. La explicación a este riesgo incrementado resulta ya que estas infecciones de transmisión sexual pueden modular la inmunidad del huésped, facilitando así la recurrencia del VPH oncogénico <sup>(9)</sup>.

#### **2.6.7 Anticonceptivos orales:**

El uso prolongado de anticonceptivos orales se ha implicado como un cofactor que aumenta el riesgo de carcinoma de cuello uterino en mujeres que tienen VPH positivo, se han propuesto dos teorías ampliamente estudiadas la primera de ellas nos indica que la inmunidad celular en el exocérnix se

encuentra alterada en pacientes que usan anticonceptivos orales combinados por más de 5 años; además se produce un efecto en el epitelio cilíndrico del endocérnix el cual por el efecto hormonal que producen los anticonceptivos ocasiona un ectropión del epitelio cilíndrico poniendo en constante exposición a la zona de transformación donde se producen los cambios neoplásicos <sup>(8)</sup>.

Un análisis de 24 estudios epidemiológicos encontró que cuanto más tiempo una mujer usaba los anticonceptivos orales tanto más aumentaba el riesgo de cáncer de cuello uterino Sin embargo, el uso de anticonceptivos orales puede ser un marcador sustituto de la exposición al VPH en lugar de un factor causal. El exceso de riesgo de cáncer de cuello uterino disminuye después de la interrupción de los anticonceptivos orales, y en 10 años, vuelve al riesgo inicial de los no consumidores <sup>(8)</sup>.

#### **2.6.8 Paridad:**

Una revisión sistemática encontró que la alta paridad aumenta el riesgo de carcinoma escamoso de cuello uterino entre las mujeres VPH positivas <sup>(8)</sup>.

Además se encontró que las pacientes que tenían 3 hijos o más de embarazos que han llegado a término presentan 2.6 veces más riesgo de presentar cáncer cervical que las pacientes que tuvieron menos de 2 hijos, esta afirmación está sustentada por dos teorías las mismas que indican que las pacientes multíparas han tenido más relaciones sexuales sin protección y además la propia alteración de la inmunidad presente en el embarazo conlleva

a que este tipo de pacientes sean más susceptibles a infecciones por VHP, esto añadido al trauma cervical obstétrico repetido en el momento del parto.

### **2.6.9 Otros:**

En su mayor parte, los factores genéticos, familiares, la dieta y los factores hormonales endógenos no se cree que desempeñan un papel en el desarrollo de lesión intraepitelial o cáncer cervical, aunque los factores familiares estaban implicados en algunos estudios de la patogénesis del cáncer cervical de células escamosas, la agregación familiar debido a las exposiciones ambientales no podrían ser excluidos. Varios estudios han informado de que cierto antígeno leucocitario humano (HLA) puede afectar el riesgo de contraer el VPH y, por lo tanto, puede hacer que algunos pacientes más susceptibles a la infección por VPH tengan una base genética <sup>(8)</sup>.

## **2.7 HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VPH**

Los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual; como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo <sup>(10)</sup>.

Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 90%), persistiendo solo en una pequeña fracción de las mujeres.

Es este grupo de acarreadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto ano genital. Algunos determinantes que han sido asociados a la progresión de las lesiones son <sup>(10)</sup>.

El tipo viral y variaciones entre tipo de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo, integración del genoma viral a la célula y probablemente la carga viral. Otros factores adicionales incluyen la alta paridad y el tabaquismo.

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones pre invasoras y no se asocian a cáncer cervicouterino. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial.

Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer cervicouterino es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos. Una posibilidad es que la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel

de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de lesión intraepitelial en estos sitios.

Después de una infección natural solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los cuales probablemente no son protectores. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papiloma virus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección <sup>(10)</sup>.

El Papiloma Virus Humano también puede alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos, la historia natural del cáncer cervicouterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en

que las células del cérvix presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como lesión Intraepitelial Cervical, (LIE) de bajo y alto grado, carcinoma in situ y finalmente un cáncer invasor <sup>(10)</sup>.

La etiopatogenia de esta enfermedad se ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino.

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en:

1. Una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
2. Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de una colposcopia que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión pre maligna.
3. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores

visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH (19). Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor (20).

Numerosos estudios han demostrado que la infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, y que este proceso puede tomar de 1-10 años (10).

Aun no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH; sin embargo la asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral (21).

Algunos datos sugieren que el VPH 16 persiste en promedio mucho más tiempo infectando el epitelio en comparación con otros tipos de VPH (22), de tal manera que aquellas lesiones que presentan VPH16 podrían progresar a un cáncer más rápidamente que aquellas que no presentan VPH o tienen otro tipo viral. De igual manera se reporta que las infecciones con papiloma virus oncogénicos persisten por más tiempo que los no oncogénicos (19). Se ha

demostrado que la infección con VPHs oncogénicos tienen un promedio de duración aproximada de 8 meses, mientras que la duración con VPHs no oncogénicos se estima en 4 meses. <sup>(19)</sup>.

Estudios transversales de la historia natural del cáncer cervical indican que cerca del 85% de las lesiones cervicales de alto grado presentan DNA de VPH, mientras que el 100% de los cánceres invasores de cérvix contienen secuencias de estos virus, de igual forma la prevalencia de VPH por grupos de edad muestra una distribución similar a su incidencia. En mujeres jóvenes la incidencia es alta y se acompaña además con infección de múltiples tipos de VPH, mientras que hay una disminución en la detección de VPH en los grupos de mujeres pre y postmenopáusicas <sup>(10)</sup>.

## **2.8 PARTICIPACIÓN DEL VPH EN LA CARCINOGENESIS CERVICAL**

Los virus del papiloma son pequeños virus de DNA de doble cadena, sin envoltura, cuyo genoma está constituido por aproximadamente 7200-8000 pb, el cual se divide en tres regiones:

1. Una región temprana E (Early), la cual codifica para las proteínas virales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7), necesarias para la replicación del DNA viral, la regulación de la transcripción y la transformación e inmortalización celular.
2. Una región Tardía L (Late), que codifica para proteínas estructurales (L1 y L2)
3. Una región reguladora conocida como región larga de control LCR

(Long Control Región), que contiene la secuencia de DNA que permiten el control de la replicación y de la expresión del genoma viral **(10)**.

El mecanismo de acción de los HPV de alto riesgo en el desarrollo de la neoplasia cervical, se explica principalmente por la acción de dos de sus oncoproteínas virales E6 y E7. Estas tienen la capacidad de immortalizar y transformar queratinocitos, confiriéndoles un alto grado de inestabilidad cromosómica. La expresión continua de estos genes, es requisito indispensable para mantener el crecimiento neoplásico de las células del cérvix. Estudios del mecanismo molecular del proceso de transformación, han revelado un complejo patrón de interacciones de estas proteínas virales con reguladores celulares, envueltos en procesos biológicos como: la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular. Se considera que el proceso de integración del genoma del VPH al genoma de la célula hospedera es el evento fundamental en la progresión de una lesión intraepitelial, debido a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, y una pérdida de la oncoproteína E2, proteína implicada en la regulación del ciclo celular. <sup>(10)</sup>.

### **2.8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA PROTEÍNA E6**

El gen E6 codifica para una proteína de aproximadamente 150 aminoácidos y contienen dos dedos de zinc altamente conservados, caracterizados por la presencia de Cys-X-X-Cys, cuya integridad es esencial para su función *(Figura 3)* <sup>(10)</sup>.

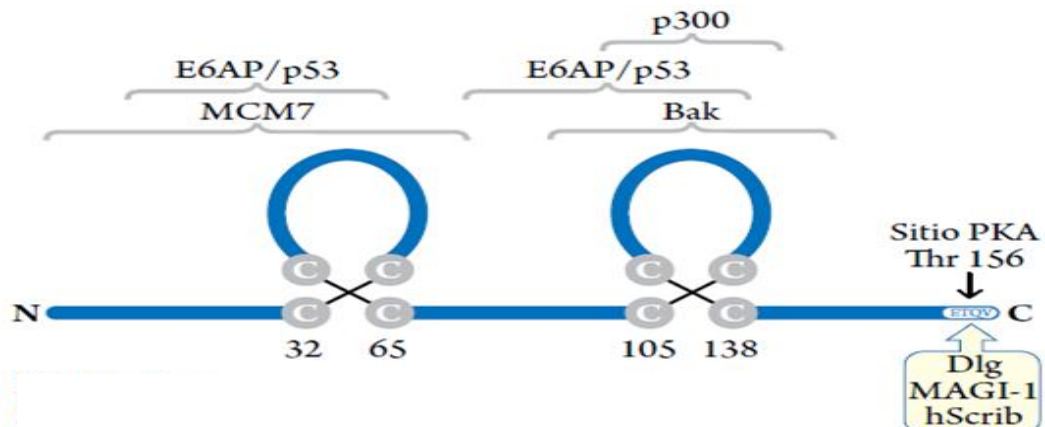


FIGURA 3. Estructura de la proteína E6 del VPH-18. Se muestran las dos estructuras esenciales en la actividad de E6: sus dos dedos de zinc, como estructuras fundamentales para la interacción de la proteína con un gran número de blancos celulares y el carboxilo terminal, el cual contiene el sitio de unión a proteínas con dominios PDZ. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004

El gen E6 es uno de los primero que se expresan durante el ciclo viral y tiene la capacidad de unirse a un sin número de blancos celulares que se muestran en la figura 2, lo que le permite bloquear la apoptosis, regular la transcripción viral, abatir la diferenciación celular y las interacciones celula-celula, e incrementar la inestabilidad cromosómica.

Todos estos procesos fundamentales en el establecimiento de la carcinogénesis cervical (*Figura 4*).



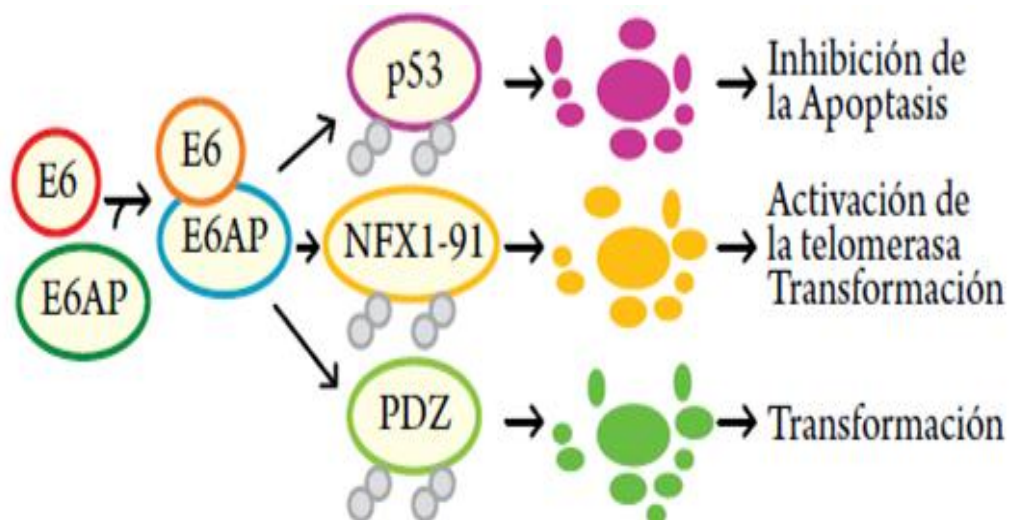
**FIGURA 4.** Proteínas celulares con las que interacciona la oncoproteína E6 de VPH de alto riesgo. Fuente: De la Cruz y Lizano, 2004

## 2.8.2 EFECTO DE LA PROTEINA E6 SOBRE LA PROLIFERACIÓN CELULAR

La proteína E6 puede activar la telomerasa, una ribonucleoproteína con función enzimática, importante para el mantenimiento de las estructuras teloméricas contenidas al final de los cromosomas. La actividad de la subunidad catalítica de la transcriptasa reversa de la telomerasa (hTERT), se presenta en más del 90% de las células inmortalizadas y cancerosas, pero está ausente en las células somáticas normales. La pérdida de la actividad de la telomerasa en células normales, produce una erosión progresiva del DNA teloméricas al final de los cromosomas, debido a una replicación incompleta del DNA. Finalmente, este fenómeno provoca inestabilidad cromosómica y la senescencia. El acortamiento de los telómeros sirve como un "reloj mitótico",

el cual es responsable de la regulación del ciclo de vida normal de la célula (10).

La oncoproteína E6, es capaz de inducir la transcripción y la activación de hTERT, por un mecanismo que aunque aún no ha sido completamente dilucidado, se ha propuesto esta mediado por la degradación de NEX1-91 (represor del promotor de hTERT), la cual es inducida por E6 al unirse con la proteína E6AP (10). (Figura 5).



**FIGURA 5.** Blancos celulares de la oncoproteína E6 de VPHs de alto riesgo involucrados en la transformación celular. La formación del complejo E6-E6AP facilita degradación mediada por la ubiquitinación de las proteínas con dominios de unión PDZ, p53 y NFX1-9. Fuente: De

la Cruz y Lizano, 2004

La proteína E6, puede asociarse con el producto del gen supresor de tumores p53 y marcarlo para su degradación. El análisis de tumores humanos ha

revelado que p53 es de los genes comúnmente mutados.

Las condiciones de estrés celular como radiación UV, hipoxia o infecciones virales inducen a la proteína p53: la cantidad de la proteína puede ser incrementada por estabilización post-transcripcional, produciendo un bloqueo celular en la fase G1. Este bloqueo, permite a la célula reparar el daño al DNA antes de que el ciclo celular continúe. La proteína p53, es un factor transcripcional que estimula la expresión de genes involucrados en la regulación del ciclo celular y apoptosis, por ejemplo, es inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (p21) <sup>(10)</sup>.

La interacción de E6-p53 es importante para la progresión del ciclo celular. El gen p14, un producto alterno de p16, es un supresor de tumores que induce el paro celular a través de p53, causando una elevación en los niveles de p21 y finalmente el paro en las fases G1 o G2.

A diferencia de las células normales, en fibroblastos que expresan E6, pueden omitir el paro en el ciclo celular y continuar la proliferación a pesar de los altos niveles de p14.

El análisis del mecanismo de E6 para abolir esta señal de paro celular, ha revelado que se trata de una ruta dependiente de p53 en la que existe un mecanismo de represión de los promotores de la ciclina B y cdc2.

La oncoproteína E6, también ha sido implicada en la prevención de apoptosis a través de mecanismos dependientes e independientes de p53. Esta proteína, es capaz de unirse a Bak (un miembro pro apoptótico de la familia Bcl-2) a través de un mecanismo independiente de p53 y degradándolo muy probablemente por su reclutamiento, por medio de la proteína E6-AP vía ubiquitinación. Estudios bioquímicos, han revelado que Bak puede unirse a E6-AP en ausencia de E6, a diferencia de p53. Otro mecanismo por el cual la oncoproteína E6, podría estar regulando la apoptosis es a través de su unión con la proteína pro-apoptica c-myc (42), a la cual marca para su degradación induciendo un aumento en la proliferación de las células infectadas. La proteína E6, también puede ejercer su efecto en apoptosis mediante la regulación negativa de la transcripción de otras proteínas pro-apoptóticas como la survivina <sup>(10)</sup>.

### **2.8.3 PROTEÍNA E6 EN LA REGULACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN VIRAL Y CELULAR**

La oncoproteína E6 es capaz de regular positiva y negativamente la transcripción de genes celulares y virales. E6 interactúa con la proteína CBP, la cual puede activar la transcripción al menos por dos mecanismos: la acetilación de histonas y proteínas no histonas y por la inducción de la unión de factores de transcripción a componentes de la maquinaria de transcripción basal.

La unión de E6 a CBP, puede evitar ambos mecanismos. Cuando E6 se une

a CBP, puede prevenir la acetilación de p53 mediada por CBP, reduciendo su afinidad por sitios de unión a DNA (33).

Por otro lado, E6 tiene la capacidad de interactuar con el complejo CBP/p300, provocando un bloqueo en sus actividades. CBP/p300 activa la transcripción dependiente de CREB, por medio del reclutamiento de la RNA helicasa A, un componente del complejo de la RNA polimerasa II, con un promotor con un sitio de unión a CREB. E6 compite por este sitio de unión con la RNA helicasa A, previniendo así su activación.

La represión de la maquinaria transcripcional, afecta a una gran variedad de genes, especialmente a aquellos envueltos en la diferenciación celular y en la producción de citosinas involucradas en la señalización de la respuesta inmune. La oncoproteína E6 se puede unir e inhibir la acción de otros coactivadores transcripcionales como hDAD3, que es crítico para reclutar a las acetilasas de histonas, involucradas en la expresión de genes supresores de tumor. La acción de E6 al unirse a hDAD3 podría inhibir la expresión de estos supresores de tumor <sup>(10)</sup>.

La proteína E6, al igual que muchos oncogenes, aumenta la actividad del promotor del gen de VEGF y por tanto, su transcripción. VEGF es uno de los inductores más importantes en la angiogénesis: un proceso esencial para el reclutamiento de nuevos vasos sanguíneos un pre-requisito fundamental para la expansión progresiva de los tumores. El efecto estimulante de E6 sobre el

promotor de VEGF puede tener un efecto positivo en la actividad de otros factores de transcripción como Sp-1. E6 también puede contribuir incrementado la señal de VEGF por interferir con la degradación mediada por la ubiquitinación del factor inducible de hipoxia 1alfa (HIF-1 $\alpha$ ): un factor de transcripción involucrado en la activación del promotor de VEGF en respuesta a hipoxia. <sup>(10)</sup>.

#### **2.8.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS PROTEÍNAS E7**

Las proteínas E7 de alto riesgo, son pequeños polipéptidos de aproximadamente 100 aminoácidos. Al igual que E6, E7 poseen un sitio con motivos de dedos de zinc en su extremo carboxilo terminal, el cual se utiliza para su dimerización. La proteína E7, es fosforilada por la caseína II (CK II) en el dominio N-terminal <sup>(10)</sup>.

La proteína E7, está conformada por tres dominios llamados CD1, CD2 y CD3, basados en la homología con la proteína E1A del adenovirus (*Figura 4*). La región amino terminal de la proteína E7 del HPV 16, tiene homología con las proteínas Ad E1A y SV40 TAg. Estos dominios conservados, son críticos para las actividades transformantes para cada una de estas oncoproteínas, a través de estos dominios, estas proteínas interactúan con una gran variedad de proteínas celulares, incluyendo al producto del gen supresor de tumores del retinoblastoma pRb.

#### **2.8.5 ONCOPROTEÍNA E7 EN LA REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR**

La proteína pRb, es un miembro de la familia de “proteínas de bolsillo” que incluye a p107 y p130 activada por calcio, llamada calpaina, la cual es reclutada por E7, antes de unirse a pRb.

Un mecanismo importante en la regulación de la transcripción, está dado por la remodelación de la cromatina a través de la acetilación por histonas. Los genes con alta actividad transcripcional, tienen un nivel alto de acetilación, como es el caso de pRb, el cual es acetilado por los coactivadores p300 y p/CAF (Factor asociado a p300). Esta modificación es necesaria para la participación de pRB en la diferenciación celular y es independiente de la actividad de E2F. Se sabe que, la proteína E7 interactúa con p/CAF y reduce su actividad de acetiltransferasa, así mismo, se ha reportado que esta enzima funciona como un coactivador de la transcripción de otros genes como p53, así que su inactivación además de la degradación de pRb, podrían explicar supresión de la diferenciación de los queratinocitos inducida por E7 <sup>(10)</sup>.

El efecto de E7 en la progresión del ciclo celular vía factores de transcripción AP-1, puede ser independiente de pRb o dependiente de este.

El mecanismo de acción de E7 independiente de pRb, consiste en la unión de esta oncoproteína a c-jun, lo cual potencia la transactivación de genes involucrados en la progresión del ciclo celular y la mitosis.

### **2.8.6 EFECTO DE LA PROTEINA E7 EN LA APOPTOSIS**

Varios trabajos, han reportado la capacidad de E7 para inhibir de manera eficiente la apoptosis en queratinocitos. Este efecto lo lleva a cabo por varios mecanismos, el más conocido es el que se relaciona con su capacidad para producir una desregulación de E2F, a través de su interacción con pRb.

La oncoproteína E7 podría estar modulando la apoptosis por su interacción con la proteína 3 de unión al factor de crecimiento semejante a insulina (IGFBP-3). Esta proteína se sobreexpresa en células senescentes, suprime la proliferación e induce apoptosis. E7 se une a IGFBP-3 y provoca su proteólisis, aboliendo la senescencia celular; al parecer esta proteína está involucrada en procesos como la adhesión celular y la apoptosis, ya que la pérdida de esta proteína en células epiteliales, induce un crecimiento independiente de anclaje y una disminución en la apoptosis <sup>(10)</sup>.

Es por ello que la expresión constitutiva de las oncoproteínas E6 y E7 sigue siendo el factor de riesgo más significativo para la progresión a cáncer cervical después de una infección por VPH, por lo que resulta importante entender claramente los mecanismos moleculares que regulan la expresión de estas oncoproteínas.

### **2.9 MANEJO DE LA LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO**

El pilar fundamental en el manejo de la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado depende del resultado obtenido en la citología anterior. Cuando la

lesión intraepitelial escamosa de bajo grado es precedido por otros hallazgos citológicos de bajo grado ya sean células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) o la lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado; se recomienda la observación en lugar de tratamiento, a menos que la lesión intraepitelial escamosa intraepitelial de bajo grado persista por dos o más años <sup>(20)</sup>. El riesgo de enfermedad pre invasiva de alto grado o cáncer es mayor en las mujeres con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado precedido de un hallazgo citológico anormal por ejemplo la presencia de células escamosas atípicas, o lesiones que no puede excluirse como de alto grado (ASC-H) o de lesión intraepitelial escamosa de alto grado alto (HSIL). Estas mujeres pueden ser manejadas ya sea con la observación o tratamiento inmediato (20).

## **2.10 RIESGO DE ENFERMEDAD MALIGNA**

La mayor parte de lesiones intraepiteliales de bajo grado retrocederán en la mayoría de las mujeres. *Ostör* en un meta análisis de lo que la literatura publicó en 40 años, sobre la historia natural de las neoplasias intraepiteliales cervicales, señaló que los NIC I tienen una incidencia media global de progresión a carcinoma in situ del 11% y del 1 % hacia cáncer invasivo <sup>(39)</sup>.

Un estudio retrospectivo de 680 mujeres con resultado de biopsia probada que reporto lesión intraepitelial escamosa de bajo grado encontraron los siguientes hallazgos citología y / o resultados histológicos: (18).

A los seis meses, el 49 por ciento de las pacientes los resultados fueron negativos para lesión intraepitelial, el 35 por ciento tenía persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado y el 7 por ciento tenía lesiones de alto grado; <sup>(20)</sup> A los 12 meses, entre los pacientes con resultados negativos en los seis meses: el 80 por ciento fueron negativos, el 17 por ciento tenía lesiones de bajo grado, y 4 por ciento tenía lesiones de alto grado; y (3) a los 12 meses, entre los pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado persistente en seis meses: el 50 por ciento fueron negativos, 46 por ciento tenía lesiones de bajo grado, y 4 por ciento tenía lesiones de alto grado (23).

## **2.11 PANORAMA GENERAL DEL MANEJO**

Hay dos enfoques de manejo de la lesión intraepitelial escamosa: la observación continua (con la citología cervical, pruebas para el virus del papiloma humano [VPH] y colposcopia) y el tratamiento con una escisión o ablación de la zona de transformación cervical (un área anatómica que contiene la transición del epitelio escamoso del ectocérvix al epitelio glandular del endocérvix), o menos comúnmente, la histerectomía.

### **2.11.1 Terapia observacional versus tratamiento**

Las decisiones relativas al manejo de la lesión intraepitelial escamosa dependen del riesgo de cáncer de cuello uterino, los riesgos asociados con el tratamiento, y la probabilidad de cumplimiento de un plan de manejo.

La terapia observacional se utiliza para las lesiones que son muy propensas a la regresión (lesión intraepitelial de bajo grado). Las lesiones intraepitelial

escamosas de alto grado que se asocian con un alto riesgo de desarrollar cáncer de cuello de útero son tratados con ablación de la zona de transformación principalmente o con la extirpación de una sección del cuello uterino. Sin embargo, hay alguna posibilidad de que estas lesiones retrocedan, y la observación se utiliza en algunos pacientes. Este es particularmente el caso de las mujeres que planean futuros embarazos, ya que los procedimientos de escisión pueden dar lugar a futuros resultados obstétricos adversos.

El tratamiento se realiza basándonos únicamente en los resultados histológicos de la biopsia dirigida por colposcopia. En algunos casos, la colposcopia no es adecuada o hay presencia de células escamosas atípicas las mismas que no pueden descartar una lesión intraepitelial escamosa de alto grado, y por lo tanto un procedimiento de escisión se realizara con el propósito de diagnóstico y tratamiento, sin necesidad de un tratamiento adicional <sup>(11)</sup>.

El tratamiento de las mujeres con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado depende de la citología anterior. Cuando la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado es precedido por los hallazgos citológicos de bajo grado (células escamosas atípicas de significado indeterminado [ASC-US] o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado se recomienda la observación en lugar de tratamiento, a menos que la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado persista por dos o más años <sup>(11)</sup>.

El riesgo de enfermedad pre invasiva de alto grado o cáncer es mayor en las mujeres con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado precedido de un hallazgo citológico de las células escamosas atípicas, o lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Estas mujeres pueden ser manejadas ya sea con la observación o tratamiento inmediato <sup>(11)</sup>. **NIVEL DE EVIDENCIA 2A**

### **2.11.2 Tratamiento en mujeres de 25 o más años de edad:**

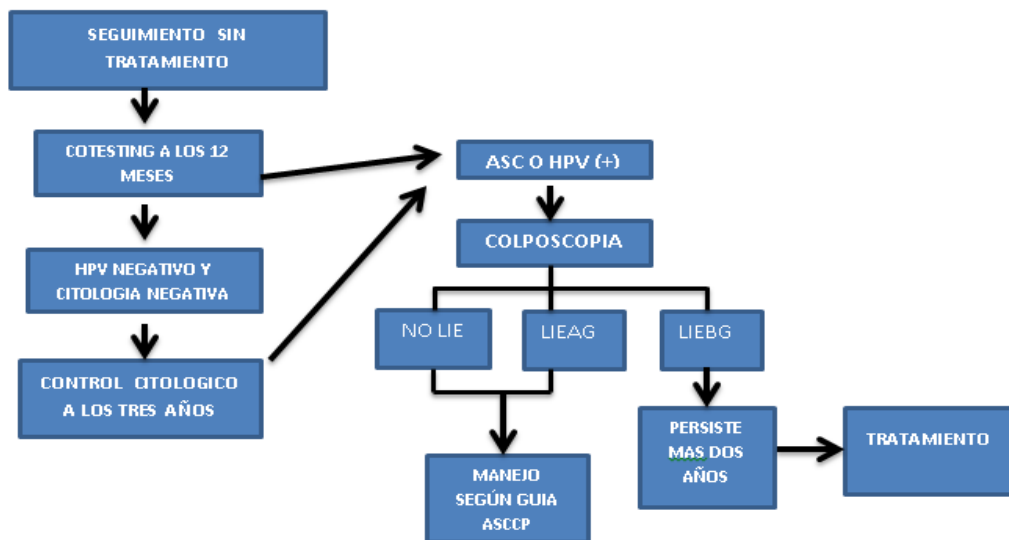
El Tratamiento en mujeres mayores de 25 años de edad con diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (o ninguna lesión) precedido por anomalías menores (La Sociedad Americana de Colposcopia y patología cervical en el año 2012, utiliza el término "anormalidades menores" para hacer referencia a: la citología ASC-US, la citología LIEBG, la infección por el VPH 16 o 18 detectada con el genotipo, o la infección persistente por VPH, se manejan de la siguiente manera:

### **2.11.3 Uso de la citología /Prueba de VPH (co-prueba)**

Si los resultados de las pruebas citología y VPH son normales, (co-prueba negativo) las pruebas de detección del cáncer de cuello de útero se deben repetir en tres años.

Si los resultados de la co-prueba o de la citología son anormales (ASC-US o una anomalía más grave) o VPH-positivo, se debe realizar una colposcopia. Si no se encuentra ninguna lesión, la paciente debe ser seguida utilizando este algoritmo.

Si se encuentra la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y persiste durante al menos dos años, se debe realizar seguimiento a la paciente, ya sea usando el algoritmo antes mencionado o tratándose con ablación cervical o un procedimiento de diagnóstico por escisión. La escisión se prefiere en las siguientes circunstancias: colposcopia inadecuada, muestreo endocervical positivo, o de tratamiento previo para lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.



**Figura 6.** Manejo De Mujeres Con Lesión Intraepitelial De Bajo Grado Precedidas Por La Presencia De Anormalidades Menores En Citologías Previas : Sociedad Americana De Colposcopia Y patología Cervical Año 2013

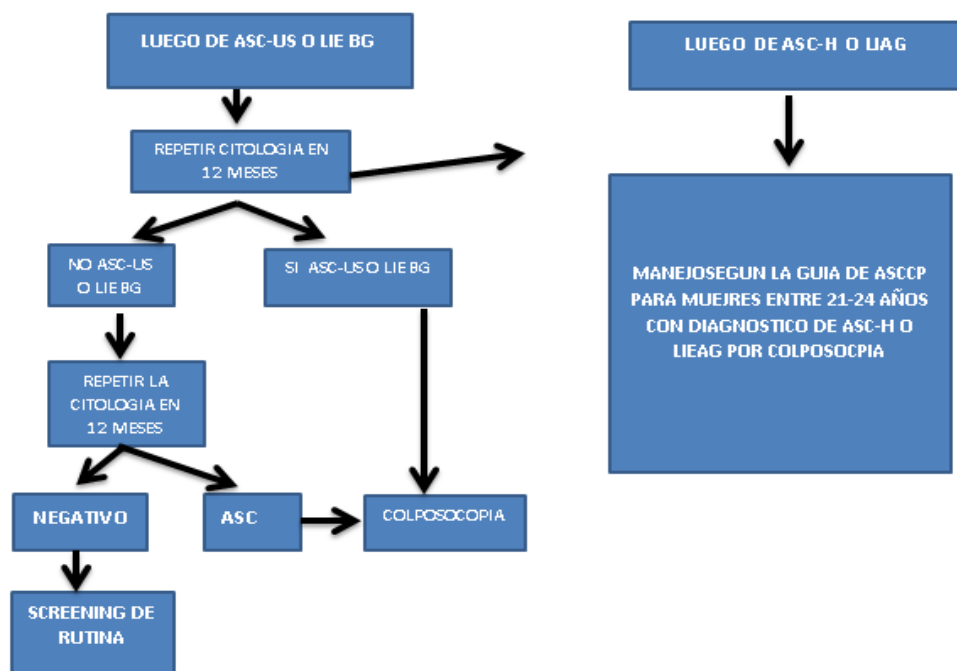
#### 2.11.4 Tratamiento en las mujeres entre los 21 a 24 años de edad:

El Tratamiento en las mujeres entre los 21 a 24 años de edad con lesión intraepitelial escamosa de bajo grado precedidos por ASC-H o lesión

intraepitelial escamosa de alto grado se manejan de la siguiente manera (12). Observación con citología y colposcopia cada seis meses hasta los dos años. Si la paciente presenta dos resultados consecutivos de citología cervical negativos y ninguna anomalía colposcopia de alto grado (esto se refiere a la apariencia colposcópica con un curetaje endocervical sin confirmación con una biopsia) la paciente puede reanudar la revisión de rutina. (12).

Si la paciente presenta un diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de alto grado en la citología o de alto grado de lesión colposcópica que persiste durante un año, se debe realizar una biopsia dirigida por colposcopia. (12).

Si la paciente presenta un diagnóstico de lesión intraepitelial escamosa de alto grado, la paciente debe ser manejada según el caso.



**Figura 7.** Manejo De Mujeres De Edades Comprendidas Entre 21-24 Años Con Lesión Intraepitelial De Bajo Grado Sociedad Americana De Colposcopia Y patología Cervical Año 2013

### **2.11.5 ELECTROFULGURACION**

También llamada ablación electro cauterización, electrocoagulación y fulguración, es la generación y aplicación de la corriente eléctrica entre un electrodo activo y otro de dispersión, fue utilizada desde 1875 por Claude Paquelin.

La corriente eléctrica pasa por un electrodo que se coloca sobre el tejido o alrededor de este. La punta del electrodo se calienta mediante la corriente eléctrica para quemar o destruir el tejido.

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical publico directrices que incluyen la electrofulguración como una opción para las mujeres con: <sup>(13)</sup> **NIVEL DE EVIDENCIA IA**

1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado persistente durante dos o más años (cuando colposcopia es inadecuada, el legrado endocervical es positivo, o si previamente fue tratada para lesión intraepitelial)
2. Lesión intraepitelial de alto grado (CIN 2,3) (sólo si la colposcopia es adecuada)

### 2.11.6 CANDIDATAS PARA TERAPIA ABLATIVA

Las pacientes candidatas para la terapia ablativa no deben tener ninguna sospecha de la enfermedad invasiva. Para satisfacer estos criterios, el paciente debe haber tenido todo lo siguiente: **(13) NIVEL DE EVIDENCIA IIA**

- 1 colposcopia Satisfactoria (visualización de toda la unión escamoso cervical).
- 2 Biopsia confirmando la presencia de lesión intraepitelial escamosa; citología anormal por sí sola no es suficiente.
- 3 Curetaje endocervical negativa
- 4 Citología e histología que corresponden entre sí (por ejemplo, la lesión intraepitelial de bajo grado; células escamosas atípicas de significado desconocido o células escamosas atípicas no pueden excluir un diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado por lo que en estos caso no se debe realizar ablación)

Aunque no hay datos relativos a estas poblaciones, la terapia ablativa debe evitarse en mujeres embarazadas debido al riesgo potencial de complicaciones obstétricas, y en los que tienen una historia de un procedimiento de cuello uterino (ablación o escisión anterior) o que no cumplen con el seguimiento, debido a la preocupación por la pérdida de un diagnóstico de cáncer de cuello uterino. <sup>(13)</sup>

Un procedimiento de escisión debe realizarse en pacientes que no son

candidatos apropiados para la ablación. Se recomienda la biopsia por escisión para las mujeres con resultados citológicos potencialmente asociados con lesiones de alto grado (es decir, de alto grado de lesión intraepitelial escamosa, células glandulares atípicas) <sup>(13)</sup>.

### **2.11.7 CRIOTERAPIA**

La crioterapia y la electrofulguración son los métodos más utilizados para la ablación de cuello uterino. Las lesiones intraepiteliales escamosas pueden extenderse en criptas glandulares, por lo tanto, la profundidad de la ablación cervical debe ser al menos 4,8 mm para todas las técnicas. <sup>(14)</sup>

La crioterapia utiliza un gas refrigerante (dióxido de carbono u óxido nítrico) para enfriar el ectocérvix con una criosonda de metal. El ectocérvix debe ser enfriado a -20°C para provocar la cristalización de agua intracelular y destruir la lesión. Esto se puede lograr mediante la formación de una bola de hielo en el tejido cervical que es al menos 5 mm desde la punta de la sonda. <sup>(14)</sup>

Las criosondas son planas o en forma de cono y varían en diámetro (19 o 25 mm). No está claro si la eficacia del tratamiento se ve influenciada por la forma de la criosonda, en un estudio <sup>(15)</sup> (n = 64), la crioterapia se realizó en las mujeres antes de la histerectomía, y la histología postoperatoria reveló que la destrucción del tejido es adecuada (en este estudio, definida como 4 mm de profundidad y anchura  $\leq 15$  mm) fue significativamente más probable después de uso de la sonda en forma de cono de gran tamaño (25 mm de diámetro) que la pequeña sonda plana (diámetro 19 mm) (80 frente a 58 por ciento) **(14)**.

## **NIVEL DE EVIDENCIA IIA.**

El tipo de gas refrigerante también puede influir en el resultado, la cristalización tisular inducida por el óxido nitroso parece penetrar más profundamente en el estroma cervical que el CO<sub>2</sub> <sup>(15)</sup>.

La Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP) llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía sobre el uso de la crioterapia como una opción terapéutica ambulatoria para las mujeres con lesión intraepitelial precursora del cáncer cervicouterino. El objetivo principal de la revisión era examinar los datos disponibles sobre la eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia, y comunicar la base de pruebas a los profesionales de salud y a los formuladores de políticas en los países en desarrollo. <sup>(16)</sup>

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 lesión intraepitelial. Los ECA ofrecen comparaciones entre la crioterapia y la ablación. La eficacia de la crioterapia parece equivalente al tratamiento con ablación con láser, excepto cuando se tratan las lesiones más graves. <sup>(16)</sup>

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.

Las lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC 3), 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. Queda por determinarse si la duración de la congelación o el tipo de refrigerante usado influyen en la eficacia del tratamiento. Asimismo, los datos que evalúan la repercusión de la edad y la paridad de las mujeres en las tasas de curación no son concluyentes. (16)

#### **2.11.8 COMPARACIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS**

#### **2.11.9 COMPARACIÓN DE LA EFICACIA**

La tasa de eficacia tanto para la ablación y la escisión es de aproximadamente 90 a 95 por ciento (14). Hay pocos datos de alta calidad que comparan la escisión con la ablación, y los ensayos aleatorios que existen no proporcionan información sobre el uso de estas técnicas en las mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado en comparación con las lesiones intraepiteliales de alto grado CIN.

No hubo diferencia significativa en la tasa de la enfermedad residual entre los métodos en la mayoría de los ensayos, pero la mayoría de ellos carecía de poder estadístico. Debido a esta limitación, no queda claro si la ablación con

láser es tan eficaz como la conización.

### **2.11.10 COMPARACIÓN DEL ESPÉCIMEN DE DIAGNÓSTICO**

La principal diferencia entre los dos tipos de procedimientos es que la lesión no se elimina en procedimientos ablativos, y por lo tanto, no hay ninguna información de diagnóstico y no hay información con respecto a si la enfermedad está presente en los márgenes de la zona tratada. Por esta razón, se requiere un procedimiento de escisión para fines de diagnóstico en las siguientes situaciones:

Alto riesgo de enfermedad invasiva: Para las mujeres con sospecha de cáncer de cuello uterino, es crucial para obtener información del diagnóstico y evaluación de los márgenes quirúrgicos. El uso de la tinción de P-16 puede mejorar la clasificación y estratificación del riesgo de estas lesiones. Sin embargo, la presentación de informes de estado P-16 no es universalmente disponible. La incidencia de carcinoma escamoso oculto y la enfermedad glandular detectada por conización se puso de manifiesto en un estudio de 1189 pacientes que se sometieron a LEEP; Seis pacientes (0,5 por ciento) tenían carcinoma escamoso micro invasivo y 15 (1,3 por ciento) tenían adenocarcinoma in situ (14). Dos (33 por ciento) de los carcinomas escamosos y 10 (67 por ciento) de los adenocarcinomas in situ no fueron reconocidos por citología y colposcopia. Otra serie de 3738 mujeres que se sometieron a la ablación con láser para lesión intraepitelial escamosa informó nueve cánceres de cuello uterino (0,24 por ciento) durante el seguimiento **(14)**.

Enfermedad glandular está presente: la enfermedad glandular puede estar situado en la zona de transformación o conducto cervical y lesiones a menudo no son contiguas ("lesiones a saltos"), por lo que la biopsia dirigida por colposcopia de la zona de transformación es insuficiente para el diagnóstico. Como se observó en el estudio de 1189 pacientes descritos **(14)**. Anteriormente, esto puede dar lugar a neoplasia glandulares ocultas.

La incertidumbre diagnóstica: Se necesita una muestra para el diagnóstico de pacientes con resultados inconsistentes en la citología frente colposcopia, es decir, los resultados de alto grado en la citología cervical (células escamosas atípicas, no pueden descartar lesiones intraepiteliales escamosas de bajo o alto grado). Además, las mujeres con una colposcopia inadecuada pueden requerir una biopsia por escisión de diagnóstico.

## **2.12 LOS RIESGOS OBSTÉTRICOS FUTUROS**

La escisión se ha asociado con un mayor riesgo de resultados obstétricos adversos (pérdida del embarazo segundo trimestre, ruptura prematura de membranas, parto prematuro) en grandes estudios de observación. En las clínicas en las que la ablación no está disponible, LEEP es el método de escisión preferido debido a que parece estar asociada con un menor riesgo de parto prematuro en comparación con la utilización de bisturí frío de la conización con bisturí frío. Estas cuestiones se tratan en detalle por separado.

### **2.12.1 COMO AFECTA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO EN LA FUNCION REPRODUCTIVA**

La cirugía cervical implica la eliminación o destrucción del tejido afectado, lo que resulta en un posterior complejo de cicatrización de la zona. En teoría, la integridad del cuello del útero se conserva mejor después de la ablación en comparación con la escisión. Los mecanismos por los que estos cambios afectan a la función reproductiva no han sido investigados a fondo.

La afectación de las glándulas del cuello del útero puede afectar negativamente a la fertilidad mediante la alteración de la mucosa cervical que es necesaria para la migración de los espermatozoides normales y viabilidad. Además, la eliminación o destrucción de una gran parte de la matriz de colágeno que constituye el estroma cervical puede disminuir la resistencia a la tracción, permitiendo de este modo que el cuello uterino se empiece a dilatar prematuramente durante el embarazo.

Además tanto la eliminación de tejido y la pérdida de ganglios cervicales potencialmente aumentan el riesgo de infección ascendente. Un cuello uterino corto puede predisponer a la migración de las bacterias, aumentando el acceso desde la vagina hasta la cavidad uterina, un factor adicional resulta sobre las funciones del moco cervical como una barrera potencial para la infección ascendente. Algunos datos sugieren que las mujeres que se han sometido a tratamiento de la lesión intraepitelial escamosa tienen un mayor

riesgo de invasión microbiana del líquido amniótico, que es un factor de riesgo de parto prematuro y la sepsis neonatal <sup>(18)</sup>.

Algunos estudios han encontrado que la conización es seguida por alteraciones en la flora vaginal normal, específicamente una disminución de la cantidad de lactobacilos (18).

No hay evidencia de que las mujeres no embarazadas con tratamiento previo lesión intraepitelial escamosa tengan un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica.

La cicatrización del cuello uterino después del tratamiento también puede conducir a una pérdida de la plasticidad de cuello uterino. Esto puede hacer que las membranas sean más vulnerables a las fuerzas de cizallamiento y potencialmente contribuir a la ruptura prematura de membranas.

### **2.12.2 ESTENOSIS CERVICAL Y AFECTACION A LA FUNCION REPRODUCTIVA**

La cicatrización de la cirugía cervical puede dar lugar a estenosis cervical. La estenosis cervical tiene varios efectos adversos potenciales. Un cuello uterinoestenótico deteriora la capacidad del médico para examinar la zona de transformación y el conducto cervical y aumenta la dificultad de los procedimientos que normalmente no requerirían la dilatación mecánica (por ejemplo, biopsia de endometrio).

La estenosis ocluye parcial o completamente el acceso a la cavidad uterina y

puede interferir con la concepción o impedir el flujo menstrual; en casos graves, pueden ocurrir hematómetra o piometra. En las mujeres embarazadas con estenosis cervical, el proceso de dilatación del cuello uterino puede verse afectada.

Los factores de riesgo para la estenosis cervical en mujeres sometidas a tratamiento de escisión incluyen la cantidad de tejido eliminado (por ejemplo, la profundidad de la incisión de  $\geq 1$  a 2 cm se asoció con estenosis cervical) y el estado posmenopáusico.

La estenosis cervical parece ser poco común (1 por ciento o menos) después de la crioterapia o ablación por láser. <sup>(18)</sup>.

El riesgo de estenosis cervical después de la ablación de cuello de útero es mayor en las mujeres con antecedentes de exposición en el útero a dietilestilbestrol.

### **2.12.3 INFERTILIDAD LUEGO DEL TRATAMIENTO**

Tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) no parece afectar a la fertilidad [(18)].

Un meta-análisis de 15 estudios, la mayoría retrospectivos de las mujeres tratadas por lesión intraepitelial escamosa de bajo grado encontró que las pacientes tratadas con ablación o crioterapia frente a las mujeres no tratadas que tenían la intención de concebir no tenían una diferencia significativa en las tasas de embarazo (dos estudios; 88 frente a 95 por ciento; riesgo relativo

[RR] 0,93 , 95% CI 0,80-1,08) o la proporción de mujeres que requieren más de 12 meses para concebir (tres estudios; 15 frente al 9 por ciento; RR 1,45; IC del 95%: 0,89 a 2,37) (4).

#### **2.12.4 RIESGO DE PARTO PREMATURO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACION**

La conización cervical anterior se asocia con un mayor riesgo de pérdidas fetales en el segundo trimestre del embarazo <sup>(20)</sup>. El estudio más grande fue un estudio que comparo 15.108 nacimientos de recién nacidos de mujeres que habían sido sometidos previamente conización cervical (con bisturí frío, láser o escisión electroquirúrgica con asa LEEP) con otros dos conjuntos de datos: 2, 164,006 nacimientos en mujeres que no tenían lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y 57,136 nacimientos en las mujeres que se sometieron a la conización cervical después de su índice de embarazo. El riesgo de parto a <24 semanas de gestación fue significativamente mayor en mujeres con conización antes en comparación con cualquiera de los que posteriormente se sometió a la conización o no tenían tratamiento CIN (1,5 frente a 0,4 por ciento) **(21)**.

Del mismo modo, un meta-análisis de 15 estudios retrospectivos sobre todo de las mujeres tratadas por lesión intraepitelial escamosa de bajo grado no encontró ningún aumento significativo en la tasa de aborto involuntario primer trimestre (cuatro estudios; 9,8 frente a 8,4 por ciento; riesgo relativo [RR] 1,16; IC del 95%: 0,80 a 1,69) , pero un aumento significativo en la tasa de pérdida

de segundo trimestre del embarazo (ocho estudios; 1,6 frente a 0,4 por ciento; RR 2,60; IC del 95%: 1,45 a 4,67) **(3)**.

No hay datos con respecto a la utilización de métodos ablativos. La disponibilidad de estos datos es limitada, ya que las pérdidas de embarazo segundo trimestre son raras, y los registros de nacimiento no suelen recoger información sobre abortos involuntarios o segundo trimestre partos prematuros más allá de 20 o 22 semanas, lo que hace aún más los estudios más difícil.

#### **2.12.5 RIESGO DE ROTURA PREMATURA DE LAS MEMBRANAS**

El riesgo de ruptura prematura de membranas (RPM) es mayor en las mujeres con antecedentes de algunos, pero no todos los procedimientos de tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Esto se demostró en un meta análisis de 27 estudios retrospectivos de mujeres que habían sido tratadas por lesión intraepitelial de bajo grado. El riesgo de rotura prematura de membranas, fue significativamente superior en las mujeres que se habían sometido previamente el procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP) en comparación con aquellos que no tenían tratamiento (5 frente a un 2 por ciento). Conización láser y la ablación no se asociaron con un aumento significativo en la frecuencia de rotura prematura de membranas. No hubo datos con respecto a la conización con bisturí frío o crioterapia. <sup>(26)</sup>.

### **2.12.6 RIESGO DE PARTO PREMATURO Y LA MORTALIDAD PERINATAL**

El riesgo de parto prematuro o la mortalidad perinatal varía según el tipo de procedimiento de cuello uterino por ejemplo los procedimientos de escisión (posiblemente por la cantidad de tejido extirpado), presentan más riesgo de presentar parto prematuro.

El parto prematuro y los resultados de la mortalidad perinatal se relacionan; la mayoría de los casos de mortalidad perinatal en este contexto son secundarios a complicaciones de la prematuridad.

### **2.12.7 RIESGOS DE LOS MÉTODOS DE TRATAMIENTO INDIVIDUAL**

La conización con bisturí frío es el principal método para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado que se asocia con un riesgo posterior de parto prematuro y la mortalidad perinatal <sup>(22)</sup>.

El riesgo de parto prematuro después de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) es objeto de controversia.

Una de las afirmaciones útiles para el presente trabajo de investigación es conocer que la conización con láser y la ablación de cuello uterino no están asociados con el parto prematuro y la mortalidad perinatal <sup>(22)</sup>.

Los mejores datos disponibles sobre el efecto de la ablación o extirpación del cuello uterino para lesión intraepitelial de bajo grado sobre el riesgo de parto prematuro y la mortalidad perinatal fueron proporcionados por una revisión

sistemática de 20 estudios retrospectivos sobre todo (se incluyó un estudio de cohorte prospectivo) con más de 12.000 entregas <sup>(22)</sup>.

Las principales conclusiones fueron:

- 1 La conización con bisturí frío aumenta el riesgo de mortalidad perinatal y el parto prematuro: La mortalidad perinatal (4,3 frente a 0,5 por ciento, el riesgo relativo [RR] 2,9; IC del 95%: 1.4-5.8) El parto prematuro a <32 a 34 semanas (4,6 frente a 1,6 por ciento, RR 2,8, IC 95%: 1.7 a 4.5) El parto prematuro a <28 a 30 semanas (4,2 frente a un 0,8 por ciento, RR 5,3, IC 95%: 1,6 a 17,4). **EVIDENCIA IIA**
- 2 La conización con asa de LEEP no aumenta el riesgo de mortalidad y parto prematuro perinatal: La mortalidad perinatal (0,6 frente a 0,5 por ciento, RR 1,2, IC 95% 0,7-1,9) El parto prematuro a <32 a 34 semanas (2,0 frente al 1,4 por ciento, RR 1,2, IC 95% 0,5-2,9) El parto prematuro a <28 a 30 semanas (0,5 frente a un 0,8 por ciento, RR 0,4, IC 95% 0,2-0,8). **EVIDENCIA IIA**

Este meta análisis fue diseñado para estudiar los resultados más graves de la utilización de las diferentes terapias utilizadas en el tratamiento de la lesión intraepitelial de bajo grado: la mortalidad perinatal y la prematuridad (28 a 32 semanas) y nacimientos de prematuros extremos (menores de 28 semanas), y prematuros tardíos (de > 34 a <37 semanas) así se muestra que mientras que los bebés prematuros tardíos tienen menos probabilidades que los prematuros extremos de tener secuelas a largo plazo propios de su

prematurez, el parto prematuro tardío se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con los recién nacidos a término.

Por el contrario, varios estudios posteriores han encontrado una asociación entre la conización con asa de LEEP y parto prematuro. El mayor de ellos fue un estudio basado en la población danesa que informó un aumento significativo del riesgo de parto prematuro espontáneo en todas las edades gestacionales en 8180 las mujeres que se habían sometido a conización con asa de LEEP en comparación con otras mujeres: 21 a 27 semanas (0,6 frente a 0,2 por ciento); 28 a 31 semanas (0,8 frente a 0,3 por ciento); y de 32 a 36 semanas (5,0 frente al 2,9 por ciento) <sup>(25)</sup>. **EVIDENCIA IIA**

3. La conización con láser no se asoció con un mayor riesgo de mortalidad perinatal o parto prematuro. Sin embargo, la conización con asa de LEEP ha sustituido en gran medida la conización con láser, y por lo tanto, hay pocos datos sobre este método y se necesitan más estudios.

4. Los métodos ablativos no aumentaron el riesgo de mortalidad perinatal y el parto prematuro. Para las mujeres que se sometieron a la crioterapia, la tasa de mortalidad perinatal fue de 0,2 por ciento y las tasas de parto prematuro, fueron 0,6 a <32 a 34 semanas y un 2,2 por ciento a <28 a 30 semanas. Sólo un pequeño número de estudios investigaron los riesgos perinatales después de la ablación por láser; se necesitan más estudios de este método. <sup>(25)</sup>. **EVIDENCIA IA**

Algunos estudios han reportado que la lesión intraepitelial escamosa de alto grado, independientemente del tratamiento, se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro, esto puede ser debido a las características que se encuentran comúnmente en las mujeres con LIEAG, así como aquellos que tienen un parto prematuro (por ejemplo, el tabaquismo, la vaginosis bacteriana, el estado socioeconómico bajo)] <sup>(25)</sup>. **EVIDENCIA IIA**

## **CAPÍTULO III: METODOLOGIA**

### **3.1 Tipo de Estudio**

Este es un estudio de tipo retrospectivo.

### **3.2 Muestra**

Se estudiaron a todas las pacientes con diagnóstico de Lesión intraepitelial de bajo grado que consultaron a la unidad de colposcopia por primera ocasión y a las cuales se les realizó terapia observacional, crioterapia y electrofulguración como tratamiento de la lesión intraepitelial de bajo grado, entre el período antes establecido y se revisó los resultados de la citología cervico vaginal de control en 6, 12 Y 18 meses los años 2012 y 2013 y 6 meses los años 2014 y 2015, haciendo una comparación y decidiendo el tratamiento basados en la recurrencia evidenciada luego del seguimiento y según el grupo etario.

### **3.3 Periodo de tiempo de estudio**

Desde Diciembre 2012 a Diciembre 2015.

### **3.4 Recolección de datos**

Previo autorización escrita de las autoridades encargadas del servicio de estadística del Hospital General Enrique Garcés, se revisaran los expedientes clínicos de las pacientes diagnosticadas de lesión intraepitelial de bajo grado entre Diciembre del año 2012 hasta Diciembre 2015, que acudieron a la

consulta externa del Servicio de Colposcopia.

Se revisaran además los reportes de anatomía patológica.

### **3.5 Análisis de los resultados**

Se realizaran mediante uso de gráficos, tablas de datos adaptados a porcentajes.

Se analizaran los datos mediante el programa SSPS adaptado a Windows y Excel.

### **3.6 VARIABLES**

- Edad
- Número de hijos
- Crioterapia
- Electro fulguración
- Terapia observacional
- Edad de Inicio de vida sexual
- Número de compañeros sexuales
- Antecedentes de lesión intraepitelial bajo grado
- Anticonceptivos orales
- Tabaco

### **3.7 ASPECTOS BIOETICOS:**

Los aspectos bioéticos de esta investigación están basados en las pautas bioéticas para investigaciones médicas propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS año 2002), y el de las Recomendaciones Internacionales para la Revisión Ética de los Estudios Epidemiológicos, (publicadas en 1991), para cumplir con estas recomendaciones se realizó una selección equitativa de la muestra; De esta manera la distribución de beneficios y cargas de la investigación será equitativa entre los individuos de una comunidad y entre las distintas comunidades afectadas por el problema a investigar; por lo tanto, cada persona es potencialmente beneficiable con los resultados de la investigación.

Además se otorgara una adecuada Protección a la intimidad y confidencialidad de los datos. Así como declarar no tener conflicto de interés alguno en la realización de este trabajo de investigación.

Siguiendo las normas establecidas y previa consulta al Comité Ético del Hospital Enrique Garcés no hubo impedimento para realizar el estudio. El subcomité de ética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador resolvió lo siguiente: “ Que el proyecto titulado Recurrencia de la lesión intraepitelial de bajo grado en paciente entre 15 y 45 años de edad del servicio de colposcopia del Hospital General Enrique Garcés de la ciudad de Quito,

sometidos a terapia observacional, tratamiento con electrofulguración y crioterapia entre los meses de Diciembre 2012 a Diciembre 2015, NO ha sido evaluado por este subcomité en vista que la investigación ha sido ejecutada antes que el Subcomité inicie sus funciones”.

### **3.8 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS:**

#### **3.8.1 Recursos necesarios:**

El presente estudio fue realizado en el servicio de colposcopia del Hospital Enrique Garcés de la ciudad de Quito, se revisaron un total de 560 historias clínicas con diagnóstico de displasia cervical atendidas en el servicio de colposcopia entre los meses diciembre 2012 a diciembre 2015, la revisión de las historias clínicas se realizó desde diciembre del 2015 hasta mayo del 2016, las mismas que fueron proporcionadas por el servicio de estadística de la mencionada casa de salud, del número total de historias clínicas revisadas se encontraron que 201 pacientes cumplían con los requerimientos para el presente estudio, de las 560 historias clínicas revisadas se excluyó a las pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado que constaban en los registros de estadística como displasia cervical.

Los datos recolectados se introdujeron al programa SPSS para la elaboración posterior de resultados, tablas y la formulación de conclusiones y recomendaciones.

Para la realización del presente tema de investigación son necesarios cumplir con algunos requerimientos; uno de ellos es contar con la autorización del jefe del departamento de estadística de donde se realizó la investigación, además de las historias clínicas pertenecientes a las pacientes a quienes se les diagnosticaron lesión intraepitelial de bajo grado de diciembre del 2012 a diciembre 2015 y sus posteriores controles post tratamiento, en cuanto al recurso humano es necesario en primera instancia la colaboración y guía de nuestro Director de Tesis, así como también del jefe de servicio de ginecología de cada hospital, del médico ginecólogo responsable del servicio de Colposcopia y el tutor metodológico quien será un aporte indiscutible para la culminación de este tema de investigación.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS

TABLA N°1

NUMERO DE CASOS DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN  
HOSPITAL ENRIQUE GARCES EN LA CONSULTA EXTERNA DE  
COLPOSCOPIA

AÑO	N° PACIENTES	
	Frecuencia	Porcentaje
2012,	14	7,0
2013,	59	29,4
2014,	89	44,3
2015,	39	19,4
<b>Total</b>	<b>201</b>	<b>100,0</b>

FUENTE: HISTORIAS CLINICAS

ELABORACION: DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

TABLA N° 2

PORCENTAJE DE MUJERES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO QUE ACUDIERON A CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL GENERAL  
ENRIQUE GARCES EN EL PERIODO DE DICIEMBRE 2012 A DICIEMBRE 2015,  
SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO INSTAURADO

TIPO DE TRATAMIENTO		
	Frecuencia	Porcentaje
Crioterapia	10	5,0
Electrofulguración	90	44,7
Observacional	101	50,2
<b>Total</b>	<b>201</b>	<b>100,0</b>

FUENTE: HISTORIAS CLINICAS

ELABORACION: DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

**TABLA N°3**

**PORCENTAJE DE PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE SE CONTROLARON A LOS 6 MESES LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA.**

TRATAMIENTO	CONTROL 6 MESES				TOTAL	
	<30 AÑOS		>30 AÑOS		N°	%
	N°	%	N°	%		
<b>TERAPIA OBSERVACIONAL</b>	18	17,8	36	35,6	54	53
<b>ELECTROFULGURACION</b>	10	11.1	26	28,8	36	40
<b>CRIOTERAPIA</b>	2	20	0	0	2	20

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

ELABORACION: DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

**TABLA N° 4**

**PORCENTAJE DE PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE SE CONTROLARON A LOS 12 MESES LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA.**

TRATAMIENTO	CONTROL 12 MESES				TOTAL	
	<30 AÑOS		>30 AÑOS		N°	%
	N°	%	N°	%		
<b>TERAPIA OBSERVACIONAL</b>	3	4	12	16	15	20
<b>ELECTROFULGURACION</b>	13	17.3	34	45	47	62.6
<b>CRIOTERAPIA</b>	12	16	1	1.3	13	17.3

<b>TOTAL</b>	58	37.3	47	62.3	<b>75</b>	<b>100</b>
--------------	----	------	----	------	-----------	------------

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

**TABLA N° 5**

**PORCENTAJE GLOBAL DE PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO QUE SE CONTROLARON A LOS 6, 12, Y, 18 MESES LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA**

**CONTROL 6 MESES**

	Frecuencia	Porcentaje
Si	178	88,6
No	23	11,4
Total	201	100,0

**CONTROL 12 MESES**

	Frecuencia	Porcentaje
Si	75	37,3
No	126	62,7
Total	201	100,0

**CONTROL 18 MESES**

	Frecuencia	Porcentaje
Si	32	15,9
No	169	84,1
Total	201	100,0

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

**TABLA N° 6**

**DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL TIPO DE TRATAMIENTO INSTAURADO  
POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE  
BAJO GRADO.**

El 79,5% de las mujeres que las trataron con Electrofulguración tienen 30 o más años de edad, proporción esta que es diferente estadísticamente ( $P < 0,05$ ) del grupo de mujeres del mismo grupo de edades que recibieron los otros tratamientos

Grupos de edad	TIPO DE TRATAMIENTO						Total	
	Crioterapia		Electrofulguración		Observacional		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
<b>Menores de 30</b>	5	50,0%	18	20,5%	41	40,6%	64	32,2%
<b>De 30 y más</b>	5	50,0%	72	79,5%	60	59,4%	137	67,8%
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100%</b>	<b>90</b>	<b>100%</b>	<b>101</b>	<b>100%</b>	<b>201</b>	<b>100%</b>

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA / DR DIEGO VACA

**TABLA N° 7**

**PERSISTENCIA LUEGO DE TRATAMIENTO CON TERAPIA  
OBSERVACIONAL EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO  
GRADO POR GRUPO ETARIO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES.**

<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<b>&lt; 30 AÑOS</b>	18	43.9 %	23	56.1 %	100
<b>&gt; 30 AÑOS</b>	36	60.0 %	24	40.0 %	100
<b>TOTAL</b>		<b>53.5 %</b>		<b>46.5 %</b>	<b>100</b>

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

No existe una asociación entre el tipo de tratamiento instaurado y la edad de la mujer, obteniéndose un porcentaje de curación mayor con terapia observacional en el grupo de mujeres menores de 30 años con 56,1%, siendo no estadísticamente significativo con una  $p > 0,05$ .

**TABLA N° 8**

**PERSISTENCIA LUEGO DE TRATAMIENTO CON ELECTROFULGURACION  
EN PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO POR  
GRUPO ETARIO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES.**

<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<b>&lt; 30 AÑOS</b>	10	55.6%	8	44.4%	100
<b>&gt; 30 AÑOS</b>	26	37.1%	44	62.9%	100
<b>TOTAL</b>		<b>40,9%</b>		<b>59.1%</b>	<b>100</b>

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

No existe una asociación entre el tipo de tratamiento instaurado y la edad de la mujer, obteniéndose un porcentaje de curación mayor con ELECTROFULGURACION en el grupo de mujeres mayores de 30 años con 62,9%, siendo no estadísticamente significativo con una  $p > 0,05$ .

**TABLA N° 9**

***PERSISTENCIA LUEGO DE TRATAMIENTO CON CRIOTERAPIA EN  
PACIENTES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO POR GRUPO  
ETARIO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES.***

<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<b>SI</b>		<b>NO</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	
<b>&lt; 30 AÑOS</b>	2	40,0%	3	60,0 %	100
<b>&gt; 30 AÑOS</b>	0	0.0 %	5	100 %	100
<b>TOTAL</b>		<b>20,0 %</b>		<b>80,0 %</b>	<b>100</b>

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

No existe una asociación entre el tipo de tratamiento instaurado y la edad de la mujer, obteniéndose un porcentaje de curación mayor con CRIOTERAPIA en el grupo de mujeres mayores de 30 años con 100%, siendo no estadísticamente significativo con una  $p > 0,05$ .

**PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A TERAPIA OBSERVACIONAL Y CONTROLADAS A LOS SEIS MESES**

**TABLA N° 10**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CONTROL**

**A 6 MESES**

---

<b>NUMERO DE HIJOS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
3 o mas	4	3	7
menos de 3	14	18	32
<b>Total</b>	18	21	39

---

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,714	,329	8,943

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con terapia observacional que tienen tres o más hijos (multiparidad) tienen 1,7 veces más riesgo de persistencia que pacientes con menos de tres hijos, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**TABLA N° 11**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA A LOS 6**

**MESES**

<b>INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
Antes 18 años	14	14	28
18 años y mas	4	7	11
<b>Total</b>	18	21	39

**FUENTE: HISTORIAS CLINICAS**

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,750	,417	7,346

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado terapia observacional que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 1,7 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**TABLA N° 12**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON NUMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA A LOS SEIS**

**MESES**

<b>NUMERO DE PAREJAS SEXUALES</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
3 Y MAS	11	6	17
Menos de 3	7	15	22
<b>Total</b>	18	21	39

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	3,929	1,029	14,996

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado terapia observacional que tuvieron 3 y más parejas tienen 3,9 veces más riesgo de persistencia que pacientes que tuvieron menos de 3 parejas sexuales, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**TABLA N° 13**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON ANTECEDENTE DE VIRUS PAPILOMA HUMANO CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA A LOS SEIS MESES**

<b>ANTECEDENTE VIRUS PAPILOMA HUMANO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
SI	13	9	22
NO	5	12	17
<b>Total</b>	18	21	39

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	3,467	,903	13,314

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con terapia observacional que tienen antecedente de virus de papiloma humano tienen 3,4 veces más riesgo de persistencia que las pacientes sin antecedentes de virus de papiloma humano, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A ELECTROFULGURACION Y CONTROLADAS A LOS SEIS MESES**

**TABLA N° 14**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA A LOS  
SEIS MESES**

NUMERO DE HIJOS	SI	NO	TOTAL
3 o mas	3	1	4
menos de 3	7	5	12
<b>Total</b>	10	6	16

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,143	,169	27,103

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que tienen tres o más hijos (multiparidad) tienen 2,1 veces más riesgo de persistencia que pacientes con menos de tres hijos, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**TABLA N° 15**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN  
PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION  
RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON  
CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON  
CONTROL A LOS SEIS  
MESES**

<b>INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
Antes 18 años	8	4	12
18 años y mas	2	2	4
<b>Total</b>	10	6	16

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,000	,201	19,914

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 2,0 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A CRIOTERAPIA Y CONTROLADAS A LOS SEIS MESES**

**TABLA N° 16**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN  
PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON CRIOTERAPIA RELACIONADA CON  
MULTIPARIDAD CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON  
CONTROL A LOS SEIS  
MESES**

NUMERO DE HIJOS	SI	NO	TOTAL
3 o mas	3	1	4
menos de 3	7	5	12
<b>Total</b>	10	6	16

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA / DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,143	,169	27,103

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con crioterapia que tienen tres o más hijos (multiparidad) tienen 2,1 veces más riesgo de persistencia que pacientes con menos de tres hijos, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A TERAPIA OBSERVACIONAL Y CONTROLADAS A LOS SEIS MESES**

**TABLA N° 17**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON MULTIPARIDAD CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

<b>NUMERO DE HIJOS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
3 o mas	29	16	45
menos de 3	4	6	10
<b>Total</b>	33	22	55

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA / DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,719	,667	11,077

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con terapia observacional que tienen tres o más hijos (multiparidad) tienen 2,7 veces más riesgo

de persistencia que pacientes con menos de tres hijos, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**TABLA N° 18**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN  
PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL  
RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON  
CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON  
CONTROL A LOS SEIS  
MESES**

<b>INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
Antes 18 años	24	9	33
18 años y mas	9	13	22
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>22</b>	<b>55</b>

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	3,852	1,227	12,095

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con terapia

observacional que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 3,8 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, siendo estadísticamente significativo.

**TABLA N° 19**  
**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN**  
**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL**  
**RELACIONADA CON NUMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A**  
**LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON**  
**CONTROL A LOS SEIS**  
**MESES**

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	SI	NO	TOTAL
3 Y MAS	19	7	26
Menos de 3	14	15	29
<b>Total</b>	33	22	55

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,908	,938	9,021

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con terapia

observacional que tuvieron 3 y más parejas tienen 2,9 veces más riesgo de persistencia que pacientes que tuvieron menos de 3 parejas sexuales, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A ELECTROFULGURACION Y CONTROLADAS A LOS SEIS MESES**

**TABLA N° 20  
PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON NUMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

<b>NUMERO DE PAREJAS SEXUALES</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
3 Y MAS	10	11	21
Menos de 3	12	25	37
<b>Total</b>	22	36	58

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,894	,631	5,682

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que tuvieron 3 y más parejas tienen 1,8 veces más riesgo de persistencia que pacientes que tuvieron menos de 3 parejas sexuales.

**TABLA N° 21**  
**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN**  
**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION**  
**RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS SEIS MESES**

**PERSISTENCIA CON**  
**CONTROL A LOS SEIS**  
**MESES**

<b>FUMADORA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
SI	8	14	22
NO	5	31	36
<b>Total</b>	13	45	58

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior

Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	3,543	,982	12,784
------------------------------------------------------	-------	------	--------

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que tienen el hábito de fumar tienen 3,5 veces más riesgo de persistencia que pacientes que no son fumadoras.

**PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A ELECTROFULGURACION Y CONTROLADAS A LOS 12**

**MESES**

**TABLA N° 22**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

<b>INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
Antes 18 años	7	3	10
18 años y mas	1	1	2
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>12</b>

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,333	,107	50,982

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 2,3 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, con control a los 12 meses.

**TABLA N° 23**  
**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN**  
**PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION**  
**RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS DOCE MESES**  
**PERSISTENCIA CON**  
**CONTROL A LOS DOCE**  
**MESES**

<b>FUMADORA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
SI	3	1	4
NO	5	3	8
<b>Total</b>	8	4	12

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,800	,124	26,196

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que tienen el hábito de fumar tienen 1,8 veces más riesgo de persistencia que pacientes que no son fumadoras.

**PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A TERAPIA OBSERVACIONAL Y CONTROLADAS A LOS**

**DOCE MESES**

**TABLA N° 24**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA A LOS 12**

**MESES**

<b>INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
Antes 18 años	0	5	5
18 años y mas	1	4	5
<b>Total</b>	1	9	10

**FUENTE: HISTORIAS CLINICAS**

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,250	1,084	4,671

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado terapia observacional que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 2,2 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, siendo estadísticamente significativo.

**TABLA N° 25**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA A LOS 12 MESES**

<b>NUMERO DE PAREJAS SEXUALES</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
3 Y MAS	0	3	3
Menos de 3	1	6	7
<b>Total</b>	1	9	10

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,500	,945	2,381

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado terapia observacional que tuvieron 3 y más parejas tienen 1,5 veces más riesgo de persistencia que pacientes que tuvieron menos de 3 parejas sexuales.

**TABLA N° 26**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MENORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

<b>FUMADORA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
SI	0	5	5
NO	1	4	5
<b>Total</b>	1	9	10

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>		
	Valor	Intervalo de confianza al 95%

		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,250	1,084	4,671

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que tienen el hábito de fumar tienen 2,2 veces más riesgo de persistencia que pacientes que no son fumadoras.

**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A ELECTROFULGURACION Y CONTROLADAS A LOS**

**DOCE MESES**

**TABLA N° 27**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

<b>INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
Antes 18 años	7	10	17
18 años y mas	5	14	19
<b>Total</b>	12	24	36

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,960	,481	7,993

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 1,9 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, con control a los 12 meses.

**TABLA N° 28**  
**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN**  
**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON ELECTROFULGURACION**  
**RELACIONADA CON TABAQUISMO CON CONTROL A LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA CON**  
**CONTROL A LOS DOCE**  
**MESES**

<b>FUMADORA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
SI	3	3	6
NO	9	21	30
<b>Total</b>	12	24	36

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,333	,393	13,845

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado con electrofulguración que tienen el hábito de fumar tienen 2,3 veces más riesgo de persistencia que pacientes que no son fumadoras.

**PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO SOMETIDAS A TERAPIA OBSERVACIONAL Y CONTROLADAS A LOS DOCE MESES**

**TABLA N° 29**  
**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL RELACIONADA CON EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA CON CONTROL A LOS DOCE MESES PERSISTENCIA A LOS 12 MESES**

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA	SI	NO	TOTAL
Antes 18 años	3	1	4
18 años y mas	6	3	9
<b>Total</b>	9	4	13

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	1,500	,106	21,312

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado terapia observacional que empezaron la vida sexual activa antes de los 18 años tienen 1,5 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años.

**TABLA N° 30**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO EN  
PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS CON TERAPIA OBSERVACIONAL  
RELACIONADA CON NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES CON CONTROL A  
LOS DOCE MESES**

**PERSISTENCIA A LOS 12  
MESES**

<b>NUMERO DE PAREJAS SEXUALES</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
3 Y MAS	6	2	8
Menos de 3	3	2	5
<b>Total</b>	9	4	13

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

<b>Estimación de riesgo</b>			
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PERSISTENCIA (Si / No)	2,000	,181	22,056

El valor indica que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado terapia observacional que tuvieron 3 y más parejas tienen 2,0 veces más riesgo de persistencia que pacientes que tuvieron menos de 3 parejas sexuales.

**TABLA N° 31**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO CONTROLADAS A LOS SEIS MESES EN RELACION CON EDAD Y LUEGO DE RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL, ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA**

TRATAMIENTO	CONTROL 6 MESES				TOTAL	
	<30 AÑOS		>30 AÑOS		N°	%
	N°	%	N°	%		
<b>TERAPIA OBSERVACIONAL</b>	18	17,8	36	35,6	54	53
<b>ELECTROFULGURACION</b>	10	11,1	26	28,8	36	40
<b>CRIOterapiA</b>	2	20	0	0	2	20

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICA

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

**TABLA N° 32**

**PERSISTENCIA DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO  
CONTROLADAS A LOS DOCE MESES EN RELACION CON EDAD Y LUEGO DE  
RECIBIR TRATAMIENTO CON TERAPIA OBSERVACIONAL,  
ELECTROFULGURACION Y CRIOTERAPIA**

TRATAMIENTO	CONTROL 12 MESES				TOTAL	
	<30 AÑOS		>30 AÑOS		N°	%
N°	%	N°	%			
<b>TERAPIA OBSERVACIONAL</b>	2	1.9	9	8.9	11	10.8
<b>ELECTROFULGURACION</b>	9	10	12	13.3	21	23.3
<b>CRIOTERAPIA</b>	8	80	0	0	8	80

**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

## **CAPÍTULO V. DISCUSIÓN**

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical publico directrices con un nivel de evidencia la, en la cual nos indica a la electrofulguración como una opción en el manejo de las mujeres con lesión intraepitelial escamosa persistente de bajo grado en los siguientes casos: lesión intraepitelial persistente durante dos o más años, cuando el estudio colposcópico es inadecuado, el legrado endocervical es positivo o si previamente la lesión fue tratada o existe una lesión intraepitelial de alto grado (LIE de alto grado ). Sin embargo en nuestro estudio estas condiciones se cumplen parcialmente ya que la electrofulguración solo se aplicó en pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado persistente, y las demás condiciones es decir cuando el estudio colposcópico es inadecuado o el legrado endocervical es positivo se utilizaron solo si la paciente tenía como diagnostico lesión intraepitelial de alto grado.

En cuanto se refiere a la presencia de los principales factores de riesgo para lesión intraepitelial; Un estudio de casos y controles publicado en el año 2011, en donde se estudiaron 170 casos y de donde se identificaron varios factores de riesgo para persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado nos indica que el hábito de fumar (actual o pasado) representó un importante factor de riesgo ( $p=0,005$ ). El modelo propuesto señala que el hábito de fumar aumenta cerca de tres veces el riesgo de lesión intraepitelial. Resultados que son comparables con los encontrados en nuestro estudio en donde el hábito de

fumar aumenta en 3.5 veces más el riesgo de presentar recurrencia de lesión intraepitelial de bajo grado frente a quien no fuma.

Verdessi A et al. Realiza un estudio de casos y controles e indica que la prevalencia de lesión Intraepitelial en mujeres portadoras de VPH fue de 45,25% (124/274), se observó que la lesión intraepitelial de bajo grado presenta la mayor frecuencia de papiloma virus humano como factor de riesgo con un 48.28% de las pacientes portadoras. En nuestro estudio corroboramos lo descrito por Verdessi ya que demostramos que del total de pacientes que presentaron VPH como factor de riesgo el 47.6% de las pacientes persistieron con lesión intraepitelial de bajo grado y mostraron 3.5 veces más riesgo que las pacientes que no presentaron este factor de riesgo.

En cuanto al uso de crioterapia la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP) llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía sobre el uso de la crioterapia como una opción terapéutica ambulatoria para las mujeres con lesión intraepitelial precursora del cáncer cervicouterino sean estas de bajo o alto grado. 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%, 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 y las tasas de curación disminuyen en general con grados mayores de lesión intraepitelial. En nuestro trabajo de investigación pese a que los casos en donde se utilizó crioterapia fueron escasos, el 100% de pacientes sometidos a esta terapia presentaron una regresión de la lesión en su control posterior a los seis, doce y 18 meses.

En un estudio de casos y controles, publicado por Sarduy N et cols. en el año 2009, donde se demostró que una de cada cinco mujeres (21,8 %) que inició sus relaciones sexuales antes de los 16 años, y dos de cada cinco mujeres que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años (50,9 %), (ambos considerados como inicio precoz de vida sexual) constituyen un factor de riesgo importante en la evolución hacia lesiones intraepiteliales. En nuestro estudio encontramos que el 29.9 % de las pacientes que iniciaron sus relaciones sexuales antes de los 16 años, y el 61.7% de pacientes que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años presentaron persistencia de la lesión intraepitelial de bajo grado; es decir la persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado en pacientes que iniciaron su vida sexual activa antes de los 18 años tienen 1,7 veces más riesgo de persistencia que pacientes que empezaron su vida sexual activa luego de los 18 años, pero este riesgo no es significativo puesto que el límite inferior del intervalo de confianza es menor de la unidad.

Además Sarduy et cols indica que la multiparidad es otro elemento considerado como factor de riesgo para la persistencia de lesión intraepitelial,

ya que se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión inmunológica y de los niveles de folatos en la sangre, sin embargo en su estudio publica que únicamente hubo el 10,9 % de mujeres con más de 3 partos, que presentaron lesión intraepitelial de bajo grado , mientras que 27,3 % de las pacientes eran nulíparas, datos que no concuerdan con nuestro estudio en donde demostramos que la multiparidad es un factor de riesgo importante en la persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado ya que nuestros resultados demuestran que las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado que tienen tres o más hijos (multiparidad) tienen 2,1 veces más riesgo de persistencia que pacientes con menos de tres hijos.

La mayor parte de lesiones intraepiteliales de bajo grado retrocederán en la mayoría de las mujeres. *Ostör* en un meta análisis de lo que la literatura publicó en 40 años, sobre la historia natural de las neoplasias intraepiteliales cervicales, señaló que las lesiones intraepiteliales de bajo grado tienen una incidencia media global de progresión a carcinoma in situ del 11% y del 1 % hacia cáncer invasivo. En un estudio retrospectivo de 680 mujeres con resultado de biopsia probada que reporto lesión intraepitelial escamosa de bajo grado se encontró que a los seis meses, el 49 por ciento de las pacientes tuvieron resultados negativos para lesión intraepitelial, el 35 por ciento tenía persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado y el 7 por ciento tenía lesiones de alto grado. A los 12 meses, entre los pacientes con resultados negativos, se encontró que a los seis meses el 80 por ciento fueron negativos, y a los 12 meses, entre los pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado

persistente a los seis meses: el 50 por ciento fueron negativos, y 46 por ciento tenía lesiones de bajo grado persistente.

En el presente estudio retrospectivo de 201 mujeres se comprobó que a los seis meses el 55 por ciento de las pacientes tuvieron resultados negativos para lesión intraepitelial y el 45% tenían persistencia, independientemente de la edad y el tipo de tratamiento, y a los 12 meses, entre los pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado persistente a los seis meses: el 81 por ciento fueron negativos, y 19 por ciento tenía lesiones de bajo grado persistente.

## **CAPÍTULO VI**

### **CONCLUSIONES**

1. Las pacientes menores de treinta años sometidas a terapia observacional y con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado, presentan menor persistencia de la lesión que las pacientes mayores de treinta años controladas a los seis y doce meses.
2. Las pacientes mayores de treinta años con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado presentan menor persistencia tras recibir tratamiento con electrofulguración y posterior control a los seis meses y doce meses.
3. Las pacientes mayores de treinta años con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado sometidas a tratamiento con crioterapia no mostraron persistencia de la lesión intraepitelial en su control a los 6 y 12 meses.
4. En las pacientes mayores de treinta años se observó que independientemente del tratamiento utilizado la persistencia de la lesión intraepitelial está relacionada con multiparidad, edad de inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales y tabaquismo; controladas a los 6 y 12 meses.
5. En las pacientes menores de treinta años se observó que independientemente del tratamiento utilizado la persistencia está relacionada con

multiparidad, edad de inicio de vida sexual activa y antecedente de virus de papiloma humano controladas a los 6 y 12 meses.

6. El antecedente de virus de papiloma humano es un factor de riesgo importante para persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado en pacientes menores de 30 años sometidas a terapia observacional con controles a los seis y doce meses; sin embargo gracias a la respuesta inmunológica que presenta este grupo etario frente a la presencia de una lesión de bajo grado de origen viral cambia sustancialmente el comportamiento de la lesión.
7. En las pacientes mayores de 30 años sometidas a tratamiento con electrofulguración hubo un menor porcentaje de persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado luego de su control a los seis y doce meses.
8. Lamentablemente del número total de pacientes estudiadas solo el 15% acudió a control a los 18 meses, por lo que no obtuvimos un número relevante para medir la persistencia. Sin embargo los datos de nuestro estudio son consistentes y comparables con las recomendaciones descritas por la sociedad americana de colposcopia en cuanto a tratamiento instaurado y edad de la paciente así como también corroborar a los factores de riesgo que provocan aumento del riesgo de persistencia.

## **CAPITULO VII**

### **RECOMENDACIONES**

1. Según los datos obtenidos en este estudio, recomendamos que las pacientes con diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de bajo grado deben desde su inicio discriminarse en dos grupos: mayores de 30 años y menores de 30 años; y estos a su vez en si presentan o no factores de riesgo.(Ver algoritmo de manejo en anexos)
2. Se recomienda la terapia observacional en pacientes menores de treinta años con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado y sin factores de riesgo, debido al bajo porcentaje de persistencia, asegurando así un futuro obstétrico adecuado. (Ver algoritmo de manejo en anexos)
3. En las pacientes mayores de 30 años, independientemente de los factores de riesgo se debería realizar colposcopia más biopsia en caso de ser necesario más COTESTING antes de iniciar un tratamiento con electrofulguración o crioterapia. (Ver algoritmo de manejo en anexos)
4. Se requiere realizar más estudios sobre el tratamiento con Crioterapia en lesión intraepitelial de bajo grado persistente en pacientes mayores de treinta años.
5. Se debería realizar estricto seguimiento a las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado persistente y que presenten además factores

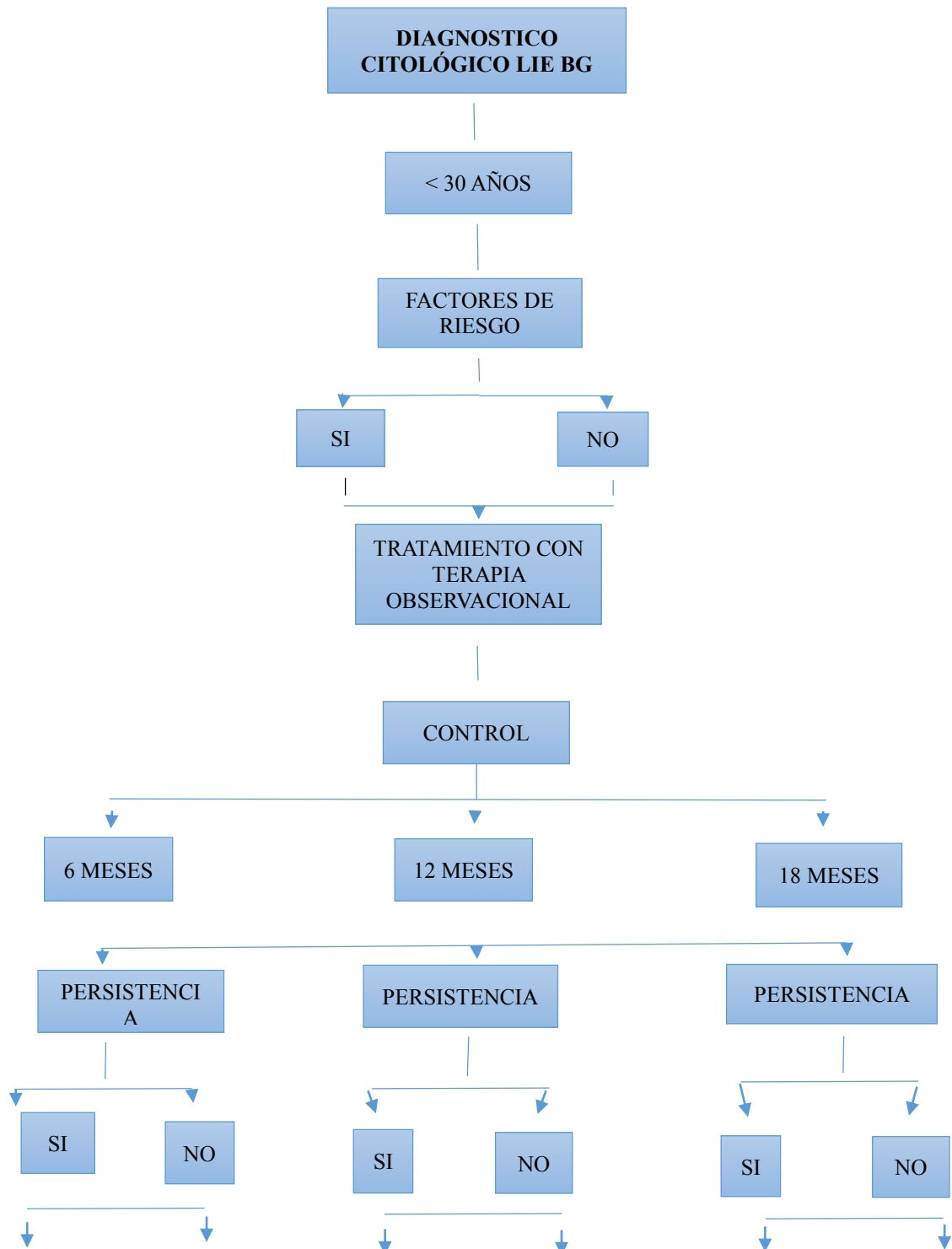
de riesgo identificables, mediante un personal capacitado y seleccionado previamente, para realizar una base de datos donde se encuentre ubicación exacta de las pacientes y así poder realizar su seguimiento posterior a los 12 y 18 meses.

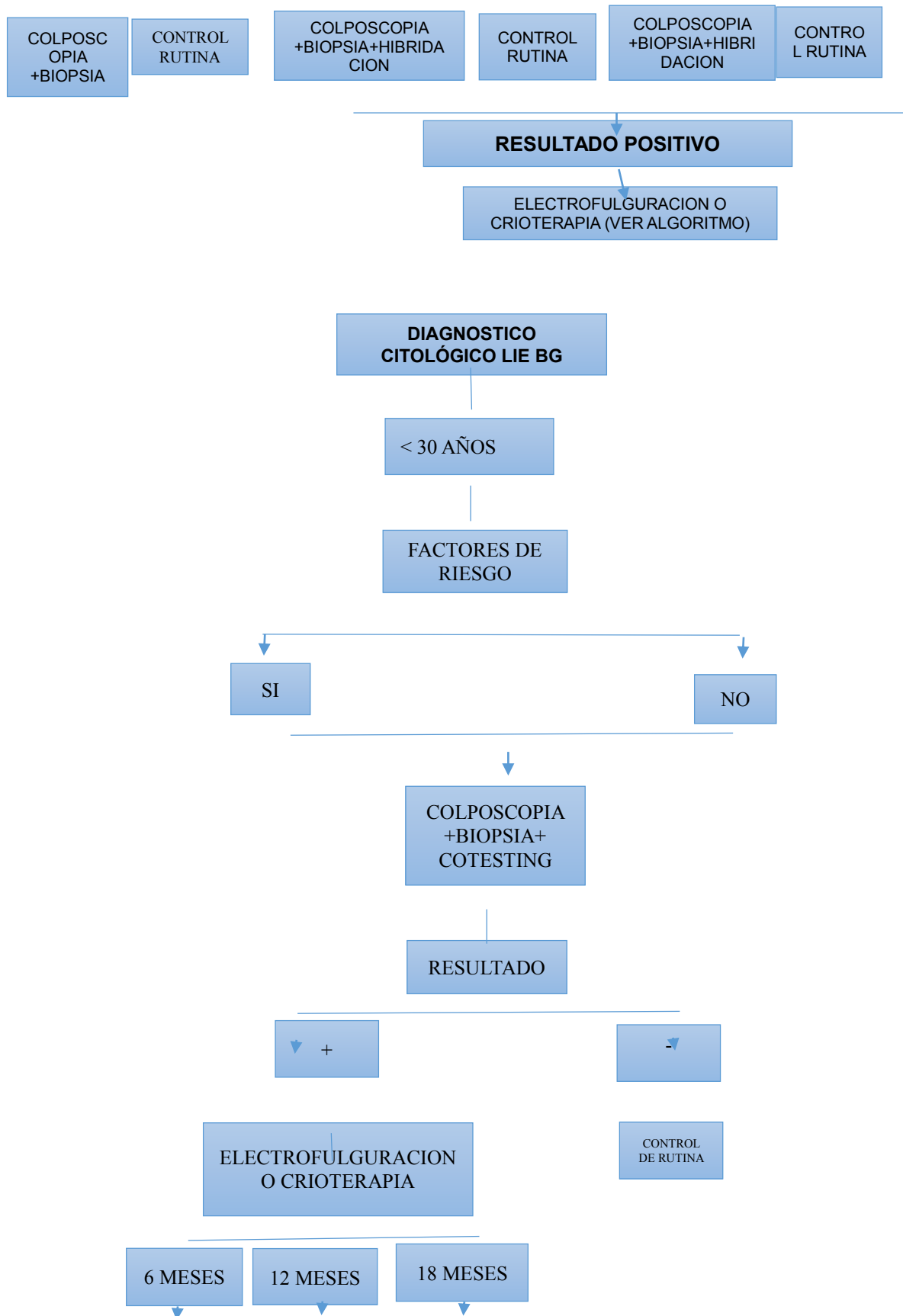
6. Se debería implementar en las instituciones del ministerio de salud pública el estudio con hibridación (CO-TESTING), especialmente para las mujeres mayores de 30 años con antecedentes de virus de papiloma humano, debido a que según la bibliografía citada en el presente trabajo de investigación son las que tienen mayor riesgo de persistencia.

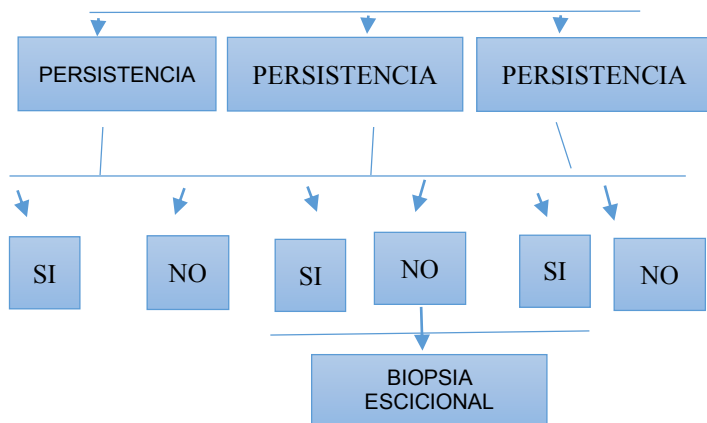
## CAPITULO VIII: ANEXOS

### ALGORITMO DE MANEJO DE LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO

#### GRADO



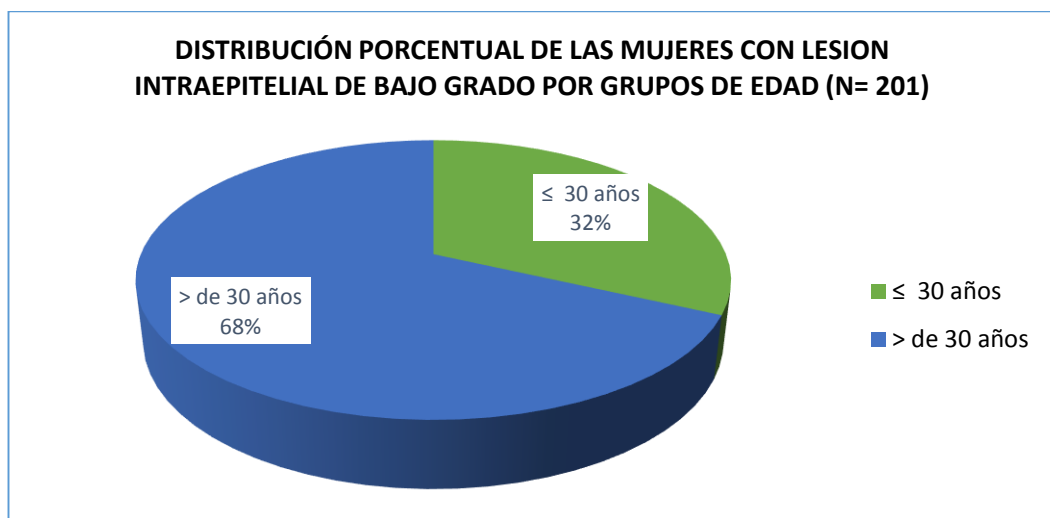




## ANEXOS

### GRAFICO N° 1

#### DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS MUJERES CON LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO POR GRUPOS DE EDAD.



**FUENTE:** HISTORIAS CLINICAS

**ELABORACION:** DRA. GABRIELA LIMA/DR DIEGO VACA

El gráfico nos indica la distribución porcentual de las mujeres con lesión intraepitelial de bajo grado por grupos de edad, obteniéndose 68% (137 pacientes) en mayores de treinta años y 32% (64 pacientes) en menores de treinta años de edad.

## CAPITULO IX

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nayar R, Wilbur DC. La prueba de Papanicolaou y Bethesda 2014: "Los informes de mi muerte se han exagerado mucho (después de una cita de Mark Twain)". J Baja genit Tracto Dis 2015; 19: 175
2. Aureli Torné B., Marta del Pino S. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014, Rev Esp Patol. 2014;47(1):1-43
3. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. los resultados de fertilidad y el embarazo precoz después del tratamiento para la neoplasia intraepitelial cervical: revisión sistemática y meta-análisis. BMJ 2014; 349: g6192.
4. Jason D Wright, MD Neoplasia intraepitelial cervical: Manejo de lesiones de bajo grado y de alto grado, UPTODATE, Diciembre 2015
5. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. los resultados de fertilidad y el embarazo precoz después del tratamiento para la neoplasia intraepitelial cervical: revisión sistemática y meta-análisis. BMJ 2014; 349: g6192.
6. Arteaga Gómez A. Castellón Pasos R. Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Año IV, No. 8, Abril 2013 Sección 12
7. Katki HA, Schiffman M, Castillo PE, et al. Riesgo Benchmarking CIN 3+

- como base para la incorporación de VPH y Papanicolaou cotesting en pautas de detección y gestión de cuello uterino. *J Baja genit Tracto Dis* 2013; 17: S28
8. Massad LS, Einstein MH, ¿Eh WK, et al. 2012 guías de consenso actualizadas para la gestión de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino anormales y precursores del cáncer. *J Baja genit Tracto Dis* 2013; 17: S1.
  9. Katki HA, Schiffman M, Castillo PE, et al. Riesgo Benchmarking CIN 3+ como base para la incorporación de VPH y Papanicolaou cotesting en pautas de detección y gestión de cuello uterino. *J Baja genit Tracto Dis* 2013; 17: S28.
  10. Katki HA, Schiffman M, Castillo PE, et al. Riesgos a cinco años de CIN 2+ y CIN 3+ entre las mujeres con resultados LSIL Papanicolaou VPH-positivos y negativos de VPH. *J Baja genit Tracto Dis* 2013; 17: S43
  11. Castellsague X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S4-S7
  12. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. El papel de co-factores en la progresión de la infección por el virus del papiloma humano con el cáncer de cuello uterino. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 265.
  13. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. El proyecto Bajo anogenital escamosas normalización terminológica para las lesiones asociadas al VPH: antecedentes y consenso recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.

14. Massad LS, Einstein MH, Eh WK, et al. 2012 guías de consenso actualizadas para el manejo de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino anormales y precursores del cáncer. J Baja genit Tracto Dis 2013; 17: S1.
15. Katki HA, Schiffman M, Castillo PE, et al. Riesgo Benchmarking CIN 3+ como base para la incorporación de VPH y Papanicolaou cotesting en pautas de detección y gestión de cuello uterino. J Baja genit Tracto Dis 2013; 17: S28.
16. Katki HA, Schiffman M, Castillo PE, et al. Riesgos a cinco años de CIN 2+ y CIN 3+ entre las mujeres con resultados LSIL Papanicolaou VPH-positivos y negativos de VPH. J Baja genit Tracto Dis 2013; 17: S43.
17. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. Cirugía para la neoplasia intraepitelial cervical. Base de Datos Cochrane Syst Rev 2013; 12: CD001318.
18. Massad LS, Einstein MH, Eh WK, et al. 2012 guías de consenso actualizadas para la gestión de las pruebas de detección del cáncer de cuello uterino anormales y precursores del cáncer. J Baja genit Tracto Dis 2013; 17: S1.a
19. Katki HA, Schiffman M, Castillo PE, et al. Riesgo Cinco años de CIN 3+ para guiar la gestión de las mujeres de 21 a 24 años. J Baja genit Tracto Dis 2013; 17: S64.
20. Waxman AG, Chelmow D, Darragh TM, et al. Terminología revisada para histopatología cervical y sus implicaciones para la gestión de alto grado escamosas lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Obstet

Gynecol 2012; 120: 1465.

21. Riesgo de parto prematuro después del tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres atendidas en la colposcopia en Inglaterra: estudio retrospectivo de cohorte prospectivo-. BMJ 2012; 345: e5174
22. Castañón A, Brocklehurst P, Evans H, et al. Riesgo de parto prematuro después del tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres atendidas en la colposcopia en Inglaterra: estudio retrospectivo de cohorte prospectivo-. BMJ 2012; 345: e5174.
23. Moore EE, Danielewski JA, Garland SM, et al. Liquidación de virus del papiloma humano en mujeres tratadas por displasia cervical. Obstet Gynecol 2011; 117: 101.
24. Elit L, Levine MN, Julian JA, et al. La conducta expectante versus el tratamiento inmediato de bajo grado neoplasia intraepitelial cervical: un ensayo aleatorio en Canadá y Brasil. Cáncer 2011; 117: 1438.
25. Jakobsson M, Gissler H, J Paavonen, Tapper AM. El procedimiento de escisión electroquirúrgica y el riesgo de parto prematuro. Gynecol Obstet 2009; 114: 504.
26. Albrechtsen S, S Rasmussen, Thoresen S, et al. Resultado del embarazo en las mujeres antes y después de la conización cervical: estudio de cohorte de base poblacional. BMJ 2008; 337: a1343
27. Hassan S, Romero R, Hendler I, et al. Un cuello uterino corto ecográfica como la única manifestación clínica de la infección intra-amniótica. J Perinat Med 2006; 34:13.

28. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. los resultados obstétricos después del tratamiento conservador para las lesiones intraepiteliales cervicales invasivos o principios: revisión sistemática y meta-análisis. *Lancet* 2006; 367: 489.
29. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. Herpes simplex virus-2 como un cofactor virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervical invasivo. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1604.
30. Silins I, Ryd W, capítulo A, et al. Infección por *Chlamydia trachomatis* y persistencia del virus del papiloma humano. *Int J Cancer* 2005; 116: 110.
31. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Papel de la paridad y el virus del papiloma humano en el cáncer de cuello de útero: estudio multicéntrico de casos y controles IARC. *Lancet* 2002; 359: 1093.
32. Gustafsson L, Pontén J, Bergström R , Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 1997; 71: 159-165
33. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. El Sistema Bethesda 2001: terminología para informar de los resultados de la citología cervical. *JAMA* 2002;287: 2014.
34. Medina Carlos. Crioterapia en Lesiones Precancerosas del Cuello Uterino. "Revista de la Facultad de Ciencias Médicas". Julio – Diciembre 2005.
35. Eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia: Revisión bibliográfica sistemática, Alianza para la Prevención del Cáncer

Cervicouterino (ACCP) Octubre 2003, Wendy Castro, M.H.S., PATH Julia Gage, M.P.H., OPS Lynne Gaffikin, Dr.P.H., JHPIEGO Catterina Ferreccio, M.D., M.P.H., OPS, John Sellors, M.D., PATH Jacqueline Sherris, Ph.D., PATH Paul Blumenthal, M.D., M.P.H., JHPIEGO.

36. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Estadísticas del cáncer Global. CA cáncer J Clin 2011; 61:69.
37. Kahn JA. Vacunación contra el VPH para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical. N Engl J Med 2009; 361: 271.
38. Bansal N, Wright JD, Cohen CJ, Herzog TJ. Historia natural de bajo grado establecido intraepitelial cervical (CIN 1) lesiones. Anticancer Res 2008; 28: 1,763.
39. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12:186-92.
40. Atalah S Eduardo, Urteaga R Carmen, Rebolledo A Annabella, A Villegas Rodrigo. Alimentación, tabaquismo e historia reproductiva como factores de riesgo del cáncer de cuello del útero. Rev. méd. Chile [Internet]. 2001 Jun
41. Perán F, Verdessi A, Espinosa R, Prevalencia de displasia de cuello uterino en pacientes portadoras de virus papiloma humano, Chile. CIMEL Ciencia e Investigación Médica Estudiantil Latinoamericana 20061178-82. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71711208>.
42. Sarduy Nápoles Miguel, Martínez Chang Ysis M., Vasallo Prieto Raúl, de Armas Fernández María Caridad, Alfonso Sabatier Carlos, Herrera

Páez Belkis. Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado.  
Regresión, persistencia y progresión a los dos años de evolución. Rev  
Cubana Obstet Ginecol 2009 Sep