



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

TÍTULO

"Impacto reproductivo en mujeres con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 que recibieron tratamiento con cono asa versus crioterapia del Sistema de Petróleos Mexicanos del Hospital central Norte de Enero 2008 a Mayo 2014"

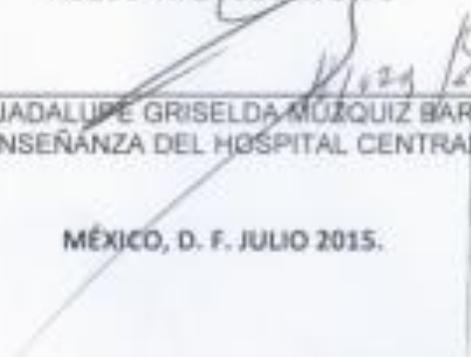
PRESENTA

DOCTORA ELIZABETH REYES CARBAJAL

ASESORES


DOCTORA ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA,
JEFA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.


DOCTORA SHEILA PATRICIA VAZQUEZ ARTEAGA,
ASESOR METODOLÓGICO


DRA. GUADALUPE GRISELDA MUÑOZ BARRERA,
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

MÉXICO, D. F. JULIO 2015.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

TÍTULO

“Impacto reproductivo en mujeres con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 que recibieron tratamiento con cono asa versus crioterapia del Sistema de Petróleos Mexicanos del Hospital central Norte de Enero 2008 a Mayo 2014”

PRESENTA

DOCTORA ELIZABETH REYES CARBAJAL.

ASESORES

DOCTORA ADRIANA ALEJANDRA HUERTA ESPINOSA.
JEFA DEL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

DOCTORA SHEILA PATRICIA VAZQUEZ ARTEAGA.
ASESOR METODOLÓGICO

MÉXICO, D. F. JULIO 2015.

AUTORIDADES

DR. CARLOS ARAIZA CASILLAS
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. CASTRO DE FRANCHIS
SUBDIRECTOR DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

DRA. GUADALUPE GRISELA MUZQUIZ BARRERA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE

DEDICATORIA

***A MIS PADRES Y HERMANOS
A MI FUTURO ESPOSO***

POR SU AMOR Y APOYO EN TODO MOMENTO, POR SU COMPRESION EN
AQUELLAS OCASIONES QUE NO PUDE ESTAR A SU LADO,
DE CORAZON... MIL GRACIAS

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS DE QUIENES APRENDÍ VOLUNTARIA O
INVOLUNTARIAMENTE

COMPAÑEROS Y AMIGOS DE RESIDENCIA DE LOS CUALES ME LLEVO
MOMENTOS INOLVIDABLES

TÍTULO

**“IMPACTO REPRODUCTIVO EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL 1 QUE RECIBIERON
TRATAMIENTO CON CONO ASA VERSUS CRIOTERAPIA DEL
SISTEMA DE PETRÓLEOS MEXICANOS DEL HOSPITAL CENTRAL
NORTE DE ENERO 2008 A MAYO 2014”**

INDICE

1. Antecedentes	6
2. Planteamiento del problema	17
3. Justificación	17
4. Hipótesis	18
5. Objetivos	18
6. Definición de variable	19
7. Proceso metodológico	20
8. Instrumentos de evaluación	20
9. Resultados y análisis	21
10. Discusión	30
11. Conclusiones	31
12. Consideraciones éticas	32
13. Bibliografía	33

ANTECEDENTES

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de mortalidad por neoplasias malignas en la mujer, afectando al grupo de edad de 25-69 años. En México se considera un problema de salud pública, existen programas de detección y tratamiento temprano para la identificación de Neoplasia Intraepitelial Cervical con la finalidad de reducir la incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino.^{1,2}

La detección de cáncer cervicouterino incluye la citología cervical, colposcopia con toma de biopsia y pruebas para la identificación de subtipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH). El seguimiento de las alteraciones en el cribado puede resultar en un diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical o cáncer cervical.³

La incidencia de NIC es del 4% y 5 % para NIC 1 y NIC 2,3 respectivamente. El riesgo de desarrollar un carcinoma infiltrante en mujeres mayores de 30 años con carcinoma in situ es de aproximadamente el 31%,⁷el diagnóstico se da 8-13 años después del diagnóstico de un NIC de alto grado.³

El término Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) se define como una lesión displásica del epitelio escamoso que incluye pleomorfismos nucleares, pérdida de la polaridad y mitosis anómalas. Está confinada al epitelio escamoso pero puede evolucionar a una lesión maligna.⁷Las lesiones NIC 1 se han renombrado como **LSIL** (*Low grade Squamous Intraepithelial Lesión*): Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Las lesiones NIC 2 y NIC 3 se denominan **HSIL** (*High grade Squamous Intraepithelial Lesión*): Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.⁵

LA Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) tiene tres grados distintivos:

- NIC 1 lesión de bajo grado: representa una displasia leve o crecimiento anormal confinado al tercio basal del epitelio cervical, es considerado lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Se incluyen aquí la presencia de coilocitos (hallazgo patognomónico de infección por virus de papiloma humano).⁵
- NIC 2 lesión de alto grado: considerado lesión escamosa intraepitelial de alto grado, representa una displasia moderada y se encuentra confinada a los dos tercios basales de todo el epitelio cervical.⁵
- NIC 3 lesión de alto grado: displasia severa que cubre más de dos tercios basales del epitelio cervical, en algunos casos incluyendo todo el grosor del revestimiento cervical. Se considera Carcinoma in situ.⁵

Las lesiones de alto grado requieren que el virus se integre al genoma humano.^{3,8}

HISTORIA NATURAL DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor asociado, sin embargo por sí solo no es factor suficiente para desarrollar una neoplasia cervical. El actual modelo de la carcinogénesis sugiere que la infección por VPH es puede ser transitoria o persistente. Cuando la infección persiste por 1-2 años existe un aumento en el riesgo de desarrollar Neoplasia intraepitelial cervical.⁸

Los factores determinantes para la persistencia de la infección no están muy claros, el genotipo del VPH es el más importante.⁸ Existen más de 100 tipos de VPH, aproximadamente 40 tipos específicos se asocian a infección en el epitelio ano genital. El tipo de virus determina las manifestaciones clínicas y el potencial oncológico. Su distribución varía de acuerdo a la región geográfica.³

Los tipo de virus de papiloma humano 6 y 11 son de bajo riesgo, causan lesiones de bajo grado (NIC 1) hasta en un 10%; condilomas y verrugas genitales hasta en un 90%.³

Los tipos de virus de papiloma humano 16 y 18 se consideran virus de alto riesgo, se asocian fuertemente a NIC 2,3, persistencia y progresión a cáncer invasivo. Son causantes del 25% de las lesiones de bajo grado, 50-60% lesiones de alto grado y hasta un 70% de cáncer.³

Dentro de los factores de riesgo que juegan un papel importante dentro de la patogénesis y persistencia de una lesión incluyen: tipo de VPH, factores ambientales (ej. tabaquismo) e inmunológicos (inmunosupresión, onco proteínas E6 y E7). Cuando la infección no es eliminada por el sistema inmune, se genera una interrupción gradual del epitelio de la zona de transformación.⁵

La NIC 1 es una manifestación de infección aguda de VPH con una alta tasa de regresión, estas lesiones pueden ser manejadas de manera expectante. La NIC 2 son lesiones precursoras de cáncer que necesitan ser tratadas.⁸

MANEJO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

La colposcopia ha desempeñado una función primordial al permitir diagnóstico y tratamientos dirigidos a la eliminación de la lesión preservando el cuello uterino.⁸ Históricamente, el tratamiento de elección para la NIC fue la conización con bisturí frío, actualmente se han desarrollado procedimientos de escisión y ablación alternativos que incluyen la conización con láser, escisión electro quirúrgica con asa (LEEP Loop Electrosurgical Excision Procedure), crioterapia y electrofulguración.^{5,7} La escisión con asa electro quirúrgica fue descrita en 1989 por Prendiville et al y desde entonces se ha convertido en el tratamiento más frecuentemente utilizado.⁵

La NIC 1 es una manifestación de infección aguda de VPH con una alta tasa de regresión, estas lesiones pueden ser manejadas de manera expectante. La NIC 2 y NIC 3 son lesiones precursoras de cáncer que necesitan ser tratadas.⁸

El objetivo del tratamiento es la escisión o ablación de la zona de transformación, para aquellas mujeres en quienes hay recidivas o no se logra un tratamiento completo está indicada la histerectomía; así como para aquellas mujeres que quieren o no son capaces de cumplir con seguimiento a largo plazo.¹¹

Tanto la escisión como la ablación se pueden realizar de manera ambulatoria y se asocian a una baja tasa de morbimortalidad. La diferencia entre ambos es que en los tratamientos escisionales se obtiene un espécimen para diagnóstico, y por lo tanto, obtenemos información sobre si la enfermedad está presente en los márgenes de la zona tratada; lo cual es una ventaja en comparación con el manejo ablativo.¹¹

Los tratamientos escisionales incluyen la conización cervical, que consiste en la eliminación de un cono de tejido cervical que incluye la zona de transformación y una parte del endocérnix. La conización fría (se realiza con un bisturí) ha sido reemplazado en gran parte por LEEP (escisión electro-quirúrgica), otra técnica es la conización láser. Los tratamientos ablativos utilizan una fuente de energía (por ejemplo, la crioterapia, láser) para destruir la zona de transformación.¹¹

La tasa de eficacia tanto para ablación y escisión es de aproximadamente 90 a 95 %, no existen datos suficientes para hacer una comparación global entre escisión y la ablación. La escisión electro quirúrgica con asa (LEEP Loop Electrosurgical Excision Procedure) se encontró superior a la crioterapia en un ensayo, aunque los resultados no fueron analizados por grado de NIC.¹¹

En grandes estudios observacionales los tratamientos escisionales se asocian a una mayor tasa de morbilidad y de resultados obstétricos adversos (aborto del segundo trimestre, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino). La elección del tipo de procedimiento depende sobre todo de si deseamos una muestra para diagnóstico, los riesgos para la salud reproductiva en el futuro, efectos adversos, costo y comodidad.¹¹

TERAPIAS ABLATIVAS

Las guías de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical sugieren el manejo ablativo para mujeres con:

- Persistencia de NIC 1 persistente durante dos o más años (colposcopia no satisfactoria, muestra endocervical positiva, o si fueron previamente tratadas).¹²
- NIC 2,3 corroborada por colposcopia.¹²

Las candidatas a terapia ablativa no deberían tener sospecha de enfermedad invasiva o enfermedad endocervical. Para satisfacer estos criterios, el paciente debe haber tenido todas las características siguientes:

- Colposcopia satisfactoria.
- NIC confirmada por biopsia.
- Legrado endocervical negativo.
- Correlación entre citología e histología, por ejemplo: histología de NIC 1 precedida de citologías de lesiones de bajo grado: células escamosas atípicas de significado incierto).¹²

Aunque no hay datos precisos, la terapia ablativa debe evitarse en las mujeres embarazadas debido al riesgo potencial de complicaciones obstétricas, y en aquellas que tienen un historial de tratamiento ablativo o escisional o que no son compatibles con seguimiento.¹²

Son procedimientos que se realizan de manera ambulatoria, los laboratorios preoperatorios y el antibiótico profiláctico no son requeridos. En general, se maneja con AINES previo al procedimiento (Ibuprofeno 600 miligramos), anestesia local (bloqueo del estroma cervical, bloqueo para cervical). Previo al procedimiento se deberá aplicar Lugol para delimitar la lesión.¹²

En cuanto a los síntomas secundarios al procedimiento, la mayoría de las pacientes presentarán dolor de tipo cólicos, durante y después del procedimiento. Los síntomas vasomotores (por ejemplo, mareos) puede ocurrir, y son más comunes durante la crioterapia.¹²

La crioterapia y ablación láser son los métodos más usados para ablación cervical. La NIC puede extenderse a las criptas glandulares, por lo tanto, la profundidad de ablación cervical debe ser por lo menos 4.8 mm para todas las técnicas. Este puede tratar en forma adecuada al 99 % de las lesiones.¹²

CRIOTERAPIA

La crioterapia utiliza un gas refrigerante (dióxido de carbono u óxido nitroso) para enfriar el exocérvix con una criosonda. Las crio-sondas pueden ser lisas o en forma de cono y varían en diámetro (19 o 25 mm). No está claro si la forma de la criosonda o el tipo de gas utilizado influye sobre eficacia del tratamiento, en cuanto al gas; el óxido nitroso parece penetrar más.¹²

El procedimiento consiste de manera general en enfría a una temperatura de -20°C formando una capa de hielo en el cérvix, por cristalización del agua intracelular se logra destruir la lesión.¹²

Técnica:

- Seleccionar la sonda y aplicar un lubricante soluble en agua a la punta de la sonda para permitir una adecuada transferencia de energía térmica entre la sonda y el tejido del cuello uterino. Si la criosonda hace contacto con el espejo vaginal, el tejido en contacto con el espejo también será extirpado; para evitar esta complicación se puede utilizar espejo aislante.¹²

- Activar la unidad de crioterapia y, cuando la temperatura de congelación óptima se logra (-65°C a -85°C), administrar una congelación de tres minutos, se retira la crio sonda y una capa blanca "helada" será visible.¹²
- Se permite que el cuello uterino se descongele y nuevamente tornara a su color habitual, posteriormente se realiza una segunda congelación y se permitir de nuevo que el cuello uterino se descongele.¹²

En un gran meta-análisis de ensayos aleatorios, el uso de dos ciclos de congelación/descongelación fue más efectivo que un ciclo (las tasas de enfermedad residual a 27 meses de seguimiento fueron 6 versus 16 %).¹²

CIRUGÍA LÁSER

Deberá ser realizada por médicos con una formación especializada. En este procedimiento la destrucción del tejido es por vaporización. Para ser eficaz, la lesión suele ser extirpado a una profundidad de 5 mm en el exocérnix y 8 a 9 mm alrededor del endocérnix.

Técnica:

- Se requiere protección para los ojos, para evitar daños en las zonas de los alrededores se deberá utilizar un espejo pulido, cubrir periné y muslos con toallas húmedas.¹²
- Se visualiza el cuello uterino con un colposcopio, utilizamos láser de CO2 con una densidad de potencia de 600 a 1200 watts/cm2 para lograr una adecuada vaporización. En general, para obtener hemostasia se requiere un tamaño de pieza de 5 mm o más.¹²
- La técnica varía entre los cirujanos, y no hay datos comparativos entre estos métodos. Algunos expertos defienden la utilización del láser en modo ultrapulse para disminuir daños térmicos en los alrededores del estroma cervical.¹²

COAGULACIÓN FRÍA

A pesar del término coagulación "fría", este método utiliza el calor; el término "fría" se usa porque utiliza temperaturas más bajas en comparación con la electrocoagulación. Similar a la crioterapia se utiliza una crio-sonda. Las temperaturas oscilan entre 50°C a 120°C, la profundidad de penetración al estroma cervical depende de la temperatura de la sonda y la duración de la aplicación.¹²

DIATERMIA

El término diatermia significa "calor eléctricamente inducido". Esta técnica utiliza una aguja que está conectado a un generador electro quirúrgico (cauterización) para destruir tejido cervical.¹²

Técnica:

La aguja diatérmica pasa dentro y fuera del cuello uterino varias veces (en la zona de transformación); y con ayuda de una espátula se extrae el tejido disecado. Valores de 30 a 35 watts son utilizados, pero no parece existir un consenso sobre la corriente óptima. El espejo vaginal no debe tocar la aguja diatérmica.¹²

En general, todos los tipos de terapia ablativa para NIC parecen ser eficaces, con una baja tasa de recurrencia y persistencia de la enfermedad (generalmente <10%) en siete años o más después del tratamiento. Sin embargo a pesar de los elevados índices de éxito (sobre todo CO2 láser y la crioterapia), los NIC 2 o 3, o el cáncer se puede perder sin una biopsia escisional.¹²

Las tasas de complicaciones tras la terapia ablativa son bajas, aproximadamente de 1 a 2%.¹²

COMPLICACIONES TEMPRANAS:

- Descarga vaginal acuosa (mayor en la crioterapia), la cual puede persistir por semanas; y cuando incomoda a la paciente, se deberá eliminar el tejido necrótico proveniente del cérvix.¹²
- Hemorragia la cual por lo general es mínima (mayor en la ablación con láser), y se resuelve con medidas conservadoras, tales como la aplicación de nitrato de plata o Subsulfato férrico (solución de Monsel). Es raro encontrarse con sangrado que requiera sutura.¹²
- Infección pélvica después de la ablación es poco frecuente, pero puede ser mayor en los pacientes con otros factores de riesgo como enfermedad pélvica inflamatoria (EPI).¹²

COMPLICACIONES TARDÍAS:

- Estenosis cervical: es una situación rara, sin embargo; hay pocos datos sobre esta cuestión. El riesgo de estenosis es 1%. A pesar de que un estudio aleatorizado no se encontró una diferencia significativa en la incidencia de estenosis cervical entre los dos métodos, no había suficiente poder estadístico para detectar una diferencia en esta rara complicación.¹²

ELECCIÓN DE UNA TÉCNICA DE ABLACIÓN

En nuestra práctica, preferimos la crioterapia de ablación láser. Hay alguna evidencia de que la crioterapia es más eficaz que la ablación con láser para las mujeres con NIC1. En un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados se ha encontrado que las mujeres con NIC 1 que fueron tratados con ablación láser tenían un riesgo mayor de enfermedad residual que aquellos que fueron tratados con crioterapia, además la crioterapia está asociada con un menor dolor peri operatorio y sangrado.¹²

PROCEDIMIENTOS DE CONIZACIÓN CERVICAL

Un procedimiento de escisión debe realizarse en pacientes que no son candidatos apropiados para ablación. La biopsia escisional es recomendada para las mujeres con hallazgos citológicos potencialmente asociados con lesiones de alto grado (es decir, lesión escamosa intraepitelial de alto grado, las células glandulares atípicas).¹²

La conización cervical (también conocido como biopsia de cono) se refiere a la extirpación de una porción en forma de cono del cuello uterino que rodea el canal

endocervical y entre ellas toda la zona de transformación. La escisión se puede realizar con bisturí, láser, o la electrocirugía (procedimiento de escisión electroquirúrgica [LEEP]). No hay pruebas de que una técnica es mucho mejor que otro.¹³

TÉCNICA OPERATORIA

El objetivo de biopsia de cono es la escisión de toda la zona de transformación, el tamaño y la forma de la biopsia deben individualizarse, y se basa en una adecuada colposcopia y buen criterio quirúrgico. Si la zona de transformación y la lesión en el canal endocervical parece ser normal, la biopsia de cono se puede hacer más estrecha para preservar el tejido normal ectocervical, sino debe extenderse hacia arriba a lo largo del canal endocervical.¹³

CONO FRÍO

Se realiza con un bisturí, casi siempre bajo anestesia general o regional, utilizamos espejo vaginal o separados de Deaver para la visualización del cérvix. Se realiza el examen colposcópico, utilizamos Lugol o ácido acético al 3-5% para ayudar a demarcar los límites exteriores de la zona de transformación.¹³

IMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y DE REPRODUCCIÓN DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS PARA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

Se reconoció ya en 1938 que los tratamientos podrían tener un impacto negativo en futuros embarazos, con una mayor incidencia de parto pretérmino, aborto, ruptura de membranas; así como una asociación con casos de infertilidad.^{2,3,7}

REPERCUSIONES SOBRE LA FERTILIDAD

La infertilidad es un problema común que afecta a una de cada seis parejas (15-20% de las parejas en edad reproductiva). Se define como la incapacidad para lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante un año.⁸

El endocérvix está recubierto por un epitelio columnar glandular, que consta de una sola capa de células cilíndricas mucosecretoras y de células de reserva con capacidad de diferenciación y especialización en uno u otro tipo durante la regeneración del epitelio. El moco cervical sufre diferentes modificaciones que condicionan la fertilidad. Por un lado, consigue la asepsia en la cavidad uterina y las vías altas del aparato genital mediante los leucocitos y enzimas como lactoferrina, muraminidasa, peroxidasa y lisozimas. Durante el período ovulatorio, se comporta como un tampón de pH alcalino que favorece la supervivencia, capacitación y selección de los espermatozoides, con el fin de que éstos adquieran su potencial para fecundar.⁷

Por tanto tras un tratamiento este epitelio sufre una serie de cambios que pueden afectar a la fertilidad, dentro de estos se encuentran:

- Modificaciones de las glándulas cervicales: al destruirlas, la secreción de moco es insuficiente o nula.^{5,7}
- Desaparición del pH alcalino: el pH ácido vaginal es muy agresivo contra los espermatozoides y modifica considerablemente sus condiciones de supervivencia.^{5,7}
- Estenosis cervical: se presenta hasta en el 8% de los casos tras un tratamiento escisional, el tamaño del cono interviene en la frecuencia de aparición. Existe en un 24% cuando el cono es mayor a 20 milímetros y en un 12% cuando es menor a 20 milímetros. Así mismo la crioterapia también puede producir estenosis cervical.^{5,7}

ABORTO ESPONTÁNEO

El aborto espontáneo ocurre hasta el 50-70% de los embarazos. Del total de concepciones, 30% se pierden por falla en la implantación, 30% abortos preclínicos, 10% abortos clínicos y 30% nacen vivos. La mayoría de los abortos espontáneos son tempranos, 80% ocurre las primeras 12 semanas y el 20% restante de la semana 12 a la 20.⁶

El riesgo de parto antes de las 24 semanas de gestación fue significativamente mayor en las mujeres con conización, esto relacionado en que dicho tratamiento consiste en extraer parte del cuello uterino condicionando incompetencia ístmico cervical. La disponibilidad de estos datos son limitados, ya que son raras las pérdidas de embarazo del segundo trimestre y los registros de nacimientos generalmente no recogen información sobre abortos involuntarios del segundo trimestre lo que dificulta aún más los estudios.^{5,7}

PARTO PRETERMINO

El parto pretermino se define como el nacimiento antes de completar 37 semanas de gestación. Complica 5-13 % de los embarazos en los países desarrollados y es responsable de más del 50 % de morbilidad neonatal y el 75 % de mortalidad.^{5,9}

El riesgo de parto pretérmino y de mortalidad perinatal secundario a tratamiento para NIC sigue siendo poco clara, varía según el tipo de procedimiento cervical y, en el caso de los procedimientos escisionales, de la cantidad de tejido extirpado.^{5,7}

La mejor evidencia disponible hasta la fecha sobre la relación entre ablación o escisión cervical y parto procede de una revisión sistemática de Berreta et al. 2013, que incluye 20 estudios retrospectivos con un total de 12000 partos. En esta revisión se observó que la conización con bisturí aumenta de manera significativa el riesgo, la conización con LEEP aumenta un 6% el riesgo por cada milímetro

adicional extirpado desde los 12 mm; y la conización con láser mostro una tasa del 38% de parto pretermino.⁷

Se ha tratado de identificar características específicas de los tratamientos que podrían influir en el aumento del riesgo, entre algunos se describen:

- Profundidad: mayor riesgo cuando el cono se realiza con una profundidad mayor o igual a 10 milímetros.
- Intervalo entre conización y embarazo: esto se explica por una cicatrización incompleta del epitelio cervical; según los datos disponibles se recomienda un intervalo mínimo de tres meses entre la conización y un nuevo embarazo.
- Número de procedimientos: la realización de más de un cono tienen un aumento del riesgo de casi 10 veces.^{5,7}

Se han descrito varios mecanismos a partir de los cuales se puede desencadenar el parto antes de lo deseado:

- Pérdida de soporte mecánico del cérvix: aproximadamente el 85-90% del cuello del útero está compuesto por tejido conectivo y 10- 15% son fibras de colágeno, fundamentalmente de tipo I y III. La cantidad relativa de colágeno disminuye un 40% como resultado del aumento de agua en la matriz extracelular y del efecto del dermatán sulfato, que favorece la maduración cervical y el inicio del parto. Después de un tratamiento se reduce la cantidad inicial total de colágeno tipo I del cérvix, y el proceso de colagenólisis resultante en la maduración del cuello del útero puede ocurrir antes de lo esperado.⁷
- Alteración de los mecanismos de defensa inmunológica: al existir una infección vaginal previa, favorecerá la colonización del tracto genital superior a través de una vía ascendente; secundariamente se desencadenará una respuesta del huésped a dichos patógenos que puede ser suficiente para desencadenar la cascada de inflamación y parto prematuro a través de mecanismos como maduración cervical y ruptura de membranas.⁷

RUPTURA DE MEMBRANAS

El riesgo de rotura prematura de membranas (RPM) está aumentado en pacientes con antecedentes de tratamiento para lesiones NIC, pero no con todos los procedimientos. Diferentes meta análisis concluyen que el riesgo de RPM fue significativamente mayor en mujeres sometidas a LEEP comparadas con aquellas que no se han sometido a ningún tratamiento. La conización con láser y los métodos ablativos no mostraron una asociación estadísticamente significativa con la RPM.⁷

Los tratamientos escisionales muy profundos (como con una profundidad superior a 10mm) se comportan como un factor de riesgo independiente de RPM en gestaciones posteriores.⁷

VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO

La capacidad del útero después de un procedimiento de escisión a someterse a la dinámica de cambios intraparto (dilatación y borramiento) ha sido suficientemente estudiado. Los tratamientos que involucran pérdida de tejido cervical pueden conducir a la cicatrización del cuello uterino, que en teoría, podría influir en la capacidad del cuello uterino a dilatar en el trabajo de parto.¹⁰

La falta de progresión de trabajo de parto, bishop desfavorable, inducto conducción fallida son de las indicaciones más habituales de cesárea en pacientes que fueron sometidas algún tratamiento para NIC, por lo tanto los diferentes tratamiento para NIC, en especial la escisión electro quirúrgica con asa (LEEP) podría afectar el riesgo de cesárea en los embarazos subsiguientes.¹⁰

RECIDIVAS / PERSISTENCIA

En cuanto a evolución, más del 50% de las infecciones se resuelve en 6-18 meses, 80-90% se resuelve en el plazo de 2-5 años. La razón por la cual el VPH persiste en algunas mujeres y en otras no, es desconocida. La persistencia se relaciona con varios factores como son edad (mayores de 55 años) duración de la infección (al menos 18 meses), y tipo de VPH (alto riesgo).³

Los tratamientos cervicales (por escisión o ablación) en las mujeres con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) puede reducir el riesgo de cáncer invasor del cuello uterino en un 95 % en los primeros ocho años después de la terapia. La mayoría de los fallos se producen dentro de un plazo de dos años, pero las recurrencias pueden aparecer hasta 20 años después.¹¹

En general, el índice de recurrencia o persistencia es de 5 a 17 % a pesar de la terapia con cualquiera de las técnicas por escisión o ablación. Tasas más altas de persistencia de enfermedad se asocian al tamaño de la lesión (más de dos terceras partes de la superficie del cuello uterino), involucro de glándulas endocervicales, margen positivo, y positividad al virus del papiloma humano (VPH) (especialmente con el VPH 16) después de seis meses o más de tratamiento, mientras que el riesgo es mucho menor en la ausencia de estas características. Las recidivas en las mujeres con márgenes positivos pueden ocurrir años después del tratamiento. En un estudio retrospectivo de las mujeres de LEEP, el tiempo promedio de recurrencia en mujeres con márgenes positivos fue de casi cuatro años.¹¹

En conclusión es importante adoptar una actitud preventiva, para evitar la progresión de la lesión cervical y reducir posibles complicaciones en futuras gestaciones. De acuerdo a la literatura el volumen de tejido cervical extirpado es

más importante que la profundidad del mismo en lo que respecta a la evaluación de las complicaciones perinatales.⁷ Aunque hay una serie de estudios que evalúan esta asociación, actualmente sigue siendo un desafío establecer firmemente la relación causal.⁵

En este estudio se trata de evaluar que tratamiento entre cono asa y crioterapia tiene menor impacto reproductivo con la finalidad de elegirse como tratamiento de primera línea y de manera secundaria disminuir complicaciones obstétricas que nos llevan a un aumento en el índice de cesáreas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en el impacto reproductivo en las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 según tratamiento recibido con cono asa o crioterapia?

JUSTIFICACIÓN

Los tratamientos empleados para la Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 incrementan el riesgo de parto pretérmino, aborto espontáneo y ruptura prematura de membranas; dentro de estos el parto pretérmino representa un problema de salud pública, ya que contribuye al 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal.

Se ha observado que además pueden alterar las condiciones cervicales generando situaciones como estenosis cervical, dando origen a problemas de fertilidad. Y en lo que respecta a la resolución del embarazo, se generan situaciones clínicas que impiden una resolución vaginal como es falta de progresión del trabajo de parto o Bishop desfavorable. Estas últimas situaciones son indicación de resolución del embarazo vía abdominal, condicionando un aumento en el índice de cesáreas.

En el sistema de Petróleos Mexicanos existe un número importante de mujeres en manejo por clínica de Displasias, en el periodo 2008-2014 se realizaron 211 crioterapia y 201 cono asa, el 66.8 % y 65.1 % fue para manejo de NIC 1 respectivamente.

No se cuenta con datos estadísticos que reflejen la asociación entre estos tratamientos y el impacto reproductivo, por lo que en este trabajo buscamos identificar cuál de los dos tratamientos tiene menor asociación con complicaciones obstétricas, con la cesárea como vía de resolución; con la finalidad de ofertarse como primera línea de tratamiento en NIC 1. Así mismo identificaremos su eficacia con respecto a persistencia o recurrencia.

De esta manera podremos disminuir la incidencia de dichos problemas, y a su vez reducir el índice de cesáreas así como los gastos hospitalarios generados por procedimiento quirúrgico (cesárea, legrado uterino) u hospitalizaciones.

HIPÓTESIS

- **HIPÓTESIS NULA (H0)**

No existe diferencia en el impacto reproductivo entre los el cono asa y la crioterapia utilizados para el manejo de Neoplasia Intraepitelial 1.

- **HIPÓTESIS ALTERNA (H1)**

La crioterapia tiene menor impacto reproductivo en comparación con el cono asa en las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical 1.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Comparar el impacto reproductivo entre la crioterapia y el cono asa en mujeres que recibieron tratamiento para Neoplasia Intraepitelial Cervical 1.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la relación que existe entre la crioterapia versus cono asa con los resultados obstétricos como ruptura de membranas, parto pretérmino y aborto espontáneo en mujeres tratadas por Neoplasia Intraepitelial Cervical 1.
- Definir la asociación entre crioterapia versus cono asa y la vía de resolución del embarazo en mujeres tratadas por Neoplasia Intraepitelial Cervical 1.
- Identificar el tipo tratamiento (crioterapia o cono asa) con menor asociación a casos de Infertilidad.
- Valorar la eficacia de la crioterapia versus cono asa, considerando persistencia de infección o recidivas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño de este trabajo consiste en una investigación clínica a través de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.

MÉTODO: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
GRUPO DE EDAD	Tiempo de vida de un individuo	Edad consignada en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	I. > 25 años II. 25 a 35 III. 35 a 45 años IV. > 45 años
IMPACTO REPRODUCTIVO	Situación en la cual se altera el bienestar en los eventos obstétricos o en aspectos relativos a reproducción.	Presencia o ausencia de impacto reproductivo.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
TIPO DE COMPLICACIÓN	Presencia de alguna situación obstétrica versus ginecológica desfavorable.	Presencia de uno o más de los indicadores	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Aborto espontáneo • Parto pretérmino • Ruptura prematura de membranas • Infertilidad
TRATAMIENTO PARA NIC 1	Tratamiento dirigido a la eliminación de la NIC 1.	Tratamiento empleado para NIC1 de acuerdo a uno de los indicadores	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Crioterapia • Cono asa
PERSISTENCIA O RECURRENCIA DE NIC 1	Infección que persiste o se presenta de novo a pesar del tratamiento	Presencia de infección de novo o persistencia a pesar del tratamiento	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
VÍA DE RESOLUCIÓN	Vía por la cual se logra la resolución del embarazo.	Forma de nacimiento de acuerdo a los indicadores	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Cesárea • Parto vaginal

UNIVERSO

Pacientes del sistema del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos que recibieron tratamiento para Neoplasia Intraepitelial Cervical, que cumplan los criterios de inclusión.

TIEMPO: Enero 2008 – Mayo 2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes del sistema de Petróleos Mexicanos “Hospital Central Norte”.
- Pacientes que recibieron crioterapia para el manejo de NIC 1.
- Pacientes que recibieron cono asa como tratamiento para NIC 1.
- Paciente con reporte patológico de NIC 1.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que actualmente no cuentan con expediente electrónico.
- Paciente que no tengan seguimiento en expediente clínico.
- Pacientes que recibieron otro tipo de tratamiento para NIC 1 que no sea crioterapia o cono asa.

DESARROLLO DEL PROYECTO

Se revisaran los expedientes en el sistema electrónico de Petróleos Mexicanos, de las pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 que hayan recibido como tratamiento crioterapia versus cono asa en el periodo de Enero 2008 a Mayo 2014.

OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

- Expediente clínico.
- Registros de procedimientos realizados de Clínica de Displasias.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

un estudio descriptivo y analítico de las variables de estudio, se aplicó aplicando la prueba de Kolmogov-Smirnov para determinar la distribución de la población. Se realiza prueba de correlación de Pearson para determinar asociación. Los cálculos estadísticos y las gráficas se han realizado utilizando el programa SPSS Versión 21 Chicago II.

Se estudió un total de 267 pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical 1, con una media de edad de 35.8 años, la mínima de 17 años de edad y la máxima de 63 años de edad.

Estadísticos descriptivos de edad

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Std.
Edad	267	17	63	35,80	9,692
N válido (según lista)	267				

El mayor número de pacientes que recibieron tratamiento para Neoplasia Intraepitelial cervical 1 se encuentra en el grupo de edad de 35 a 45 años con un total de 95 pacientes en este rango de edad.

Grupo de Edad

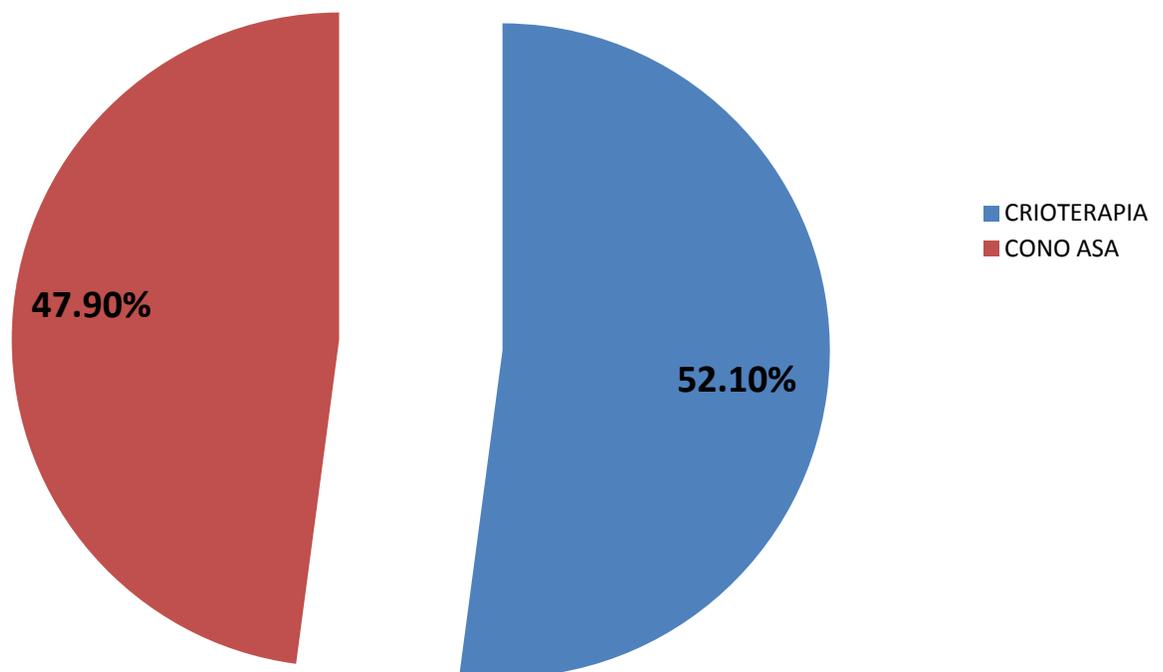
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 25 años	35	13,1	13,1	13,1
25-34 años	87	32,6	32,6	45,7
Válidos 35-45 años	95	35,6	35,6	81,3
> 45 años	50	18,7	18,7	100,0
Total	267	100,0	100,0	

De las 267 pacientes, recibieron Crioterapia 139 pacientes (52.1%) y 128 Cono Asa (47.9%).

Tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje
Crioterapia	139	52,1
Válidos Cono-Asa	128	47,9
Total	267	100,0

TRATAMIENTO

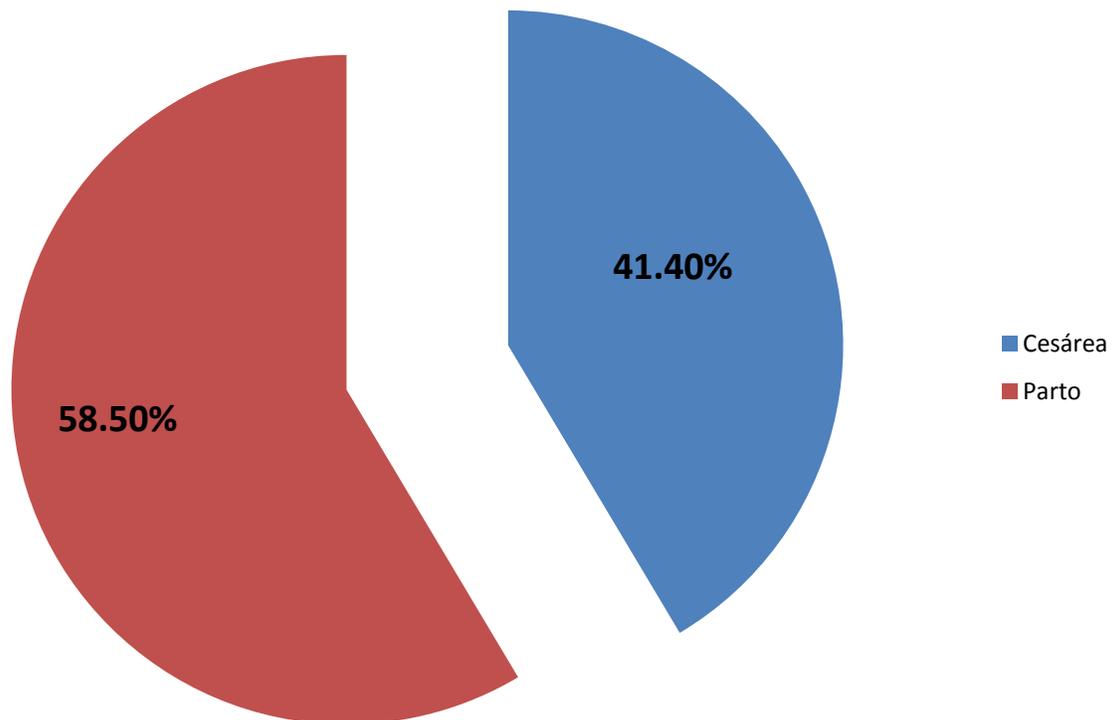


De las pacientes en edad reproductiva (182), solo 40 pacientes (22%) presentaron embarazo posterior al tratamiento. La vía de resolución del embarazo fue del 58.5% para parto y 41.4% para la vía cesárea.

VIA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO

	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	17	41,4
Partos	24	58,5
Mujeres con embarazo	40	22,0
Mujeres en edad reproductiva	182	100,0

VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO

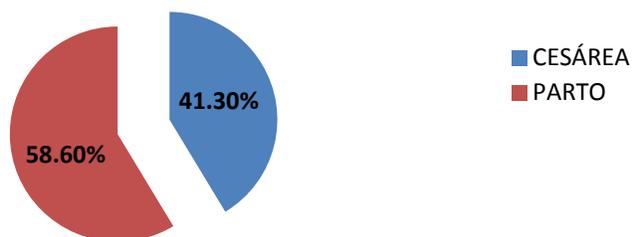


De acuerdo a procedimiento, la vía de resolución fue en crioterapia del 58.6% para parto vaginal y 41.3% para cesárea; para cono asa el porcentaje de parto vaginal fue del 63.6% y del 36.3% para la cesáreas.

VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN CRIOTERAPIA

	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	12	41,3
Parto	17	58,6
Total	29	100,0

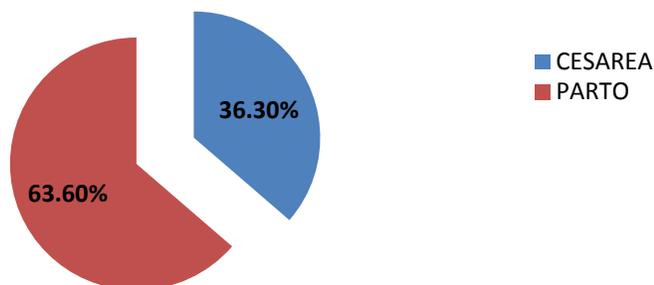
CRIOTERAPIA



VÍA DE RESOLUCIÓN DEL EMBARAZO EN CONO ASA

	Frecuencia	Porcentaje
Cesárea	4	36,3
Parto	7	63,6
Total	11	100,0

CONO ASA



Dentro de las complicaciones obstétricas se observó una similitud en los porcentajes de frecuencias, en las siguientes tablas se describen los números de casos por tratamiento.

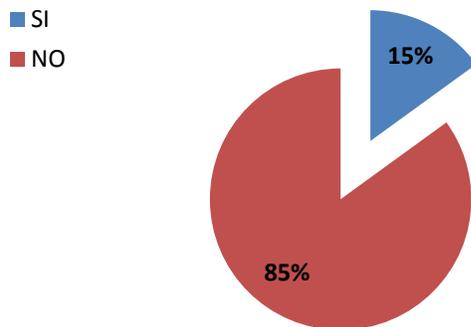
Pre término Crioterapia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
No	28	85,0	85,0	85,0
Si	1	15,0	15,0	100,0
Total	29	100,0	100,0	

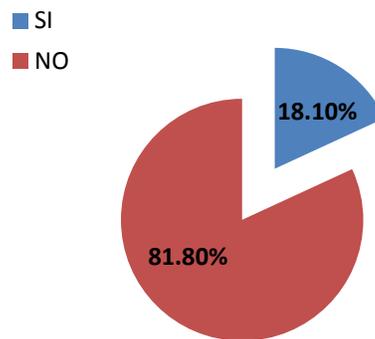
Pre término Cono Asa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Válido	Porcentaje acumulado
No	9	81,8	81,8	81,8
Si	2	18,1	18,1	100,0
Total	11	100,0	100,0	

PRE TÉRMINO CRIOTERAPIA



PRE TÉRMINO CONO ASA



Aborto Crioterapia

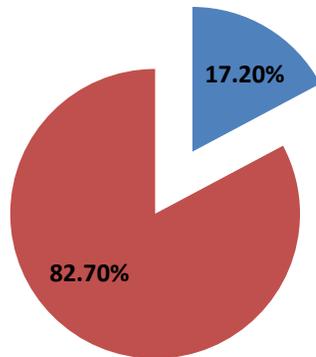
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	24	82,7	82,7	82,70
Válidos Si	5	17,2	17,2	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Aborto Cono Asa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos No	7	63,6	60,0	60,0
Válidos Si	4	36,3	40,0	100,0
Total	11	100,0	100,0	

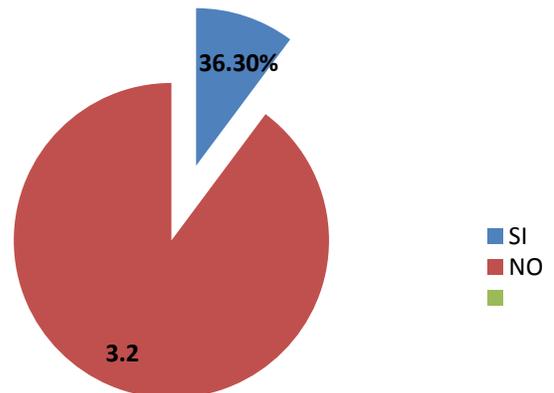
ABORTO CRIOTERAPIA

■ SI
■ NO



ABORTO CONO ASA

■ SI
■ NO



Ruptura prematura de membranas Crioterapia

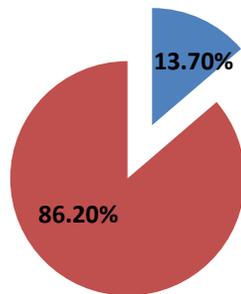
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	25	86,2	86,2	86,2
Válidos Si	4	13,7	13,7	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Ruptura prematura de membranas Cono asa

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	10	90,0	90,0	90,0
Válidos Si	1	10,0	10,0	100,0
Total	11	100,0	100,0	

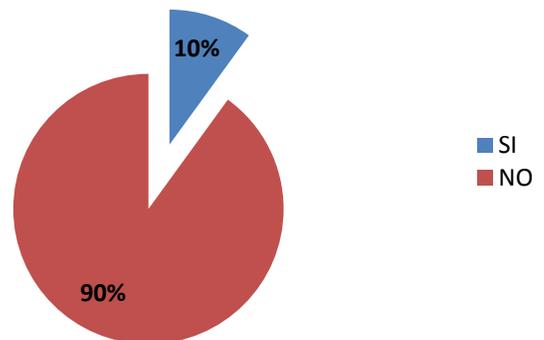
RPM CRIOTERAPIA

■ SI
■ NO



RPM CONO ASA

■ SI
■ NO

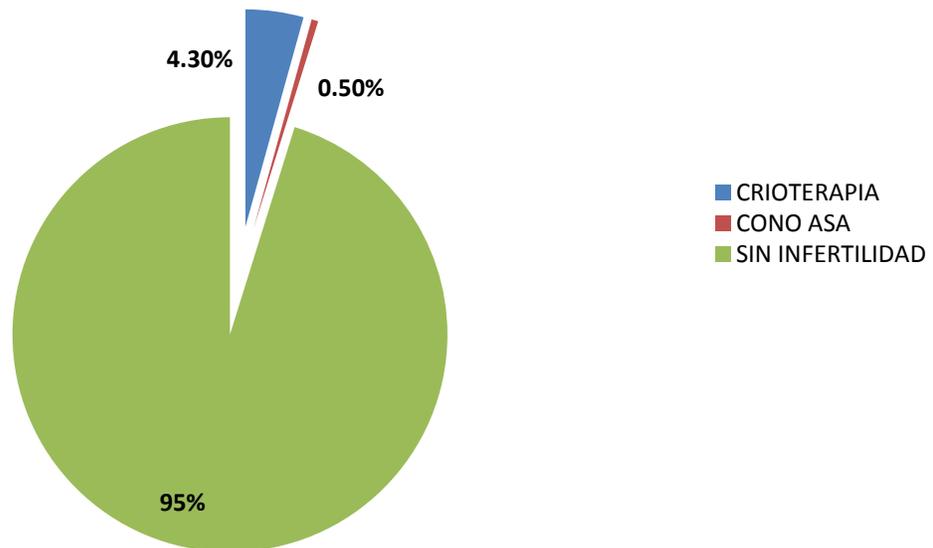


De las pacientes en edad reproductiva (182) se observaron 8 casos de infertilidad en pacientes con crioterapia y 1 caso en pacientes con cono asa.

Infertilidad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	174	75,0	75,0	75,0
Válidos Si	9	25,0	25,0	100,0
Total	182	100,0	100,0	

INFERTILIDAD



En el 21% de las pacientes se presentaron casos de recidivas, en cuanto a la crioterapia se observaron 26 casos, y 30 en cono asa.

Total de Recidiva

	Frecuencia	Porcentaje
No	211	79,0
Válidos Si	56	21,0
Total	267	100,0

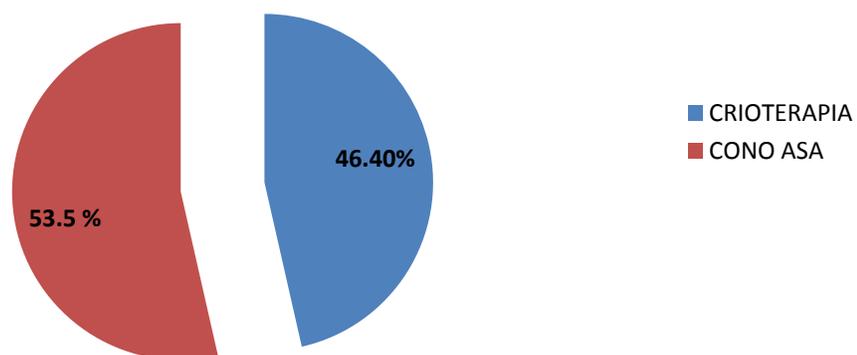
Recidiva Cono asa

	Frecuencia	Porcentaje
No	98	76,6
Válidos Si	30	23,4
Total	128	100,0

Recidiva Crioterapia

	Frecuencia	Porcentaje
No	113	81,3
Válidos Si	26	18,7
Total	139	100,0

RECIDIVAS



DISCUSIÓN

En este estudio se observó impacto reproductivo (tomando en cuenta tanto complicaciones obstétricas como recidivas) en un 43.2% de las pacientes que recibieron crioterapia y un 35.1 % en aquellas que recibieron cono asa como tratamiento.

Del total de las pacientes en edad reproductiva, se logró embarazo en un 22% de las pacientes, 29 pacientes en crioterapia y 11 en cono asa, 72.5% y 27.5% respectivamente. Presentándose casos de infertilidad en mayor número (8 casos) en pacientes con crioterapia.

En lo que respecta a la vía de resolución del embarazo, el parto vaginal fue el de mayor frecuencia para ambos tratamiento, presentándose en un 58.6% y 63.6% en crioterapia y cono asa respectivamente. El porcentaje de resolución vía cesárea fue del 41.3% y 36.3% en crioterapia y cono asa, respectivamente.

En cuanto a las complicaciones obstétricas presentadas, los porcentajes de presentación fueron similares, observándose en mayor número la complicación del aborto, siendo éste más frecuente en aquellas que recibieron tratamiento con cono asa (36.3% en comparación con 17% en crioterapia).

Por otra parte, tratando de evaluar la eficacia del tratamiento se estudió la recidiva de la enfermedad, observando mayor porcentaje de ésta en aquellas pacientes que recibieron tratamiento con cono asa 53.5 %, en comparación con 46.4 % de la crioterapia del total de pacientes con recidivas (56 casos).

En lo que respecta a la recidiva de la enfermedad en nuestro estudio se observaron mayor número de casos en las pacientes con cono asa, lo cual difiere de los estudios internacionales, los cuales reportan mayor número de recidiva en aquellas pacientes con crioterapia.

Dentro de los resultados que se arrojan en estudios internacionales y comparándose con el presente estudio, se observan resultados similares en lo que respecta a las complicaciones obstétricas. Sin embargo en el presente estudio no se observa diferencia estadísticamente significativa ya que la muestra de pacientes con embarazo no fue la suficiente.

CONCLUSIONES

Referente a lo estipulado en las hipótesis propuestas, y con respecto a los resultados obtenidos en este estudio, podemos afirmar que la hipótesis nula es correcta; es decir que no existe diferencia significativa en el impacto reproductivo presentado entre crioterapia y cono asa.

No se encuentra asociación en lo que respecta a las variables y el tratamiento recibido, ya que a pesar de tener un número suficiente de pacientes, el número de muestra en las cuales fue posible medir las variables no fue la suficiente ya que pocas desarrollaron complicaciones. Por lo anterior podemos concluir que no es estadísticamente significativo.

Podemos concluir entonces, que las pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, pueden ser manejadas tanto con cono asa como con crioterapia, sin que éste sea causante de algún evento que lleve a presentar impacto reproductivo desfavorable.

RECOMENDACIONES

La Neoplasia Intraepitelial Cervical 1 es un padecimiento común en la Clínica de Displasias del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, siendo éste diagnóstico el de mayor frecuencia.

De acuerdo a los resultados obtenidos de manera individual y de acuerdo al universo de trabajo podemos recomendar como mejor manejo para dicho padecimiento la crioterapia, ya que esta presentó aunque con poca diferencia menor número de impacto reproductivo.

En lo que respecta a la recidiva de enfermedad se recomienda fomentar en las pacientes la importancia de tener un seguimiento clínico de manera regular, para evitar complicaciones y lograr la resolución al 100%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Dado que este estudio se realizó de manera retrospectiva mediante la captación de datos en archivo, no hubo necesidad de requerir de la autorización de pacientes para su estudio, además que a nuestra institución no ocasionara costo alguno.

Los antecedentes históricos se remontan 1947, al Código de Nuremberg, el primer Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente a la ética de la investigación, orientada a impedir toda repetición, por parte de los médicos y los investigadores en general, de violaciones a los derechos y al bienestar de las personas.

El Código de Nuremberg es el documento básico de la ética médica de nuestra época, con un decálogo de reglas que deben cumplirse para experimentar en seres humanos y que pueden agruparse bajo tres conceptos fundamentales:

- El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario y debe conservar su libertad y poder de auto conservación permanentemente.
- El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.
- El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

Al año siguiente de Nuremberg, en Ginebra se estableció la Promesa del Médico, como una versión moderna del juramento hipocrático, incluyendo "el máximo de respeto por la vida humana" entre sus acápites principales.

REFERENCIAS

1. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-333-09 CENETEC. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Cervicouterino. México: Secretaría de Salud, 2010.
2. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349:g6192: 10.1136/bmj.g6192 (Published 28 October 2014).
3. UPTODATE. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. Author Jason D Wright, MD. Section Editor Barbara Goff, MD Deputy Editor Sandy J Falk, MD, FACOG. Literature review current through: Mar 2015. | This topic last updated: May 06, 2014.
5. Reproductive Impact of Cervical Conization. Annick Pina & Stéphanie Lavallée & Cathy Ndiaye & Marie-Hélène Mayrand. *Curr Obstet Gynecol Rep* (2013) 2:94–101.
6. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-0088-08 CENETEC. Diagnóstico y Tratamiento del Aborto Espontáneo y Manejo Inicial del Aborto Recurrente: Secretaría de Salud, 2009.
7. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskeva E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet Publishing Group*. 2011
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Test Results and Cervical Cancer Precursors. Practice Bulletin Number 99, December 2013.
9. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-063-08 CENETEC. Diagnóstico y Manejo del Parto Pretérmino: Secretaría de Salud, 2009.
10. Risk of Cesarean Delivery After Loop Electrosurgical Excision Procedure. NIH Public Access. *Obstet Gynecol*. 2013 January; 121(1): 39–45.
11. UPTODATE. Cervical intraepithelial neoplasia: Treatment and follow-up. Author Jason D Wright, MD. This topic last updated: Aug 06, 2014. Literature review current through: Apr 2015.
12. UPTODATE. Cervical intraepithelial neoplasia: Ablative therapies. Author Nicholas P Taylor. This topic last updated: Aug 18, 2013.. Literature review current through: Apr 2015
13. UPTODATE. Cervical intraepithelial neoplasia: Procedures for cervical conization. Author Mitchel S Hoffman. This topic last updated: Oct 15, 2013. Literature review current through: Apr 2015.