



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS CON
PERSISTENCIA DE LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL CERVICAL
POSTERIOR A MANEJO CON CONO CERVICAL EN PACIENTES QUE
SE ATIENDEN EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL
GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA RAQUEL VIEYRA CORTÉS

ASESOR CLÍNICO:

DRA. MARÍA GUADALUPE GONZÁLEZ GONZÁLEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

M.S.P. CONNE LIZBETH GONZÁLEZ GARCÍA

Morelia Michoacán a 14 de septiembre de 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. ROMAN ARMANDO LUNA ESCALANTE
DIRECTOR

DR. OMAR SALMERÓN COBARRUVIAS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ GONZÁLEZ MACEDO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

JOSE INÉS GONZÁLEZ TAPIA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DRA. MARÍA GUADALUPE GONZÁLEZ GONZÁLEZ
ASESOR CLÍNICO

M.S.P. CONNE LIZBETH GONZÁLEZ GARCÍA
ASESOR METODOLÓGICO

DRA. RAQUEL VIEYRA CORTÉS
SUSTENTANTE



Gobierno del Estado
de Michoacán de Ocampo

Dependencia SECRETARÍA DE SALUD

Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA

Oficina COMITÉS DE ETICA EN INVESTIGACIÓN Y DE INVEST.

No. de oficio 5009/2022/100

Expediente

Asunto:

**APROBACIÓN DE RESULTADO FINALES DE
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

"2022, AÑO DE RICARDO FLORES MAGÓN"

Morelia, Michoacán, 26 de julio del 2022.

C. DRA. RAQUEL VIEYRA CORTÉS
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
INVESTIGADORA PRINCIPAL
P R E S E N T E.


Por este conducto le informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de Registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 con fecha de expedición diciembre 13 del 2019 y el Comité de Investigación con número de Registro Conbioética-17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva", y de acuerdo a la Ley de Salud, el Reglamento de Investigación y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano, revisaron el informe técnico descriptivo final de su protocolo de investigación número 615/02/22 titulado:

**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS CON PERSISTENCIA DE LESIÓN ESCAMOSA
INTRAEPITELIAL CERVICAL POSTERIOR A MANEJO CON CONO CERVICAL EN PACIENTES QUE SE ATIENDEN
EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"**

Otorgando su aceptación para su difusión y/o publicación de resultados ya que cumple con todos los criterios éticos y metodológicos.

Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración.

ATENTAMENTE


DRA. CLAUDIA AGUSTINA RAMOS OLMOS
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
**COMITE DE ETICA EN
INVESTIGACION**
C.c.p. Dr. Omar Salmerón Govea Rojas.- Subdirector de Enseñanza e Investigación
C.c.p. minutarlo.
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN
CARO JFCB/Sev


DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
COMITE DE INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

Al contestar este oficio, citarse los datos contenidos en el cuadro del ángulo superior derecho.

"El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del Área Administrativa que lo genera, en apego a sus atribuciones"

Con todo mi amor para mis padres, porque han sido los pilares en mi formación personal, me han apoyado en cada etapa de mi carrera profesional, y gracias a ellos he llegado hasta aquí.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a Dios por cada una de las bendiciones que me ha dado. A mi madre María de la Paz Cortés Rangel porque día a día su bendición me acompaña a donde quiera que voy; gracias a ella y a todos sus sacrificios, todo su trabajo, y todo su amor logre llegar ser la persona y profesionista que soy el día de hoy.

A mi padre Fidel Vieyra Cortés porque su gran ejemplo de vida, y trabajo ha sido mi guía en cada etapa de mi vida; porque a pesar de las adversidades nunca nos faltó nada, y siempre se mostró con gran fortaleza.

A mi hermano, Fidel Vieyra Cortés tanto mi cómplice, como mi verdugo, para el cual he sido maestra y alumna, siempre presente para apoyarme en las buenas y en las malas.

Y a ti J. Jesús Vieyra Vieyra mi ángel guardián, mi tranquilidad, mi tesoro, que desde el cielo compartes esta felicidad con nosotros.

A Christopher Adán Pérez de la O, el amor de mi vida, mi pareja, mi compañero, por no dejarme desistir, y obligarme a levantar aun en los peores días, para que lograra mi sueño, y porque a pesar de todas las adversidades ha permanecido firme en lograr nuestra meta juntos.

Y para mi hijo Adán Pérez Vieyra porque desde que existe en mi vida, se volvió la razón de ser, mi fuente de poder, mi vida entera, mi motivo.

Realmente palabras faltan para agradecer eternamente lo que me han dado, no queda más que decirles ¡gracias familia!

También quiero agradecer a mis asesores de tesis a la Dra. María Guadalupe González y a la Dra. Conne González por guiarme en este proceso de titulación y ayudarme en la investigación y elaboración de este trabajo con el que concluyo una etapa muy importante de mi vida.

Agradezco infinitamente al gran "Hospital General Dr. Miguel Silva" por abrirme sus puertas; y a cada uno de mis maestros adscritos al servicio, que me guiaron en el camino profesional, compartieron sus conocimientos y experiencias, los llevare siempre en mi corazón.

Por último y no menos importante a mis compañeros residentes, sobre todo a los ya egresados que se comprometieron en mi formación y aprendizaje para crear en mí una profesionista competente en el área de Ginecología y Obstetricia.

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS CON PERSISTENCIA DE LESIÓN ESCAMOSA INTRAEPITELIAL CERVICAL POSTERIOR A MANEJO CON CONO CERVICAL EN PACIENTES QUE SE ATIENDEN EN LA CLÍNICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

Introducción: De acuerdo con la historia natural del cáncer cervicouterino se ha mostrado que está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio cervical. Estas lesiones, consideradas como pre invasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical o lesiones escamosas intraepiteliales de acuerdo con el sistema Bethesda. Se recomienda que las mujeres con un diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial cervical 2 y 3 reciban tratamiento ablativo o escisional para eliminar la neoplasia intraepitelial cervical y la infección por virus del papiloma humano asociada. Sin embargo, una proporción de casos de neoplasia intraepitelial 2 y 3 permanecen infectados con virus de papiloma humano de alto riesgo incluso después del tratamiento.

Objetivo: Identificar las características clínicas y factores asociados con persistencia de lesión escamosa intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Material y métodos: Se trató de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal y analítico. Se evaluaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial cervical que recibieron manejo con cono cervical en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de enero de 2021 a diciembre de 2021.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se trabajaron en hoja de datos de Excel para su posterior análisis en el paquete estadístico SPSS versión 22. Las variables

categorías nominales se analizaron a través de tablas de frecuencia y porcentajes, las numéricas con media, mediana y desviación estándar.

Resultados: Las pacientes que presentaron persistencia de lesión intraepitelial posterior al cono cervical presentaron una media de edad de 37 años, con un inicio de vida sexual con mayor registro de los 16 a 20 años, tenían en un 42% solamente una pareja sexual, 35.7% de 2 a 5 parejas, y sólo un 21.4% más de 5 parejas, el 50% tenía antecedente de uso de anticoncepción hormonal oral, 71.4% tenía anteceden de tabaquismo, además se encontró que el 35.7% de las pacientes tenían reporte de virus de papiloma humano con Pool de Alto Riesgo y el resultado histopatológico del cono tuvo un predominio de lesión intraepitelial de alto riesgo. Se presentó una persistencia de lesión intraepitelial post cono de 73.6%, y en estos el tipo de lesión que predominó en el 100% fue lesión intraepitelial de bajo grado a pesar de que antes del tratamiento 28.5% de las mismas presentaban lesión de alto grado.

Conclusión: Las persistencia o remisión pueden depender de muchos factores propios de huésped, del ambiente, y del agente infeccioso mismos que se analizaron en este trabajo, además del procedimiento quirúrgico. En este trabajo se demostró que la persistencia se ve afectada por factores del huésped como el tabaquismo, que es un factor de riesgo modificable; y que el cono con asa diatérmica es un procedimiento eficaz en pacientes con lesiones precancerosas, debido a una tasa de remisión de 73.6% comparable a la bibliografía universal

Palabras clave: Cáncer cervicouterino, virus de papiloma humano, lesión intraepitelial cervical, lesión intraepitelial cervical de bajo grado, lesión intraepitelial de alto grado, cono con asa diatérmica.

ABREVIATURAS

ADN	Acido Desoxirribonucleico
AO	Anticonceptivos Orales
ASCCP	Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical
CaCU	Cáncer Cervicouterino
CBL	Citología Base Liquida
CH	Captura de Híbridos
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
ITS	Infecciones de transmisión sexual
LEI	Lesión Intraepitelial
LEI- BG	Lesión Intraepitelial de Bajo Grado
LEI-AG	Lesión Intraepitelial de Alto Grado
LLETZ	Escisión de Asa Grande de la Zona de Transformación
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
VPH	Virus de Papiloma Humano
VPH-AR	Virus de Papiloma Humano De Alto Riesgo
VPH-BR	Virus de Papiloma Humano de Bajo Riesgo
ZT	Zona de Transformación

RELACIÓN DE TABLAS

- Tabla 1** Comparación de las distintas clasificaciones de lesiones precursoras de neoplasia del cérvix. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMÁ. 2002;287(16):2114–9.
- Tabla 2** Subtipos de virus encontrados con Frecuencia y porcentaje en las pacientes estudiadas
- Tabla 3** Lesiones encontradas en los conos cervicales
- Tabla 4** Comorbilidades presentadas en las pacientes estudiadas.

RELACIÓN DE FIGURAS

- Figura 1** Frecuencia por edad de las pacientes analizadas en este estudio.
- Figura 2** Inicio de vida sexual activa por rango de edades.
- Figura 3** Relación de porcentaje con el número de parejas sexuales.
- Figura 4** Porcentaje de pacientes con antecedente de ingesta de anticonceptivos.
- Figura 5** Frecuencia de pacientes con antecedente positivo a Tabaquismo.
- Figura 6** Antecedente heredofamiliar de Cáncer cervicouterino.
- Figura 7** Porcentaje de pacientes con persistencia de lesión intraepitelial cervical

RELACIÓN DE ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

Índice	
Resumen	7
Abreviaturas.....	9
Relación de tablas	10
Relación de figuras	11
Relación de anexos	12
Marco teórico	13
Historia natural del cáncer cervicouterino.....	14
Factores de riesgo.....	15
Virus de papiloma humano	16
Lesiones intraepiteliales	18
Prevención primaria.....	19
Diagnóstico.....	22
Tratamiento	23
Escisión de asa grande de la zona de transformación (LLETZ)	24
Infección persistente.....	25
Planteamiento del problema	26
Pregunta de investigación.....	28
Justificación	29
Objetivos	31
Hipótesis	32
Material y métodos.....	33
Variables del estudio.....	35
Fuente, métodos, recolección de información y plan de procesamiento.....	37
Aspectos éticos.....	38
Resultados	39
Discusión	45
Conclusion	47
Recomendaciones	48
Referencias bibliograficas.....	49
Anexos.....	53

MARCO TEÓRICO

El CaCU es el segundo cáncer más frecuente de distribución mundial que se presenta en la población femenina, de los cuales aproximadamente el 86 % se presenta en los países en desarrollo. En América Latina el CaCU es el segundo cáncer más común en mujeres¹. El CaCU ocupa el segundo lugar en frecuencia de morbilidad por neoplasias malignas en la mujer, después del cáncer de mama (27.2 x 100 mil mujeres).²

Las muertes por CaCU ocupan el tercer lugar de la mortalidad por cáncer en la mujer en el mundo. Las tasas de mortalidad son coincidentes con la incidencia reportada para países en el área de las Américas.²

Historia natural del cáncer cervicouterino

De acuerdo con la historia natural de CaCU se ha mostrado que está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical. Estas lesiones, consideradas como pre invasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intra epiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda. Desde el punto de vista histológico la clasificación de LEI depende del grado de lesión celular dentro del epitelio y esta clasificación está diseñada para estandarizar el sistema de reporte para la prueba de Papanicolaou.³

En estudios prospectivos se ha reportado que las LEI de bajo grado (LEI-BG) pueden llegar a presentar tasas de regresión espontánea sin tratamiento en más del 60 % de los casos en una mediana de seguimiento de 12 a 18 meses. Y también pueden llegar a alcanzar tasas de 91% a los tres años de seguimiento. Mientras que el riesgo de desarrollar LEI-AG o NIC3 en las mujeres incluidas en estas cohortes fue de 3 a 5 %. Por otro lado, en un reporte de meta-análisis de la historia natural del CaCU, realizado con un total de casi 28 mil pacientes, la tasa de

progresión reportada en quienes fueron detectadas con LEI-AG a un cáncer invasor posterior a un seguimiento de dos años fue de 1.44 %.⁴

Algunos autores afirman que transcurren alrededor de diez años en promedio a partir de detectarse alteraciones de bajo grado para que se llegue a presentar un cáncer invasor in situ.⁵

Factores de riesgo

La gran cantidad de estudios epidemiológicos, moleculares y experimentales realizados en la búsqueda de asociaciones causales ha demostrado que el VPH es el principal agente etiológico del CaCu.⁶

Existe relación entre la LEI-AG, número de parejas, edad de inicio de vida sexual activa, que están relacionados con la exposición, susceptibilidad y genotipo de Virus de Papiloma Humano (VPH). En cuanto a los factores socioeconómicos existen datos controvertidos, sin generalizar que el estado socioeconómico alto o alto nivel educativo se relacionen con la falta para realizarse las pruebas de tamizaje, pero se requiere fomento a la salud sexual y la mayoría de factores de riesgo son modificables y la implementación de programas de salud pública mejoran la salud poblacional, a través de implementar programas de salud sexual difiriendo el inicio de vida sexual activa, sexo seguro con uso de condón, y lograr mayor cobertura del tamizaje y prevención del CaCu.⁷

Entre las mujeres usuarias de anticonceptivos orales (AO), el riesgo de CaCu aumenta con el incremento en la duración del uso. El riesgo disminuye al mismo nivel de las no usuarias después de 10 años de suspender el uso.⁸

El uso prolongado de AO aumentar el riesgo de CaCu 4 veces en mujeres con infección de VPH, sin incrementar el riesgo de CaCu en mujeres con tamizaje adecuado y las mujeres diagnosticadas con VPH que usaron AO no tenían un riesgo mayor de CaCu que las mujeres que no los usaron. Los estudios revisados

sobre CaCu y AO con relación a las neoplasias del cuello del útero sugieren que las hormonas exógenas juegan un papel importante al cambiar el ambiente del cuello uterino que provoquen las lesiones neoplásicas asociadas.⁸

Se sabe que las mujeres usuarias de hormonas sexuales esteroideas tienen un efecto interactivo dependiente de un polimorfismo de la haptoglobina, una proteína que actúa en la modulación de la respuesta inmune local en epitelios. Se observó que en las portadoras del alelo 1 de la haptoglobina y usuarias de hormonales esteroideos el RR aumentó seis veces en relación con las no portadoras y las no usuarias.⁹

El tabaquismo, que es otro agente no infeccioso sino químico, es uno de los factores que se ha estudiado de manera importante en la asociación con el CaCU. Altas concentraciones de los constituyentes del tabaco en el moco cervical y las concentraciones séricas han mostrado una evidencia biológica en el desarrollo del CaCU. Se ha observado que la fracción del DNA en fase-S (como una medida de proliferación) estuvo correlacionada con la cantidad de cigarrillos fumados y el nivel sérico de progesterona.¹⁰

En otro estudio realizado en mujeres mexicanas se observó una asociación entre un polimorfismo del CYP1A1 (MSPI) con el CaCU, lo cual potenció el efecto tres veces más en mujeres fumadoras cuando se encontraba presente el genotipo C/C, en comparación con mujeres no fumadoras y sin este genotipo. Las enzimas derivadas del CYP1A1 juegan un papel significativo en la detoxificación de los hidrocarburos aromáticos y las aminas aromáticas presentes en el cigarro.¹¹

Virus de papiloma humano

La infección genital por VPH es considerada como una de las infecciones más frecuentes de transmisión sexual (ITS) en la población mundial, presente sobre todo en mujeres jóvenes, aunque también están ampliamente difundidas entre adultos que han sido sexualmente activos.¹²

El virus del papiloma humano (VPH) ha sido identificado como la causa de aproximadamente el 5% de todos los cánceres en todo el mundo. La infección por VPH también se asocia con otras lesiones cutáneas y mucosas, como verrugas y papilomas benignos. La mayoría de las infecciones por VPH no causan síntomas ni enfermedad y desaparecen en 12 a 24 meses post infección. Solo una pequeña fracción de aquellas infecciones que persisten o progresan a una lesión preneoplásica resultan en cáncer. ***Cada etapa y comportamiento de la infección puede verse influenciado por factores ambientales, del huésped y virales.***¹³

Los tipos de VPH que se encuentran con mayor frecuencia en lesiones precursoras y malignas de CaCU son los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68, por lo que se ha considerado que su presencia es de alto riesgo para el desarrollo de cáncer invasor. A nivel mundial el VPH 16 es el genotipo más frecuentemente encontrado en el cáncer cervical (50 %; 45-64 %), seguido del VPH 18 (14 %; 6-23.4 %), el VPH 45 (8 %; 3-13.8 %) y el VPH 31 (4.5 %; 1-7-2 %), con variaciones determinadas por diferentes áreas geográficas.¹²

El ciclo de vida del VPH comienza con la infección de la capa basal a través de microtraumatismos que comprometen la barrera epitelial. El genoma del VPH se mantiene con un bajo número de copias en las células basales del huésped infectado. Tras la diferenciación de las células epiteliales, el virus se replica a un alto número de copias y expresa los genes de la cápside (L1 y L2), lo que da como resultado la producción de nuevos viriones de progenie que se liberan de la superficie epitelial.¹³

Para la persistencia, el VPH necesita infectar las células basales que muestran características similares a las de las células madre que aún pueden proliferar. Las zonas de transición epiteliales, como el endo-ectocérvix y las uniones anorrectales, son regiones más susceptibles a la carcinogénesis por tipos de VPH de alto riesgo¹⁴. La persistencia no se mide de manera homogénea, ha sido definido como aquellas infecciones que duran más que la mediana de duración, pero este

concepto es relevante para los estudios de historia natural. Otros definen la persistencia como aquellos que tienen dos pruebas de ADN de VPH positivas consecutivas con un intervalo de tiempo indeterminado.¹³

Lesiones intraepiteliales

Las enfermedades preinvasivas del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a carcinoma invasor. Se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, a lo largo de la historia han existido diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio tal como se muestra en la tabla 1.¹⁴

Tabla 1. Comparación de las distintas clasificaciones de lesiones precursoras de neoplasia del cérvix.

PAPANICOLAOU (1954)	CLASE I	CLASE II	CLASE II	CLASE II	CLASE IV	CLASE V
OMS (1968)	NORMAL	INFLAMACION	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODEREDA	DISPLASIA GRAVE	CANCER IN SITU
RICHARD (1978)	NORMAL	INFLAMACION	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CANCER INVASOR
BETHESDA (2001)	NEGATIVO A MALIGNIDAD	CAMBIOS REACTIVOS (ASCUS, ASCH Y CGA)	ASCUS ASCH CGA	LESION ESCAMOSA INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO	LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO	

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287(16):2114–9.

La replicación del virus en las células en diferenciación provoca cambios celulares predominantemente en el tercio inferior del epitelio caracterizados por atipia coilocítica, agrandamiento nuclear, hipercromasia y aclaramiento citoplasmático perinuclear. Dichos cambios se conocen como neoplasia intraepitelial cervical 1 (NIC 1) o intraepiteliales escamosas de bajo grado (LEI BG). Aproximadamente lesiones el 90% de las infecciones por VPH desaparecen en dos años debido a la inmunidad natural junto con los cambios de NIC 1.¹⁵

La persistencia de la infección por VPH oncogénico en el epitelio cervical en una pequeña proporción de mujeres infectadas provoca la inactivación de los genes supresores de tumores (p53 y pRB) por las onco proteínas virales E6 y E7, lo que conduce a la interferencia de los controles normales del ciclo celular. La replicación de células sin los mecanismos naturales de control da lugar a las condiciones neoplásicas. Los cambios celulares e histológicos de las lesiones cervicales precancerosas se describen convencionalmente por el sistema de Bethesda en tres etapas, según el grado de anomalía celular y la extensión de la afectación epitelial.¹⁵

El potencial de progresión de los diferentes grados de LIE a grados más altos y a cánceres invasivos ha sido estimado por diferentes estudios de seguimiento. En un análisis conjunto de tales estudios, Ostor et al observaron que el 60% de las lesiones NIC 1 retrocederían, el 11% progresarían a carcinoma in situ (afectación epitelial de espesor total, sin invasión) y solo el 1% progresaría a cáncer invasivo. En el análisis combinado, se observó una regresión del 40 % de NIC 2 y el 33 % de NIC 3 y se estimó que el 5 % y el 12 % de las lesiones CIN 2 y CIN 3 progresaron a cánceres invasivos, respectivamente.¹⁵

Prevención primaria

La prueba de Papanicolaou fue la prueba de detección cervical original. En cuatro ensayos controlados aleatorios europeos, la detección basada en el VPH proporcionó una mayor protección contra los cánceres de cuello uterino (la detección basada en el VPH fue más eficaz para detectar pre cánceres de cuello uterino) en comparación con la citología.¹⁶

La prueba de Papanicolaou. Después de la visualización del cuello uterino con el uso de un espéculo, la muestra se obtiene con un dispositivo de muestreo, generalmente una espátula o un cepillo, que se gira sobre el cuello uterino. El material recolectado se aplica a un portaobjetos de vidrio (para citología

convencional) o el dispositivo de muestreo se enjuaga o se deja en una solución conservante (para citología de base líquida [CBL]).¹⁷

Los citólogos que leen las pruebas de Papanicolaou suelen seguir el sistema de clasificación de Bethesda para informar los diagnósticos citológicos del cuello uterino (Solomon 2002)¹⁷. Las mujeres con una prueba de Papanicolaou anormal deben derivarse para una investigación adicional, que incluye la repetición de la citología, la clasificación del VPH o la colposcopia.¹⁷

Prueba de VPH. Teniendo en cuenta que el VPH no se puede cultivar en cultivos celulares convencionales y que los ensayos serológicos tienen una sensibilidad limitada (Dilner 1999), el diagnóstico de la infección por VPH requiere la detección de su genoma en muestras celulares recolectadas del sitio bajo investigación. En el caso del cuello uterino, la prueba se realiza mediante la recolección de células cervicales exfoliadas, similar a la prueba de Papanicolaou.¹⁷

Las principales técnicas representativas de cada categoría son el ensayo de captura híbridos (CH) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La CH posee una sonda B de que puede detectar la infección de cualquiera de los 13 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), pero no es posible tipificar por separado. El número de copias virales que deben estar presentes por muestra para obtener un resultado positivo es 5000.¹⁷

La PCR es una reacción química que da como resultado la síntesis de una gran cantidad de copias de ADN del VPH diana. Permite realizar pruebas en muestras de células escasas, pequeñas cantidades de ADN o pocas copias virales y consta de dos pasos principales. El primer paso es la amplificación del ADN. Esto se realiza con un proceso de termo ciclado (calentamiento y enfriamiento) y el uso de cebadores de oligonucleótidos. El segundo paso del proceso de PCR es la detección y el análisis de los productos de PCR. La secuencia de ADN amplificada puede detectarse mediante electroforesis en gel de agarosa. Sin embargo, es posible realizar un análisis específico del tipo y esto se puede lograr mediante una

variedad de métodos, como el polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción, la transferencia de Southern, la hibridación en placa de micro titulación, el análisis de secuencia directa y la hibridación inversa.¹⁷

En un estudio de base de datos de Cochrane se demostró que la sensibilidad de citología convencional varió del 43 % al 96 % para el resultado CIN 2 y del 39 % al 85 % para el resultado CIN 3. La especificidad varió del 86 % al 98 % para CIN 2 y del 85 % al 98 % para CIN 3. Para la CH a sensibilidad de las pruebas varió del 61 % al 100 % y del 81 % al 100 %. Y las especificidades variaron del 64 % al 95 % y 69 % a 95 % para la detección de CIN 2+ y NIC 3+, respectivamente. Para la PCR las sensibilidades de las pruebas variaron del 75 % al 100 % y del 88 % al 100 %, las especificidades del 85 % al 97 % y del 79 % al 94 % para la detección de CIN 2+ y CIN 3+, respectivamente.¹⁷

De acuerdo con la norma oficial mexicana (NOM 014 SSA2 2004). Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control, vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino, la citología se debe acompañar de pruebas complementarias como la captura de híbridos en pacientes de 25 a 64 años de edad o a toda la que quiera independientemente de la edad y si presenta 2 citologías negativas consecutivas, se realizará cada 3 años y si presenta una lesión intraepitelial o cáncer, se realizaran estudios confirmatorios mediante colposcopia y toma de biopsia.¹⁸

Actualmente, los procedimientos de evaluación para la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se limitan a colposcopia, biopsia, conización del cuello uterino, cistoscopia y proctosigmoidoscopia.¹⁹

La mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino se pueden prevenir mediante la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH), las pruebas de detección de rutina y el tratamiento de las lesiones precancerosas. Sin embargo, debido a protocolos de detección inadecuados en muchas regiones del mundo, el cáncer de

cuello uterino sigue siendo el cuarto cáncer más común en las mujeres a nivel mundial. ¹⁹

Existe evidencia de certeza alta de que las vacunas contra el VPH protegen contra el pre cáncer de cuello uterino en niñas adolescentes y mujeres jóvenes de 15 a 26 años. El efecto es mayor para las lesiones asociadas con el VPH 16/18 que para las lesiones independientemente del tipo de VPH. El efecto es mayor en aquellas que son negativas para VPH-AR o VPH16/18 DNA en el momento de la inscripción que en aquellas no seleccionadas para el estado de DNA de HPV. Hay evidencia de certeza moderada de que las vacunas contra el VPH reducen la NIC2+ en mujeres mayores que son VPH16/18 negativas, pero no cuando no están seleccionadas por el estado del ADN del VPH. ²⁰

Diagnóstico

Se debe realizar colposcopia y biopsia en pacientes sintomáticas o mujeres con citología sugestiva de invasión sin lesiones visibles. Una biopsia de cono es obligatoria si se sospecha malignidad ya sea clínicamente o en la citología cervical pero no se confirma en la revisión histopatológica de las biopsias cervicales. El cono debe ser una escisión tipo III (profundidad > 1.5 cm) en una sola pieza. ¹⁹

La colposcopia se define como el uso de un instrumento específico, un colposcopio, para la visualización y evaluación en tiempo real del cuello uterino, específicamente la zona de transformación (ZT), para la detección de lesiones intraepiteliales escamosas y cáncer invasivo. La aplicación de ácido acético al 3% al 5% y solución de yodo de Lugol se utiliza para identificar posibles lesiones. Los cambios se evalúan visualmente mediante colposcopia y ayudan a dirigir la colocación de la biopsia. Los cambios visuales incluyen la respuesta al ácido acético (aceto blanqueamiento), las características de los bordes de la lesión, los contornos de la superficie, el tamaño de la lesión, los patrones vasculares y el grado de captación de yodo. ²¹

La colposcopia debe verse como una herramienta de evaluación de riesgos que dirige el manejo posterior con biopsias, tratamiento u observación. Cuando una(s) lesión(es) está(n) presente(s), se toman biopsias dirigidas por colposcopia de 2 a 4 sitios para establecer un diagnóstico histopatológico de la enfermedad o evaluar una posible terapia. Para las mujeres de bajo riesgo con una impresión colposcópica normal, puede ser aceptable diferir las biopsias. En situaciones seleccionadas de alto riesgo, una colposcopia inicial puede ser seguida inmediatamente por una escisión con asa de toda la ZT, proporcionando tanto diagnóstico como tratamiento durante el mismo encuentro.²¹

Tratamiento

El tratamiento de la LIE requiere el tratamiento de toda la zona de transformación en lugar de solo la anomalía visible ya que toda la zona de transformación sufre un cambio clonal inducido por el VPH y corre el riesgo de desarrollar una neoplasia cervical en el futuro.¹⁶

Dado el potencial maligno de LIE-AG, existe consenso internacional de que estas lesiones deben ser tratadas tras el diagnóstico, excepto en el embarazo. Las lesiones LEI BG generalmente no requieren ningún tratamiento a menos que la lesión persista más de dos años, exista la sospecha de una enfermedad más avanzada que no se haya detectado o una progresión a un grado mayor en la citología, colposcopia o histopatología.¹⁶

La LIE se puede tratar mediante una técnica ablativa, en la que se destruye el epitelio hasta una profundidad de 6 a 7 mm mediante lesión por frío (crioterapia) o calor (termo coagulación o ablación térmica).

El método alternativo es la escisión de la zona de transformación mediante un electrodo de asa alimentado por una unidad electro quirúrgica (escisión electro quirúrgica con asa de la zona de transformación; LLETZ) o con un bisturí (conización con bisturí frío; CKC).¹⁶

Escisión de asa grande de la zona de transformación (LLETZ)

LLETZ, también conocido como procedimiento de escisión electro quirúrgica con asa (LEEP), es una técnica muy eficaz para tratar todos los grados de NIC independientemente del tamaño o la ubicación de la lesión.²²

La mayoría de los pacientes pueden tratarse con anestesia local como pacientes ambulatorios y el tejido extirpado puede enviarse para evaluación histopatológica. La longitud del cono cervical extirpado depende del tipo de zona de transformación. Para una zona de transformación de tipo I (completamente visible en el ectocérvix), un cono de 8 mm de largo es adecuado, mientras que un cono de 15 - 20 mm puede ser necesario para tratar una lesión en la zona de transformación de tipo III (no visible parcial o totalmente).²²

LLETZ tiene una tasa de curación superior al 90% para el tratamiento de lesiones NIC 2/NIC 3.²³ Se han informado complicaciones en el 7-10% de las mujeres tratadas y el 50-70% de estas complicaciones fueron hemorragias intra o postoperatorias, la mayoría de las cuales podrían controlarse fácilmente. Otras complicaciones son flujo vaginal purulento y dolor pélvico. El riesgo de incompetencia cervical depende de la profundidad del tejido del estroma extraído durante el procedimiento.²³

Los métodos de seguimiento pueden incluir cualquiera de las pruebas de detección o la colposcopia, según las instalaciones disponibles. La prueba de VPH de alto riesgo se usa comúnmente como una "prueba de curación" que puede distinguir entre mujeres con enfermedad residual y aquellas sin ella, ya que se ha encontrado que tiene una sensibilidad muy alta para detectar CIN 2/3 en el seguimiento (sensibilidad combinada de Prueba de VPH - 92%; sensibilidad de la citología 76%).²⁴

Infección persistente

La infección persistente por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH AR) se asocia fuerte y consistentemente con la adquisición de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grado 2/3 de alto grado y se considera esencial para la progresión del pre cáncer de cuello uterino a cáncer de cuello uterino invasivo. La Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) recomienda que las mujeres con un diagnóstico histológico de CIN 2-3 reciban tratamiento ablativo o escisional para eliminar la NIC y la infección por VPH asociada. Sin embargo, una proporción de casos de NIC 2-3 permanecen infectados con VPH-AR incluso después del tratamiento. La NIC recurrente puede deberse a un tratamiento inadecuado de las lesiones cervicales precancerosas (es decir fracaso del tratamiento), eliminación incompleta de las infecciones por VPH que da como resultado la persistencia de la infección por VPH-AR, la reinfección con un nuevo tipo de VPH-AR o la persistencia de otro tipo de VPH no asociado con la lesión cervical primaria. ²⁵

Para monitorear clínicamente a los pacientes después del tratamiento con NIC, las estrategias de seguimiento recomendadas por la ASCCP incluyen pruebas de VPH, citología y colposcopia, ya sea solas o en combinación, a intervalos de 3 meses o anuales. ²⁵

Hasta la fecha, no ha habido un resumen de la literatura que examine las estimaciones y definiciones de la persistencia del VPH después del tratamiento de la NIC. La mayoría de los estudios informaron la persistencia del VPH después del tratamiento en mujeres de 30 a 39 años (85 %), y pocos estudios informaron una edad media/mediana <30 (4 %) o ≥40 años (9 %). El estudio de Sarah R. Hoffman, en 2017 informa la persistencia mediana del VPH fue del 27 % a los 3 meses, del 21 % a los 6 meses, del 15 % a los 12 meses y del 10 % a los 24 meses después del tratamiento. ²⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa y prevé que la mortalidad por cáncer en el mundo aumentara hasta 11.5 millones en el año 2030. Ante este planteamiento la OMS ha hecho un llamado para realizar acciones necesarias con la finalidad de prevenir y detectar de manera temprana, curar y cuidar a los enfermos de cáncer. Por otro lado, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) menciona que el cáncer cérvico uterino se encuentra dentro de las principales causas de muerte en mujeres secundario a neoplasias malignas en América Latina y el Caribe.¹

En nuestro país el cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte en mujeres secundario a neoplasias malignas. Tan solo en el año 2012 se registraron 3,832 defunciones por esta entidad. Estos datos posicionan a México como el segundo país con la tasa más alta de mortalidad por este cáncer entre los países de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico.²

De acuerdo con la historia natural de CaCU se ha mostrado que está precedido por una serie de lesiones celulares dentro del epitelio endocervical. Estas lesiones, consideradas como pre invasoras, son denominadas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) o lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de acuerdo con el sistema Bethesda.³

Todos los casos con alteraciones citológicas en la prueba de Papanicolaou, así como las que son VPH positivos con citología complementaria positiva se refieren a las Clínicas de Colposcopia de acuerdo con las recomendaciones de la OMS y la OPS, para realizar estudios complementarios y toma de biopsia si fuera necesario.¹⁷

Se debe realizar colposcopia y biopsia en pacientes sintomáticas o mujeres con citología sugestiva de invasión sin lesiones visibles. La Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) recomienda que las mujeres con un

diagnóstico histológico de CIN 2-3 reciban tratamiento ablativo o escisional para eliminar la CIN y la infección por VPH asociada. La escisión de asa grande de la zona de transformación (LLETZ) tiene una tasa de curación superior al 90% para el tratamiento de lesiones CIN 2/CIN 3.¹⁶

Sin embargo, una proporción de casos de NIC 2-3 permanecen infectados con VPH-AR incluso después del tratamiento. La NIC recurrente puede deberse a un tratamiento inadecuado de las lesiones cervicales precancerosas, eliminación incompleta de las infecciones por VPH que da como resultado la persistencia de la infección por VPH-AR, la reinfección con un nuevo tipo de VPH-AR o la persistencia de otro tipo de VPH no asociado con la lesión cervical primaria.²⁵

Por lo cual nos hacemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y factores asociados con persistencia de lesión escamosa intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical en pacientes que se atendieron en la clínica de colposcopia?

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: El Hospital General Dr. Miguel Silva de Morelia Michoacán, es un centro de referencia en nuestro estado. El Número de Mujeres que se atienden anualmente con diagnóstico citológico de lesión escamosa intraepitelial de bajo o alto grado en la clínica de displasias es aproximadamente de 200 casos nuevos por año. Debido a la magnitud que muestra la lesión escamosa intraepitelial cervical y por consiguiente el cáncer cérvico uterino en nuestro país, se considera un problema de salud pública. Una vez diagnosticada una lesión intraepitelial cervical del alto grado en las clínicas de colposcopia se lleva a cabo manejo individualizado, el más común y de elección es el cono con asa diatérmica, con lo cual se logran tasa de curación hasta del 90%, el resto de paciente quedara con persistencia de la lesión debido a distintos factores.

Trascendencia: La neoplasia intraepitelial cervical es una lesión premaligna de cáncer cervicouterino, la detección tiene interés sobre todo porque el tratamiento de las lesiones precancerosas es simple, poco mórbido y conduce en la inmensa mayoría de los casos a la curación. Sin embargo, hasta la fecha, no ha habido un resumen de la literatura que examine las estimaciones y definiciones de la persistencia del VPH después del tratamiento de LIE. La lesión intraepitelial persistente a pesar de manejo adecuado representa por ende un mayor tiempo de seguimiento, aumento en costos por atención y a la paciente incertidumbre ya que se encuentra en riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino invasor.

Vulnerabilidad: Este estudio permitió evaluar la posibilidad de poder predecir de acuerdo a características clínicas, resultados de laboratorio y estudio histopatológico lo que esperamos. Y de tratarse de un factor modificable llevar a cabo acciones para prevención y control del problema.

Factibilidad y Viabilidad: Para llevar a cabo este estudio, se contó con los expedientes clínicos, los reportes citológicos e histopatológicos, así como el personal capacitado, no generó ningún gasto a la población en estudio.

Contribución: Al evaluar los factores asociados a persistencia de lesión intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical se detectaron distintos factores, a partir de los cuales se llevarán a cabo acciones con la finalidad de lograr un impacto positivo en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales cervicales para las pacientes atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital General Dr. Miguel Silva, sobre todo de aquellos que se consideren modificables. En conclusión, los resultados de esta investigación dieron elementos importantes al clínico, que permitirán establecer medidas de prevención, vigilancia, tratamiento y seguimiento.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar las características clínicas y factores asociados con persistencia de lesión escamosa intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical en pacientes que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Objetivos específicos:

Determinar los factores asociados con persistencia de lesión escamosa intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical en pacientes que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

Identificar porcentaje de pacientes con persistencia de lesión intraepitelial a pesar de manejo con cono cervical que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva".

Determinar el tipo de lesión intraepitelial cervical que predomina en persistencia posterior a manejo con cono cervical en pacientes que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

HIPÓTESIS

Al tratarse de un estudio descriptivo no aplica una hipótesis

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trató de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal y analítico.

Universo o población. Expedientes de pacientes con diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial cervical que recibieron manejo con cono cervical en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de enero de 2021 a diciembre de 2021.

Muestra. Muestreo no probabilístico, a conveniencia en el intervalo comprendido de enero de 2021 a diciembre de 2021. Se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial cervical que recibieron manejo con cono cervical en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de mayo de 2022 a julio de 2022.

Definición de las unidades de observación. Expedientes de pacientes con diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial cervical que recibieron manejo con cono cervical en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de enero de 2021 a diciembre de 2021

Definición del grupo control. No aplica

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial cervical por citología cervical o colposcopia que se les realizó biopsia y posteriormente les fue realizado un cono cervical, mismas que mantuvieron seguimiento en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de enero de 2021 a diciembre de 2021.

Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes que no mantuvieron seguimiento en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" tras realización de cono cervical

Criterios de eliminación:

No aplica

VARIABLES DEL ESTUDIO

Objetivo específico	Variable de estudio	de	Clasificación de variable	Unidades de medida	de
Identificar las características clínicas y factores asociados con persistencia de lesión escamosa intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical en pacientes que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva"	Edad		Cuantitativa discreta	Años	
	Edad de inicio de vida sexual activa		Cuantitativa Ordinal	a) Menor de 15 años b) De 16 a 20 años c) Mayor de 20 años	
	Número de parejas sexuales	de	Cuantitativa Politómica	a) 1 b) 2 a 5 c) Mayor a 5	
	Uso de hormonales orales	de	Cuantitativa dicotómica	a)1 b) 2 a 5	
	Tabaquismo		Cualitativa dicotómica	a) Si b) No	
	Antecedente familiar de CaCu	de	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No	
	Comorbilidades		Cualitativa politómica	a) Hipertensión Arterial sintética b) Diabetes c). Enfermedad pulmonar d) Enfermedad renal e) Enfermedad hepática f) Obesidad g) Sobrepeso h) Enfermedad inmunológica i) VIH	

	PCR para VPH	Cualitativa politómica	a) 16 b) 18 c) POOL AR d) 16+POOL AR e) 18 + POOL AR f) 16 y 18 g) Negativo h) No tiene
	Tipo de lesión en resultado de cono cervical	Cualitativa Dicotómica	a) LIE BG b) LIE AG
Identificar porcentaje de pacientes con persistencia de lesión intraepitelial a pesar de manejo con cono cervical que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva".	Persiste lesión	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No
	Remisión de lesión	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No
Determinar el tipo de lesión intraepitelial cervical que predomina en persistencia posterior a manejo con cono cervical en pacientes que se atendieron en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva"	Lesión de bajo grado	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No
	Lesión de alto grado	Cualitativa dicotómica	a) Si b) No

FUENTE, MÉTODOS, TÉCNICAS, RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN Y PLAN DE PROCESAMIENTO

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Se solicitaron los expedientes clínicos de las pacientes post operadas de cono cervical atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" en el periodo de enero de 2021 a diciembre de 2021

Se respetaron todos los criterios de inclusión y exclusión de todos los expedientes recabados de las pacientes manejadas con cono cervical atendidas en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva" de enero de 2021 a diciembre de 2021.

Plan de procesamiento y presentación de la información:

Se realizó estadística descriptiva reportándose promedio y desviación estándar para variables cuantitativas y porcentajes, y frecuencias para variables cualitativas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó de acuerdo con las buenas prácticas clínicas, según fue definido con la Conferencia Internacional sobre Armonización y de acuerdo con los principios Éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud. Conforme a dicho reglamento, esta investigación al ser retrospectiva y observacional se clasificó como: intervención sin riesgo "Sección de Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos (página 424, capítulo 1, artículo 17)" y se ajustó a los principios científicos y éticos establecidos en la Norma Oficial Mexicana para realizar estudios de investigación en Humanos.

En el presente protocolo no se realizó ningún procedimiento que atente contra la integridad física y/o moral de las personas que se involucrarán en él. El investigador principal que realizó este estudio, así como el asesor clínico es un personal calificado y capacitado con experiencia para realizar dicha tarea. La identificación de los pacientes se mantuvo salvaguardada en el principio de confidencialidad.

Se respetó cabalmente las encomiendas de la declaración Helsinki de 1964, revisado por última vez en el 2004, los principios contenidos en el Código Núremberg, y el Informe Belmont, y el Código de Reglamentos Federales de estados Unidos.

RESULTADOS

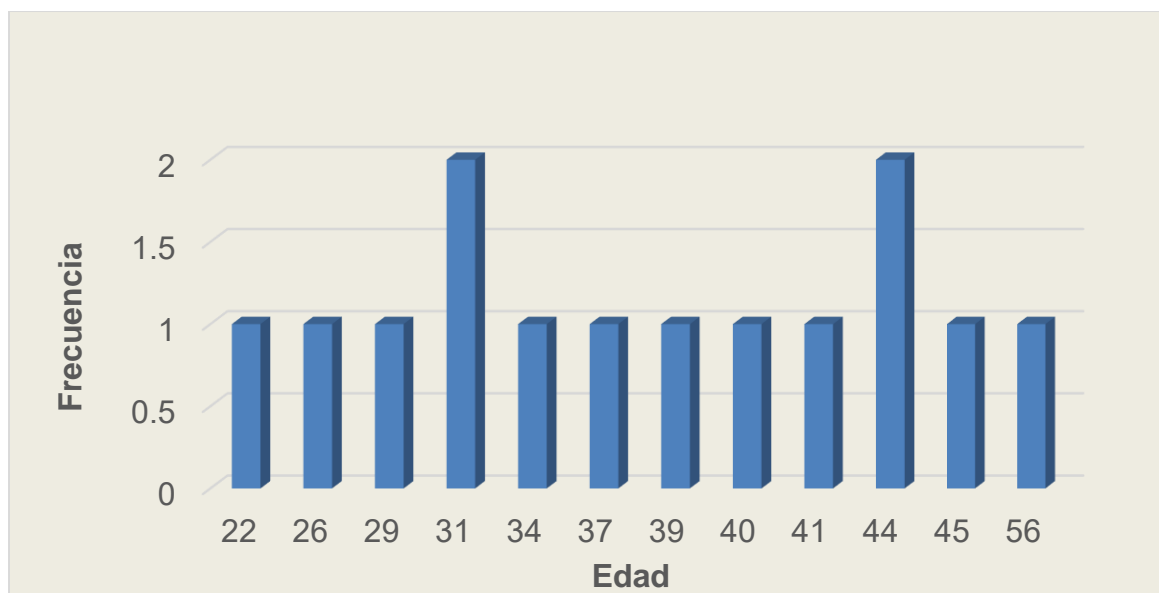
En la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva en el año 2021 se realizaron 64 escisiones con asa diatérmica (cono) de lesiones cervicales intraepiteliales, sin embargo, se excluyeron 11 pacientes por falta de seguimiento posterior a la realización del mismo y continuaron en seguimiento 53 pacientes.

Cabe resaltar que este estudio se desarrolló para evaluar las características que participan en la persistencia de lesiones por lo que la muestra se redujo de manera significativa a 14 pacientes en las cuales aún persistía lesión.

Las características clínicas y factores asociados en correlación con la persistencia de lesión escamosa intraepitelial, son los siguientes:

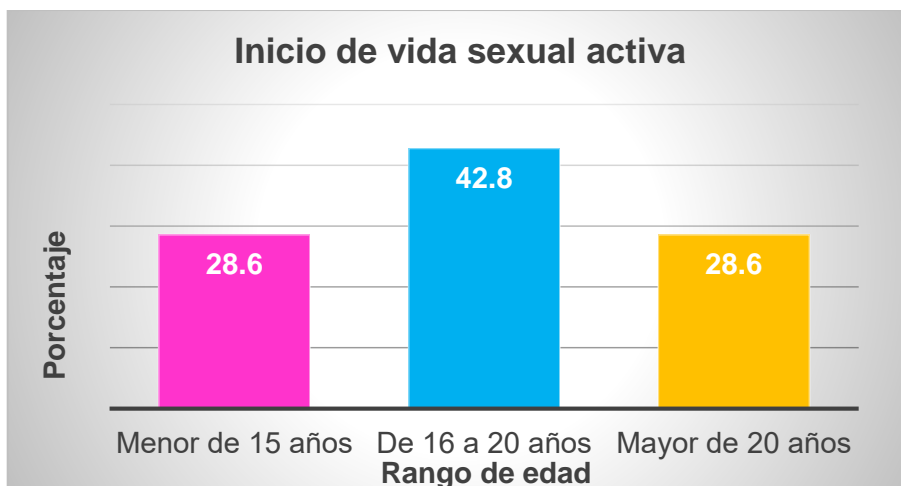
Como se observa en la **Figura 1**, se aprecia que la frecuencia por **edad** predominante de pacientes fue de 31 y 44 años de edad con una frecuencia de 2 pacientes. Con una edad máxima de 56 años y una mínima de 22 años, una media de 37 años, mediana de 38 y moda de 31 años respectivamente.

Figura 1. Frecuencia por edad de las pacientes analizadas en este estudio.



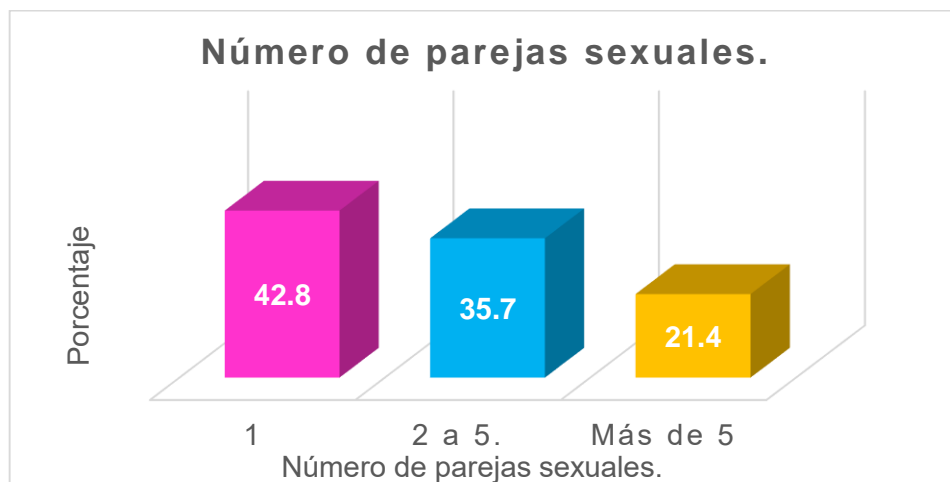
Respecto al inicio de vida sexual activa, el rango de edad en el que hubo mayor registro fue de los 16 a 20 años con un porcentaje de 42.8% (6 pacientes), seguido de mayores de 20 años con un porcentaje de 28.6% (4 pacientes) y menor de 15 años 28.6% (4 pacientes) respectivamente, y se muestra en la **Figura 2**.

Figura 2. Inicio de vida sexual activa por rango de edades.



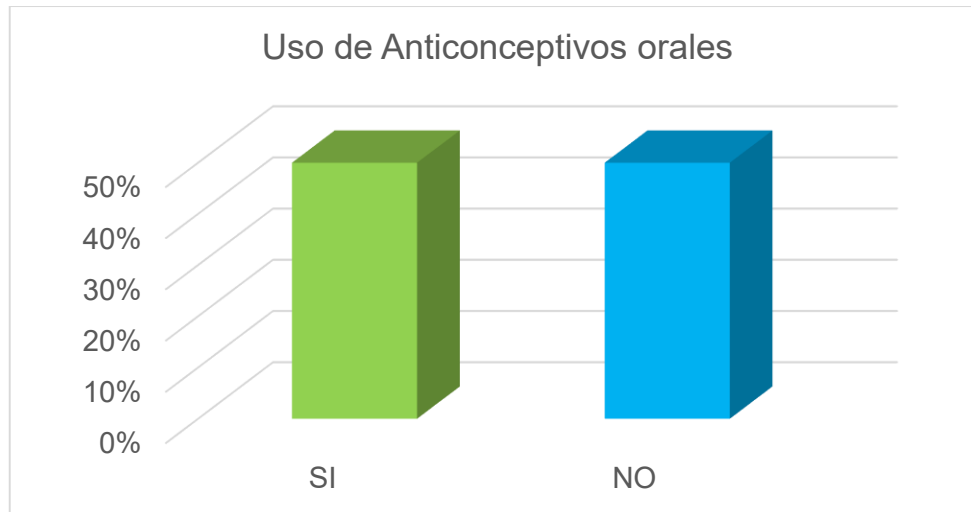
El Número de parejas sexuales fue otro factor sociodemográfico estudiado encontrando que 6 de ellas que representa el 42.8% contaban con antecedente de 1 sola pareja sexual, y 5 (35.7%) habían tenido de 2 a 5 parejas, y solo un 21.4 % más de 5 parejas. Media de 1.85, mediana de 2 y moda de 1, con una máxima de 4 y mínima de 1. DE (0.94) **Figura 3**.

Figura 3. Relación de porcentaje con el número de parejas sexuales.



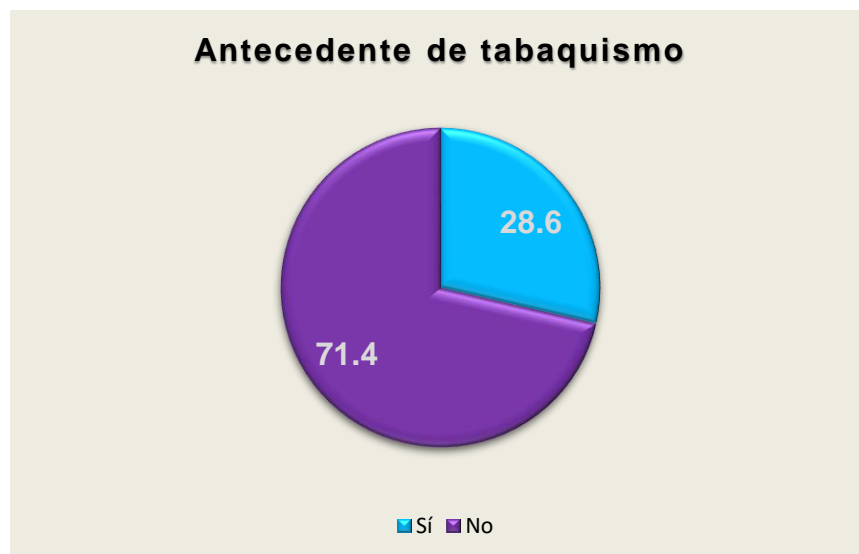
El uso de anticoncepción hormonal oral conformó como uno de los factores de riesgo asociados a Cáncer Cervicouterino, evaluando el antecedente se encontró que un 50% de las pacientes estudiadas presentaban positivo el antecedente de la ingesta de anticonceptivos hormonales, y un 50% quienes lo negaron. **Figura 4.**

Figura 4. Porcentaje de pacientes con antecedente de ingesta de anticonceptivos.



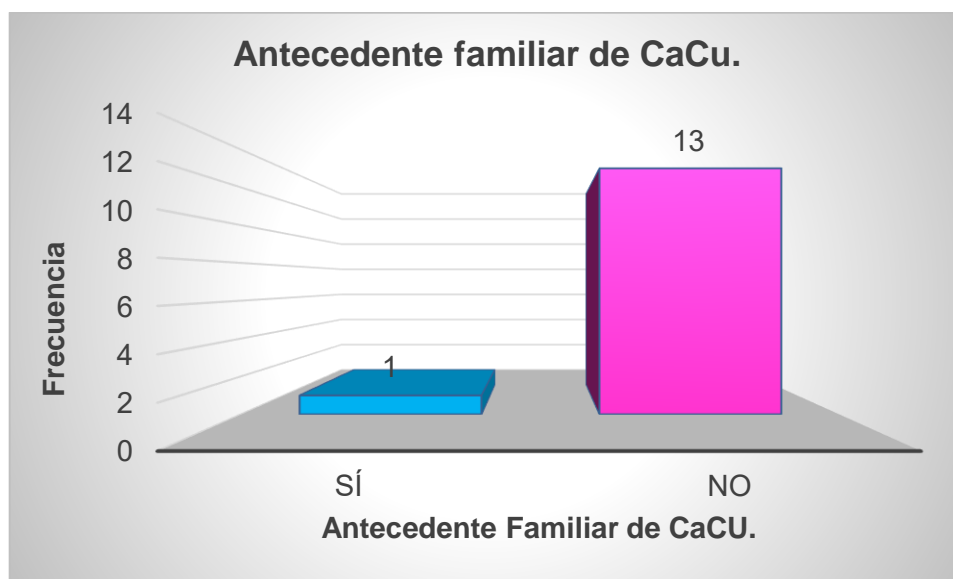
En cuanto al tabaquismo como antecedente se encontró que de 71.4% (10 pacientes) fue positivo, y un 28.6% (4 pacientes) negaron este antecedente, se plasma en la **Figura 5.**

Figura 5. Frecuencia de pacientes con antecedente positivo a Tabaquismo.



Otra de las variables a evaluar sobre las características sociodemográficas fue el antecedente heredofamiliar de Cáncer Cervicouterino encontrando una frecuencia de 13 pacientes con este antecedente negativo y sólo 1 afirmativo. **Figura 6.**

Figura 6. Antecedente heredofamiliar de Cáncer cervicouterino.



En cuanto a los tipos de virus de papiloma humano analizados en las pruebas se encontró que el POOL+ AR fue el hallazgo más común en las pacientes estudiadas con una frecuencia de 5 de 14 y un porcentaje de 35.7%. Sin embargo 6 pacientes por su edad no contaban con prueba representando el 42.9%, como se plasma en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Subtipos de virus encontrados con Frecuencia y porcentaje en las pacientes estudiadas

Subtipo de virus	Frecuencia	Porcentaje
16	1	7.1
18	1	7.1
POOL AR	5	35.7
16 + POOL	1	7.1
NO TIENE	6	42.9
Total	14	100

Además, se reportó que el grado de lesión durante el estudio histopatológico del cono cervical que tuvo un predominio de 10 pacientes fue Lesión Intraepitelial de Bajo grado (LIE-BG), seguida por la Lesión Intraepitelial de Alto grado (LIE-AG) con 4 pacientes, lo que se describe en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Lesiones encontradas en los conos cervicales.

Tipo de lesión	Frecuencia	Porcentaje
LIE-AG	4	28.5
LIE-BG	10	71.4
Total	14	100

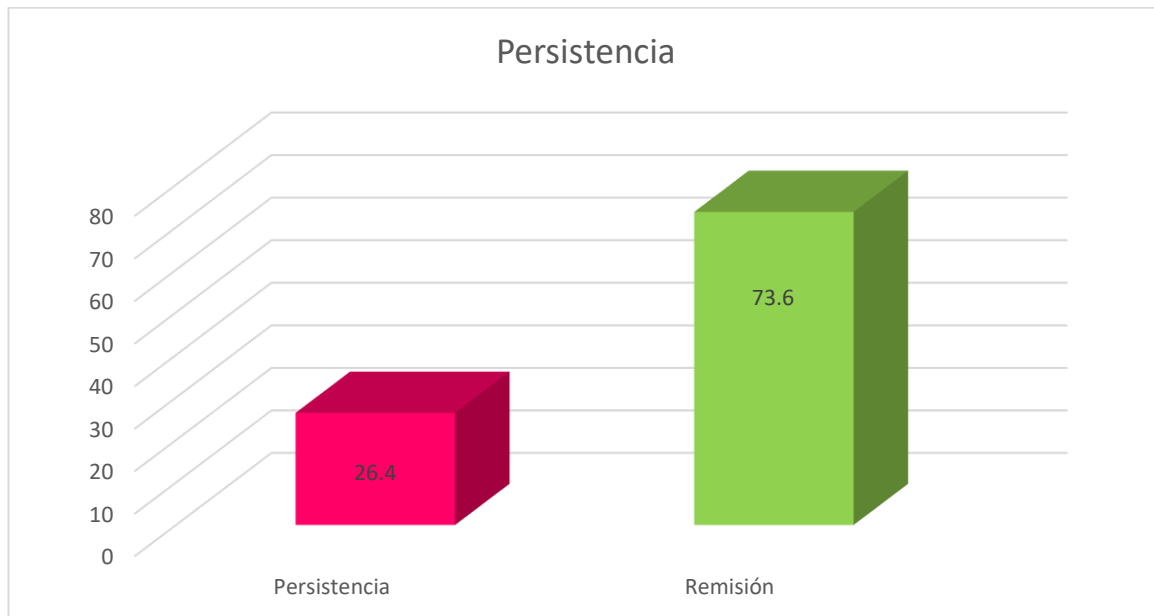
Las Comorbilidades que prevalecieron en las pacientes estudiadas fueron en orden ascendente la Artritis Reumatoide, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Hipertensión Arterial Sistémica, con frecuencia de 1 respectivamente, y 11 con sobrepeso. Esta información se encuentra en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Comorbilidades presentadas en las pacientes estudiadas.

COMORBILIDAD	Frecuencia	Porcentaje
Artritis Reumatoide	1	7.1
Hipertensión Arterial Sistémica	1	7.1
Sobrepeso	11	78.6
Virus de Inmunodeficiencia Humana	1	7.1
Total	14	100

En cuanto al objetivo secundario se evaluó persistencia de las lesiones encontrándose que sólo 14 pacientes de las 53 estudiados presentaron persistencia de las lesiones, y 39 no persistieron con lesiones **Figura 7**

Figura 7. Porcentaje de pacientes con persistencia de lesiones.



El tipo de lesión que se encontró en el 100% de las pacientes con persistencia fue lesión de bajo grado, a pesar de que antes del tratamiento 28.5% de las mismas presentaban lesión de alto grado.

DISCUSIÓN

La edad como factor de relacionado con la persistencia ha sido objeto de controversia desde que Costa et al 2003 encontró que las mujeres mayores de 35 años tenían un riesgo mayor de VPH después de cono cervical, y más recientemente Pirtea et al 2016, Zhu 2015 señalaron también a las mujeres mayores de 35 años. En esta investigación los resultados mostraron una mediana de edad en pacientes con persistencia de 36 años. Por otro lado, Park et al 2008 no encontró correlación entre la edad y la persistencia de la infección por VPH. (26,27,28,29)

Se encontró asociación en el 50% de las pacientes con uso de anticonceptivos hormonales y la persistencia de lesiones, lo cual discrepa con el trabajo de Dos Santos en 2016, que refiere no existe asociación, sin embargo, en ese mismo trabajo Dos Santos encontró que las pacientes con antecedente de tabaquismo tenían un mayor riesgo de tener lesiones persistentes en comparación con los que no fumaban lo cual se correlaciona con los hallazgos de esta investigación. (30)

En la bibliografía universal de 2015 a la fecha no se cuenta con artículos que hablen en específico sobre actualizaciones en los factores de riesgo como edad de inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, comorbilidades y antecedente heredofamiliar de cáncer cervicouterino.

El grado de lesión en el estudio histopatológico del cono con asa diatérmica no tuvo asociación en la persistencia, del mismo modo que el trabajo de Kyeong A So et al 2018. (31)

El tipo de virus de papiloma humano presente previamente y posterior al cono cervical ha sido ampliamente estudiado por diversos autores, de diferentes áreas geográficas por lo que encontramos gran discrepancia en 2006 Song et al reportó que los virus de papiloma humano de alto riesgo fueron efectivamente eliminadas por conización con márgenes negativos en la mayoría de los casos, y en 2007 Kreimer A et al reporta que infecciones por VPH de las cuales se consideran

cancerígenas, no persistieron ni reaparecieron después del tratamiento, en cambio, las infecciones por VPH ninguna de las cuales está asociada con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino, fueron las más propensas a inducir una infección persistente >40 % de las infecciones presentes antes de LEEP persistieron en la visita después de LEEP; por otro lado en 2015 Silveira encontró un recesión del 50% de las lesiones con virus de alto riesgo oncogénico(16 y 18) frente a un 71% en el grupo de VPH de menor riesgo oncogénico; así mismo Kudoh en 2015 demostró que tener una prueba positiva era útil para predecir la reaparición de citología anormal a pesar del éxito del cono con márgenes negativos. Por lo que en 2016 Cochrane llevo a cabo un metaanálisis en el cual no encontró evidencia que recomiende la prueba de VPH posterior al manejo, debido a la discrepancia geográfica. Desafortunadamente esta investigación tampoco llegó a ninguna conclusión ya que presenta la gran limitante de que la secretaria de salud únicamente permite la realización de PCR a pacientes de entre 35-65 años, y que no se realiza genotipificación individualizada. (32,33,34,35,36)

El objetivo secundario de este estudio fue evaluar el porcentaje de persistencia que resultó de 26.4%, que es similar al trabajo de Pirtea et al que reporta 32.9% en 2016 en pacientes canadienses, el único estudio que reporta una tasa de persistencia tan baja como lo dijo Martin-Hirsch en 2010 es Khunnarong en pacientes tailandeses con tasa de persistencia de 12.2% (37,38).

Existe numerosa biografía que asocia los márgenes positivos en resultado histopatológico sin embargo en este trabajo únicamente se encontró 1 resultado con márgenes positivos, mismo que tuvo remisión por lo que no se llega a alguna conclusión (39,40,41).

CONCLUSIÓN

Las persistencia o remisión pueden depender de muchos factores propios de huésped, del ambiente, y del agente infeccioso (VPH) mismos que se analizaron en este trabajo, además del procedimiento quirúrgico en sí, por ejemplo, la práctica del cirujano, incluida la habilidad y el enfoque quirúrgico agresivo, la duración del seguimiento, incluido el margen quirúrgico.

En esta investigación se demostró que la persistencia se ve afectada por factores del huésped como el tabaquismo, que es un factor de riesgo modificable. Y que el cono con asa diatérmica es un procedimiento eficaz en pacientes con lesiones precancerosas, debido a una tasa de remisión de 73.6 % comparable a la bibliografía universal.

Desafortunadamente no se pudo llegar a una conclusión respecto a la variedad de virus de papiloma humano como factor asociado a la persistencia, pero se abre una ventana para estudiarlo posteriormente, así como para la evaluación de los márgenes como factor individual para la persistencia de lesión posterior a la realización de cono cervical con asa diatérmica.

RECOMENDACIONES

Para mejorar el estudio de las pacientes que se someten a realización de cono cervical con asa diatérmica en el Hospital General "Dr. Miguel Silva" ayudaría la realización de PCR posterior al manejo para evaluar el riesgo de una nueva lesión, así como la genotipificación amplia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 Feb 4;71(3):209–249.
2. Hernández-Hernández DM, Apresa-García T, Patlán-Pérez RM. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(S2):154–61
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMÁ*. 2002;287(16):2114–9.
4. Melnikow J. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998;92(4):727–35.
5. Wheeler CM. Natural history of human papillomavirus infections, cytologic and histologic abnormalities, and cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008;35(4):519–36
6. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12–9.
7. Flores Hernández, JL, García Arteaga S, Flores Barrios K, Vargas Hernández V M. Factores de riesgo para lesiones precursoras de cáncer de cuello de útero. *Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior*. 2019, 12(1): 6-11
8. Ortiz Rodríguez ML, Landa Ortiz MC, Flores Barrios K, Moreno Sánchez JA, Muñoz Cortés SB, Vargas Hernández VM. Anticonceptivos orales como

- cofactor asociado en la persistencia de la infección por virus del papiloma humano. *Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior*. 2019, 12(1): 12-26
9. Bicho MC, Pereira da Silva A, Matos A, Silva RM, Bicho MD. Sex steroid hormones influence the risk for cervical cancer: modulation by haptoglobin genetic polymorphism. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;191(2):85–9
 10. Hellberg D, Stendahl U. The biological role of smoking, oral contraceptive use and endogenous sexual steroid hormones in invasive squamous epithelial cervical cancer. *Anticancer Res*. 2005;25(4):3041–6.
 11. Juárez-Cedillo T, Vallejo M, Fragoso JM, Hernández-Hernández DM, Rodríguez-Pérez JM, Sánchez-García S, et al. The risk of developing cervical cancer in Mexican women is associated to CYP1A1 MspI polymorphism. *Eur J Cancer* 2007;43(10):1590–5.
 12. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F12-23.
 13. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2–13.
 14. Efraín A. Neoplasia Intraepitelial Cervical, Análisis de Las Características Clínico-Patológicas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014;13(1):12–25.
 15. Basu P, Taghavi K, Hu S-Y, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(2):129–36.

16. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019;393(10167):169–82.
17. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(7):CD008587.
18. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. MODIFICACION a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994. *Diario Oficial de la Federación*. 2005 jul 5; Primera sección: 1-22
19. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Cervical Cancer, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(1):64–84.
20. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(3):CD009069.
21. Khan MJ, Werner CL, Darragh TM, Guido RS, Mathews C, Moscicki A-B, et al. ASCCP colposcopy standards: Role of colposcopy, benefits, potential harms, and terminology for colposcopic practice. *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21(4):223–9.
22. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;132(3):266–71.

23. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(6):CD001318.
24. Onuki M, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e3.
25. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review: Patterns of persistent HPV infection after treatment for CIN. *Int J Cancer.* 2017;141(1):8–23.
26. Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol [Internet].* 2003;90(2):358–65.
27. Zhu M, He Y, Baak JP, Zhou X, Qu Y, Sui L, et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2015 Oct 20;15(1).
28. Park J-Y, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park S-Y, Seo S-S. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol [Internet].* 2008;108(3):549–54.
29. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients

- with high grade cervical lesions: an observational study. *BMC Surgery*. 2016 Oct 6;16(1).
30. Dos Santos Melli PP, Duarte G, Quintana SM. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016 Feb 1;133(2):234–7
31. So KA, Lee IH, Kim TJ, Lee KH. Risk factors of persistent HPV infection after treatment for high-grade squamous intraepithelial lesion. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2018 Oct 19;299(1):223–7.
32. Song S-H, Lee J-K, Oh M-J, Hur J-Y, Na J-Y, Park Y-K, et al. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol Oncol [Internet]*. 2006;101(3):418–22.
33. Kreimer AR, Katki HA, Schiffman M, Wheeler CM, Castle PE. Viral Determinants of Human Papillomavirus Persistence following Loop Electrical Excision Procedure Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007 Jan 1;16(1):11–6.
34. Silveira FA, Almeida G, Furtado YL, Cavalcanti S, Silva KS, Maldonado P, et al. The association of HPV genotype with the regression, persistence or progression of low-grade squamous intraepithelial lesions.
35. Kudoh A, Sato S, Itamochi H, Komatsu H, Nonaka M, Sato S, et al. Human papillomavirus type-specific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol [Internet]*. 2016;21(3):580–7.

36. Van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, Bekkers R, Galaal K. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan 6
37. Pirtea L, Grigoraş D, Matusz P, Pirtea M, Moleriu L, Tudor A, et al. Human Papilloma Virus Persistence after Cone Excision in Women with Cervical High Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Prospective Study. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2016;2016:1–6.
38. Khunnarong J, Bunyasontikul N, Tangjitgamol S. Treatment outcomes of patients with cervical intraepithelial neoplasia or invasive carcinoma who underwent loop electrosurgical excision procedure. *World J Oncol [Internet]*. 2021;12(4):111–8.
39. Chen L, Liu L, Tao X, Guo L, Zhang H, Sui L. Risk Factor Analysis of Persistent High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion After Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2019 Jan;23(1):24–7
40. Oliveira CA de, Russomano FB, Gomes Júnior SC dos S, Corrêa F de M. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal*. 2012;130(2):119–25.
41. Zhang H, Zhang T, You Z, Zhang Y. Positive surgical margin, HPV persistence, and expression of both TPX2 and PD-L1 are associated with persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after cervical conization. *PLoS One [Internet]*. 2015;10(12):e0142868.

ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Identificar las características clínicas de pacientes con persistencia de lesión escamosa intraepitelial cervical posterior a manejo con cono cervical que se atienden en la clínica de colposcopia del Hospital General "Dr. Miguel Silva"

No. Expediente _____

Subrayar la respuesta correcta

Edad: _____ años

Edad de inicio de vida sexual activa

- a) Menor de 15 años
- b) De 16 a 20 años
- c) Mayor de 20 años

Número de parejas sexuales

- a) 1
- b) 2 a 5
- c) Mayor a 5

Uso de hormonales orales

- a) Si
- b) No

Tabaquismo

- a) Si
- b) No

Antecedente familiar de CaCu

- a) Si
- b) No

Comorbilidades

- a) Hipertensión Arterial sintética
- b) Diabetes
- c) Enfermedad pulmonar
- d) Enfermedad renal

- e) Enfermedad hepática
- f) Obesidad
- g) Sobrepeso
- h) Enfermedad inmunológica
- i) VIH

Prueba positiva para VPH

- a) 16
- b) 18
- c) POOL AR
- d) 16+POOL
- e) 18 + POOL
- f) 16 y 18
- g) NEGATIVO
- h) NO TIENE

Tipo de lesión en cono

- a) LIE-AG
- b) LIE-BG

Persiste lesión

- a) Si
- b) No

Remisión de lesión

- a) Si
- b) No

Persiste lesión de bajo grado

- a) Si
- b) No

Persiste lesión de alto grado

- a) Si
- b) No