



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

“Recidiva de lesión intraepitelial en pacientes postoperadas de cono con asa  
diatérmica y sus factores de riesgo “

Para obtener el diploma en:

**GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

Presenta:

**DRA. ANA LAURA MERLOS GUTIERREZ**

Tutor:

**DR. GUADALUPE GONZÁLEZ GONZÁLEZ.**

Asesor Metodológico:

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA**

MORELIA, MICHOACÁN; JUNIO 2015.



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. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE.

DIRECTOR.

---

DR. JOSÉ LUIS ZAVALA MEJÍA.

JEFE DE ENSEÑANZA.

---

DR. JOSÉ ANTONIO SERENO COLÓ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

---

DR. ADOLFO LEYVA LÓPEZ.

JEFE DE SERVICIO GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

---

DR. GUADALUPE GONZÁLEZ GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS

---

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA

ASESOR METODOLÓGICO

---

DRA. ANA LAURA MERLOS GUTIERREZ

AUTOR

---

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a Dios por darme salud y la fortaleza necesaria para superarme y llegar hasta donde ahora estoy.

A mi amado esposo quien durante estos 4 años ha sido mi amigo, mi compañero, mi confidente, mi apoyo en los momentos más difíciles, gracias por esos 9 meses en los que mi carga de trabajo se triplicó y tú siempre estuviste ahí para aligerar mi carga. Gracias por ser mi fortaleza día a día.

A mi querido hijo por regalarme todos los días al despertar, la sonrisa más sincera y hermosa que dios me ha regalado, eres mi motivo de vivir.

A mis padres a quienes debo todo lo que soy, siempre agradeceré cada sacrificio que ambos han hecho y siguen haciendo por mí sin esperar nunca nada a cambio más que la satisfacción de verme realizada y feliz; Dios envió los mejores guías a mi camino, simplemente los mejores.

A mis hermanos quienes a distancia siempre estuvieron ahí para brindarme su apoyo incondicional.

A mi asesor de tesis Dr. Juan Manuel Vargas Espinoza a quien admiro por sus excelentes consejos y enseñanzas. Gracias pues a pesar de sus múltiples ocupaciones siempre tuvo tiempo para realizar mejoras a este estudio de investigación. Sin él difícilmente se hubiera logrado la calidad que este tiene. Mil gracias por su interés y dedicación en mi tesis, y sobre todo por su paciencia.

A la Dra. Guadalupe González por ser quien me inspiró a realizar este trabajo de investigación, a quien admiro por su excelente espíritu de servicio a sus pacientes.

A enfermera Sonia del servicio de colposcopia, gracias por todo el apoyo brindado para que mi tesis se pudiera llevar a cabo.

A todos mis maestros en especial Dr. José Antonio Sereno Coló, Dr. Adolfo Leyva, Dr. Mario Guzmán, Dr. José González M, excelentes médicos de quienes me llevo lo mejor.

A una gran amiga que conocí en estos años de residencia a quien admiro y quiero:  
Elda Balcázar Ramos.

# INDICE

<b>1.- Datos de identificación:</b> .....	7
1.1 Título del proyecto: .....	7
<b>1.2.Tipo de investigación según objetivos</b> .....	7
<b>1.3.Tipo de investigación según la metodología.</b> .....	7
1.4. Área de investigación. ....	7
<b>2. DATOS DEL INVEIGADOR:</b> .....	8
<b>2.1 INVESTIGADORES ASOCIADOS:</b> .....	8
<b>3. RESUMEN</b> .....	9
<b>ABSTRACT:</b> .....	10
<b>4. INTRODUCCION</b> .....	11
<b>5. MARCO TEORICO</b> .....	12
<b>5.1 CANCER CERVICOUTERINO</b> .....	12
<b>5.2 EPIDEMIOLOGIA</b> .....	14
<b>5.3 GENERALIDADES</b> .....	14
<b>5.4 FACTORES DE RIESGO:</b> .....	15
<b>5.5 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO</b> .....	16
<b>5.6 PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO</b> .....	24
<b>6. TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL</b> .....	35
<b>7. SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO DE LA LESION INTRAEPITELIAL</b> .....	38
<b>7.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD RECURRENTE POSTCONO</b> .....	39
<b>8. PROBLEMA</b> .....	40
<b>9. JUSTIFICACION</b> .....	41
<b>10. OBJETIVOS</b> .....	42
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	42
<b>11. HIPOTESIS</b> .....	42
<b>HIPÓTESIS ALTERNA</b> .....	42
<b>12. MATERIAL Y METODOS</b> .....	43
<b>13. DISEÑO DE ESTUDIO TIPO Y CLASIFICACIÓN</b> .....	43
<b>14. UNIVERSO O POBLACIÓN</b> .....	43
<b>15. MUESTRA.</b> .....	43
<b>16. DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:</b> .....	44
<b>17. DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL:</b> .....	44

<b>18. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> .....	44
<b>19. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> .....	44
<b>20. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:</b> .....	45
<b>21. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA</b> .....	45
<b>22. SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.</b> .....	48
<b>23. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:</b> .....	48
<b>24. ASPECTOS ETICOS</b> .....	49
<b>25. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION</b> .....	49
<b>26. RECURSOS HUMANOS</b> .....	50
<b>27. RECURSOS MATERIALES</b> .....	51
<b>28. PRESUPUESTO</b> .....	51
<b>29. PLAN DE DISFUSION Y PUBLICACION DE RESULTADOS</b> .....	51
<b>30. RESULTADOS</b> .....	51
<b>31.- DISCUSION</b> .....	58
<b>32. CONCLUSIONES</b> .....	61
<b>33. BIBLIOGRAFIA</b> .....	63
<b>34. ANEXOS:</b> .....	73

**SECRETARIA DE SALUD**  
**SERVICIO DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN**  
**SUB-JEFATURA DE COORDINACION DE SERVICIOS DE SALUD**  
**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA**  
**HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**1.- DATOS DE IDENTIFICACIÓN:**

**1.1 TÍTULO DEL PROYECTO:**

**“RECIDIVA DE LESION INTRAEPITELIAL EN PACIENTES POSTOPERADAS DE CONO CON ASA DIATERMICA Y SUS FACTORES DE RIESGO”**

Duración en meses: 6 meses.

Fecha de inicio: Enero del 2015.

Fecha de terminación: Junio del 2015.

Lugar donde se realizó: Hospital General “Dr. Miguel Silva”, Morelia, Michoacán.

**I.2.TIPO DE INVESTIGACIÓN SEGÚN OBJETIVOS**

Investigación Básica \_\_\_\_\_ Intervención \_\_\_\_\_ Evaluación \_\_\_\_X\_\_\_\_

**I.3.TIPO DE INVESTIGACIÓN SEGÚN LA METODOLOGÍA.**

Exploratoria \_\_\_\_\_ Comparativa no experimental \_\_\_X\_\_\_ Experimental

\_\_\_\_\_

**I.4. ÁREA DE INVESTIGACIÓN.**

Biomédica \_\_\_\_\_ Clínica \_\_\_X\_\_\_ Epidemiológica \_\_\_X\_\_\_ Socio médica

\_\_\_\_\_

Servicio de salud \_\_\_x\_\_\_ Farmacología básica \_\_\_\_\_Farmacología Clínica  
\_\_\_\_\_

Tecnología en seres humanos \_\_\_\_\_

Disciplina(s) o especialidad(es) comprendidas en la investigación: Ginecología y  
obstetricia. Colposcopia.

## 2. DATOS DEL INVETIGADOR:

Nombre y firma: Ana Laura Merlos Gutiérrez.

Grado académico: Médico residente de Ginecología y Obstetricia.

Adscripción: Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Cargo: Médico Residente.

Domicilio: Isidro Huarte esquina Samuel Ramos S/N, colonia centro, Morelia,  
Michoacán.

Teléfono: 4433120102 ext.: 1067,1069.

Horas por semana dedicadas a la investigación: 20 horas.

### 2.1 INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Nombre	Grado académico	Teléfono	Tiempo dedicado al proyecto
Ana Laura Merlos Gutiérrez	Residente de cuarto año de ginecología y obstetricia	4433683365	20 horas por semana

Dra. Guadalupe González González.	Médico adscrito al servicio de ginecología y obstetricia y colposcopista.	4433028538	10 horas
Dr. José Antonio Sereno Coló	Profesor titular del curso de ginecología y obstetricia.		10 horas
Dr. Juan Manuel Vargas Espinoza.	Médico adscrito de Postgrado.	4433250459	10 horas.

### 3. RESUMEN

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte en la mujer mexicana; el estado de Michoacán se encuentra entre los 10 estados con mayor riesgo de mortalidad por esta causa.

El objetivo de este estudio, es evaluar la frecuencia de recidiva de lesión premaligna en pacientes postratamiento con cono con asa diatérmica y sus factores de riesgo en clínica de colposcopia del Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

Se realizó un estudio de casos y controles en las pacientes postoperadas de cono con asa diatérmica por lesión intraepitelial premaligna en el periodo de enero del 2012 a junio del 2014 en la clínica de colposcopia del Hospital General Dr. Miguel Silva. Se eligieron los expedientes con la historia clínica completa incluyendo los factores de riesgo de la paciente para presentar cáncer cervicouterino, los resultados

histopatológicos del cono, y aquellas que continuaron el seguimiento colposcópico postratamiento. Posteriormente se recolectó la información hoja de datos. Se procesó la información para cumplir con los objetivos específicos. Se reportaron las variables categóricas en porcentaje y las variables continuas como promedio y desviación estándar. Se calculó el ODDS RATIO de las variables.

Resultados: se obtuvo una muestra de 251 pacientes, de las cuales 53 (21.1%) presentaron recidiva de lesión intraepitelial postcono. Encontramos que de los factores de riesgo estudiados únicamente la persistencia de híbridos oncogénicos se asocia al riesgo de recidiva de lesión postcono con odds ratio de 17.568, IC 95% (8.336-37.021).

Conclusiones: A pesar de la alta efectividad del cono con asa diatérmica, como tratamiento quirúrgico conservador para lesión intraepitelial, es necesario el seguimiento colpocitohistológico de las pacientes a largo plazo ya que a pesar de la negatividad de los bordes quirúrgicos del cono, existe un riesgo no despreciable de persistencia o recurrencia de lesión.

**ABSTRACT:**

Cervical cancer is the second leading cause of death in Mexican women; Michoacan is among the 10 states with the highest risk of mortality from this cause. The aim of this study is to evaluate the frequency of recurrence after treatment of premalignant lesions in patients with cone with diathermic loop and its risk factors in colposcopy clinic of the General Hospital "Dr. Miguel Silva". A case-control study was conducted in patients with DTC postoperadas cone handle for intraepithelial lesion premalignant in the period January 2012 to June 2014 in the colposcopy clinic of the General Hospital Dr. Miguel

Silva. Records with a complete medical history including risk factors develop cervical cancer patient, histopathologic results of cone were chosen, and those who continued follow-up colposcopy after treatment. Subsequently data sheet information was collected. Information to meet the specific objectives was processed. Percentage categorical variables and continuous variables as mean and standard deviation were reported. The odds ratio was calculated variables. Results: A sample of 251 patients, of whom 53 (21.1 %) had recurrence postcono intraepithelial lesion was obtained. We found that the risk factors studied only the persistence of oncogenic hybrids is associated with risk of recurrence of injury postcono odds ratio of 17.568, IC 95% (8336-37021). Conclusions: Despite the high effectiveness of the cone with diathermic loop, as conservative surgical treatment for intraepithelial lesion, the colpocitohistológico monitoring of long-term patients and that despite the negativity of the surgical edges of the cone is necessary, there is a risk not negligible persistence or recurrence of injury.

#### **4. INTRODUCCION**

En la actualidad el cáncer de cuello uterino es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en el mundo, con una frecuencia de 9,8% y se estima que anualmente en el mundo se diagnostican alrededor de 500.000 nuevos casos de cáncer cervical invasor, de los cuales la mitad son mortales; en países subdesarrollados como México es el segundo cáncer más frecuente. El estado de Michoacán se encuentra entre los 10 estados con mayor riesgo de mortalidad por esta causa. Por este motivo surge la necesidad de crear programas, guías y estrategias para realizar un diagnóstico oportuno de lesiones premalignas de cérvix y llevar un tratamiento y seguimiento adecuado, ya que estas medidas son el pilar para evitar la progresión a cáncer

cervicouterino el cual es 100% prevenible, por ello es indispensable conocer los factores de riesgo asociados a esta patología.

En el manejo de mujeres con NIC, la meta es prevenir la posible progresión a cáncer invasor sin sobre-tratar las lesiones con alta probabilidad de regresión. Hay dos abordajes generales en el tratamiento del NIC. Los métodos ablativos y los métodos resectivos. Ambas técnicas son equivalentes con respecto a efectividad con una tasa de curación cercana al 90%. Sin embargo existe el riesgo de recurrencia o persistencia de NIC que va de 2 a 10% independientemente del tipo de la terapia elegida. En este estudio se exponen los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentan en aquellas pacientes que presentan recidiva de lesión intraepitelial postratamiento en la población del Hospital General "Dr. Miguel Silva", de los cuales algunos son inherentes de la condición femenina pero también existen factores completamente modificables que al ser identificados y evitados por las pacientes pueden disminuir el riesgo de persistencia de lesión intraepitelial y por ende la progresión a cáncer cervicouterino.

## **5. MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES**

#### **5.1 CANCER CERVICOUTERINO**

En la actualidad el cáncer de cuello uterino es el tercer cáncer ginecológico más frecuente en el mundo, con una frecuencia de 9,8% y se estima que anualmente en el mundo se diagnostican alrededor de 500.000 nuevos casos de cáncer cervical invasor, de los cuales la mitad son mortales; en países subdesarrollados como México es el segundo cáncer más frecuente.<sup>1,2</sup> Es cierto que el número de muertes por cáncer

cervical en nuestro país empezó a disminuir a partir del año 2001, pero aún es preocupante con 4 134 mujeres fallecidas en el año 2006.<sup>3</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer cervicouterino (CaCu) es la segunda mayor causa de mortalidad femenina por cáncer en todo el mundo, con unas 300.000 muertes al año. El 80% de los casos corresponden a los países en vías de desarrollo y cerca de 500 000 casos nuevos se presentan cada año. Tan solo en el año 2002 a nivel mundial se presentaron 493 243 y de estos, 273 505 fueron decesos. En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de cáncer cervicouterino, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos.<sup>4</sup>

Es bien conocida la historia natural del Cáncer de cuello uterino, que evoluciona desde las lesiones intraepiteliales (LIE), hasta el cáncer invasor propiamente dicho. Hoy en día es claro que los subtipos de alto riesgo del virus papiloma son los responsables de las lesiones precancerosas y del cáncer cérvico-uterino; la infección persistente por VPH es considerada casi un estado intermedio en la vía hacia el carcinoma cérvico-uterino invasor.<sup>5</sup>

La prevalencia de LIE de alto grado ha aumentado en los países subdesarrollados, provocando un gran impacto social, ya que las mujeres afectadas se encuentran en edad reproductiva, y muchas no han completado sus familias.<sup>6</sup> Respecto de estas lesiones, alcanzan su máxima prevalencia entre los 25 y 29 años de edad, por lo que la población en riesgo debe estar incluida en los programas de pesquisa.<sup>7</sup>

## **5.2 EPIDEMIOLOGIA**

El cáncer de cérvix es uno de los más importantes problemas de salud en el mundo, ya que este cáncer es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial, con estimaciones de 585.278 nuevos casos en 2010, de los cuales un 85.5% de éstos se produjeron en países en desarrollo.<sup>8</sup>

En México, en el año 2002, se presentaron 12 512 nuevos casos de cáncer cervicouterino, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos.<sup>4</sup>

## **5.3 GENERALIDADES**

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC), es la lesión precursora del CaCu, teniendo como factor etiológico la infección por el Virus de Papiloma Humano (VPH). Históricamente, el termino displasia ha sido utilizado para describir los cambios celulares pre-malignos del epitelio escamoso cervical. Esta nomenclatura aunque vigente, ha sido reemplazada por el término de NIC el cual es usado para describir los cambios histológicos. El NIC tiene tres grados de severidad. NIC 1 es considerado una lesión de bajo grado (LIEBG). A su vez el NIC 2 y 3 se consideran lesión de alto grado (LIEAG). Cuando LIEAG es usado independientemente del grado del NIC (2 vs 3) deberá especificarse particularmente en mujeres menores a 25 años.<sup>9</sup>

En recientes estudios se ha demostrado que el NIC está siendo diagnosticado en mujeres más jóvenes. La edad media del Ca in situ ha disminuido de 40 a 28 años de edad. Dado que en este grupo se mantiene el deseo de fertilidad y cerca del 60 % de

los casos son nulíparas, o con un solo hijo la preservación y la integridad del cérvix se vuelven un aspecto muy importante.<sup>10</sup>

**TABLA 1. NIC y su progresión a cáncer a través del tiempo.**

ESTADIO	AÑOS PROMEDIO
Normal a displasia leve-moderada	1,62
Normal a displasia leve- severa	2.2
Normal a carcinoma in situ	4.51

*Fuentes: Philip J. DiSaia, M. a. (2012). Clinical Gynecologic Oncology (Vol. 8).*

**5.4 FACTORES DE RIESGO:** Los factores de riesgo más importantes se relacionan con la conducta sexual. La Norma Oficial Mexicana considera como factores de riesgo los siguientes.

**Tabla 2. Factores de riesgo asociados a lesión intraepitelial.**

Nunca haberse realizado citología
Mujeres entre 25 y 65 años
Inicio de vida sexual temprana
Antecedente de enfermedades de transmisión sexual
Múltiples parejas sexuales
Infección por VPH
Tabaquismo
Desnutrición
Deficiencia de antioxidantes
Inmunodepresión

Fuente: (NOM-014-SSS2-1994 modificada 31 de mayo de 2007)

## **5.5 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El enlace entre el CaCu y el VPH fue demostrado a principios de los años 80's por el doctor Harald zur Hausen y la infección es un requisito necesario para el desarrollo de esta enfermedad.<sup>4</sup> El virus del papiloma humano (VPH) es un pequeño virus de ADN de doble cadena y de pequeño tamaño (aproximadamente 8.000 pares de bases) que

han convivido con la especie humana durante milenios, sufriendo relativamente pocos cambios en su composición genética.

En función de su tropismo se clasifican en:

- VPHs **cutaneotrópicos**: se aíslan frecuentemente en verrugas cutáneas, en enfermos con epidermodisplasia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos post-transplante y en algunos tumores epiteliales (VPHs 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63 y 65).
- VPHs **mucosotrópicos**: se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital de ambos sexos. Ocasionalmente, estos tipos virales se aíslan en tejidos y lesiones de la cavidad oral, orofaringe, laringe y en menor grado esófago, conjuntiva y lecho ungueal (VPHs 6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 73).
- Finalmente, un último grupo de VPHs se aíslan indistintamente en tejidos y lesiones cutáneas o mucosas ( VPHs 2, 3, 7, 10, 27, 28, 29, 40, 43, 57, 61, 62 y 72) y su asociación con lesiones malignas está menos establecida.<sup>11</sup>

Aproximadamente 630 millones de personas a nivel mundial están infectadas por VPH. En mujeres jóvenes VPH negativas, tienen una incidencia acumulada para una primer infección por VPH estimada de 32% a 24 meses y de 43% a 36 meses. De los aproximadamente 35 subtipos que infectan el tracto genital inferior, los subtipos 16 y 18 representan cerca del 70% de todos los cánceres cervicales escamosos y 80% de los adenocarcinomas.<sup>10</sup>

La prevalencia de infección por VPH alrededor del mundo en mujeres va de un 2% a un 44%,<sup>12</sup> más alta entre mujeres jóvenes, decayendo conforme la edad aumenta. Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial.<sup>4</sup>

**TABLA 3. Clasificación de los VPH en función de su riesgo oncológico**

<b>Alto riesgo oncogénico</b>	<b>16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82</b>
<b>Posible alto riesgo oncogénico</b>	<b>26, 53 y 66</b>
<b>Bajo riesgo oncogénico</b>	<b>6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108</b>

*Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update.* s.l: Int J.Cancer, 2007. 121(3):621-32.

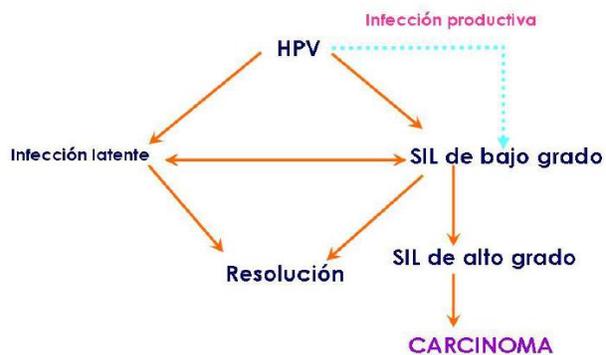
El curso habitual de la infección por el VPH tiende hacia la curación espontánea. Si la infección inicial no se resuelve y se hace persistente puede iniciarse un proceso de carcinogénesis que induce lesiones escamosas intraepiteliales (SIL, CIN). Son consecuencia de sucesivas alteraciones genéticas, derivadas de la infección por VPHs-AR. Los estudios citopatológicos clasifican las Lesiones Intraepiteliales Escamosas (SIL, siglas en inglés de Squamous Intraepithelial Lesion) en dos grados,

basándose en las recomendaciones realizadas en las reuniones de Bethesda del 1988, 1991 y 2001.<sup>14</sup>

- SIL de bajo grado (LSIL)
- SIL de alto grado (HSIL)

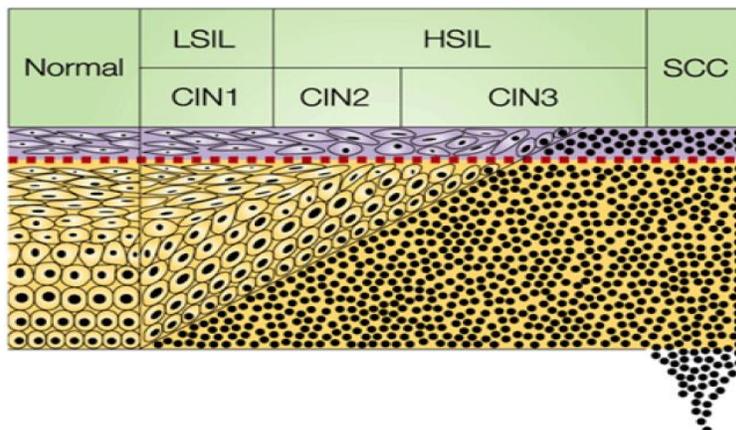
**RELACIÓN ENTRE HPV-SIL-CARCINOMA**

• **Secuencia temporal**



**FIGURA 1. Secuencia temporal Infección viral-SIL-Carcinoma.**

Los estudios histopatológicos, siguiendo la clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2003 clasifican las lesiones como Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN, siglas en inglés) en tres grados: CIN 1, CIN 2, CIN 3.<sup>15</sup>



## **FIGURA 2. Esquema de la expresión morfológica de NIC.**

El proceso de carcinogénesis del VPH es lento, con etapas bien definidas, este hecho ha sido la base del éxito de los programas de detección precoz.

La lesión escamosa de bajo grado (LSIL) es consecuencia de la infección aguda por VPH. Un 25% de las mujeres infectadas por el VPH presentan LSIL. En ausencia de tratamiento, esta lesión remite a los 12 meses en un 61% en pacientes jóvenes y en 91% a los 36 meses.<sup>16</sup> La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas.<sup>17</sup>

Ostor y colaboradores realizaron una revisión de la literatura de la infección por el VPH, en ella muestran que las lesiones CIN 1 remiten en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a CIN 3 en el 10% y a la invasión 1%. La persistencia en el tiempo de la infección por VPH es un factor de riesgo demostrado y necesario para la transformación celular.<sup>18</sup> La persistencia viral se define como detección del virus en dos o más determinaciones realizadas en un periodo de tiempo que oscila entre 1 y dos años. La persistencia de infección cervical por un VPH oncogénico durante un año multiplica por 3 el riesgo relativo de desarrollar una lesión de alto grado.<sup>19</sup>

### **FACTORES DE RIESGO PARA ADQUISICION DE INFECCION POR VPH**

- **Edad del primer coito:** las características histológicas de la zona de transformación escamoso-cilíndrica en el exocérnix de las mujeres jóvenes, pueden explicar el mayor riesgo de infección entre las mujeres que inician tempranamente la actividad sexual. La inmadurez cervical, las deficiencias de flujo cervical protector y la

ectopia cervical aumentada pueden conducir a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por el VPH en mujeres adolescentes y adultas jóvenes.

- **Número de compañeros sexuales:** La asociación entre el número de parejas sexuales y la probabilidad de detectar ADN del VPH en el tracto genital inferior es consistente. El tiempo que transcurre entre una pareja y otra, es otro factor influyente, ya que existe más riesgo de infección si el lapso de tiempo entre una pareja y otra es corto.<sup>20</sup>

- **Otras Infecciones de transmisión sexual** como Chlamydias, herpes, VIH actúan como cofactores en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer de cuello uterino. El VIH se asocia tanto a la prevalencia, como a la progresión de infecciones por VPH a lesiones neoplásicas del Tracto Genital Inferior (T.G.I.) y del canal anal. Las pacientes portadoras de VIH tienen más riesgo de infección por el VPH (RR: 17) y 9 veces más riesgo de desarrollar cáncer de cérvix. Es debido a las modificaciones que se producen en la inmunidad general y local de estas pacientes.<sup>21</sup>

- **Prácticas sexuales de riesgo.**

## **FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES IMPLICADOS EN LA CARCINOGENESIS DEL VPH.**

- **Hábito tabáquico:** en mujeres infectadas por el VPH, el tabaco es el cofactor más importante de progresión, con un aumento del riesgo de 2-4 veces frente a las no fumadoras. El tabaco tiene un efecto carcinogénico directo y además produce alteración de la inmunidad local en el cuello uterino, esto contribuye a cronificar la infección.<sup>21,22</sup>

- **Anticonceptivos hormonales:** el consumo de contraceptivos hormonales durante cinco o más años actúa como co-factor para padecer cáncer cervical, pues aumentan la expresión de E6 y E7 del VPH. Los estrógenos favorecen la proliferación de las lesiones ya establecidas. Los gestágenos pueden estimular la expresión viral. Los estrógenos y gestágenos de los contraceptivos inhiben la apoptosis a nivel cervical y modifican la respuesta inmunitaria local, lo que facilitaría la carcinogénesis, sobre todo si el consumo es superior a 10 años. El riesgo disminuye 8 años después de haberlos suspendido. <sup>21,23</sup>
- **Alta paridad:** estudios caso-control relacionan la alta paridad con CIN 3 y carcinoma de cérvix. Las modificaciones hormonales del embarazo, las modificaciones cervicales del parto podrían explicar esta asociación.<sup>24</sup>
- **Factores nutricionales:** aunque la evidencia es muy limitada para establecer conclusiones firmes, se considera que la ingestión de alimentos antioxidantes, como frutas y vegetales se relacionan con la disminución del riesgo de padecer cáncer de cuello de útero. La asociación es más consistente sobre todo con la ingestión de vitaminas C, E, A y carotenos. La ingestión en la dieta de folatos, vitamina B6 y B12 pueden estar también implicados en la carcinogénesis cervical. No obstante no existen conclusiones definitivas que relación dieta, VPH y riesgo de cáncer de cuello de útero.<sup>25</sup>

## **FACTORES VIRALES ASOCIADOS A LA CARCINOGENESIS DEL VPH.**

- **Genotipo viral:** es el factor de riesgo más importante de persistencia viral y de progresión hacia una lesión preinvasiva, siendo los genotipos 16 y 18 los que presentan un mayor riesgo de progresión. Los genotipos 16, 18 y 45, tienen una integración más efectiva en el genoma humano que otros genotipos, por lo que pueden desarrollar de forma más rápida lesiones de alto grado.<sup>26</sup>
- **Carga viral.** La carga viral es un marcador de infección persistente. Se ha sugerido que una carga viral elevada indica una mayor posibilidad de integración del ADN viral en el genoma del huésped. Sin embargo, es discutible la utilidad de medir la carga viral para pronosticar la progresión a cáncer. En mujeres con infección por el VPH 16 o 18 y citología normal, una carga viral elevada, determinada por PCR en tiempo real, se asocia con mayor riesgo de progresión a CIN y cáncer.<sup>27</sup>
- **Coinfección:** es discutible si la coinfección con varios tipos virales aumenta el riesgo de progresión. Algunos autores han evidenciado que la tasa de aclaramiento es independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes. La evidencia más reciente apunta a que los genotipos que coinfectan el cérvix actúan de forma independiente en el desarrollo de las lesiones cervicales y que la vacunación frente a los tipos 16 y 18 no resultará en un cambio del potencial oncogénico de los VPH no incluidos en la vacuna.<sup>28</sup>

## **FACTORES DEL HUESPED**

**Inmunosupresión:** La respuesta inmune está considerada como un potente mecanismo de resistencia frente al desarrollo de carcinomas, desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos. La regresión de las lesiones inducidas por VPH están acompañadas de una reacción característica de hipersensibilidad retardada dependiente de linfocitos T auxiliares (Th), de acuerdo con lo publicado por la Agencia Internacional para Investigaciones sobre el Cáncer, 1997.

Las mujeres con inmunosupresión secundaria a la infección por VIH o trasplantadas con tratamiento inmunosupresor, tienen mayor riesgo de desarrollar carcinomas anogenitales asociados a VPH. En estas pacientes se ha comprobado a nivel cervical la disminución de linfocitos CD4 y la inversión CD4/CD8, así como la disminución de linfocitos natural killer. Dicha alteración de la inmunidad facilitaría la integración de ADN viral del VPH.<sup>29</sup>

## **5.6 PREVENCIÓN DEL CÁNCER CERVICOUTERINO**

El objetivo del cribado del cáncer de cérvix es la detección de las lesiones intraepiteliales de alto grado (CIN 2-3), cáncer microinvasor. Para conseguir una disminución de la mortalidad, debe alcanzarse una cobertura mínima y continuada del 70% de la población.

### **CITOLOGIA**

La prevención secundaria del cáncer de cuello uterino se introdujo a mediados del siglo pasado, mediante la citología de Papanicolaou. El 80% de las mujeres que desarrollan un cáncer cervical es por no haber practicado un cribado citológico adecuado. La

citología ha demostrado su capacidad de reducir la tasa de cáncer de cérvix cuando se ha aplicado de forma programada, sistemática y continuada. Se basa en el principio de la exfoliación celular que presentan los diferentes tejidos del cuerpo humano. En condiciones de patología, la descamación es más intensa cuanto más inmadura es dicha lesión, ya que disminuyen la fuerzas de cohesión entre las células. La citología de Papanicolaou consiste en la toma, observación e interpretación de una muestra de células del cérvix. Esta prueba detecta cambios inflamatorios, infecciosos o la presencia de células anormales y neoplásicas. Es una técnica barata y de fácil ejecución.<sup>30</sup>



**FIGURA 3. Técnica para toma de citología.**

La Unión Europea, la American Cancer Society (A.C.S.)<sup>31</sup> y el American College of Obstetrician and Gynecologist (A.C.O.G.) recomiendan la citología como técnica de cribado para el carcinoma de cérvix, siendo su principal limitación su baja sensibilidad.<sup>32</sup> Para hacer más homogénea la lectura, se han propuesto varios sistemas de clasificación. En la actualidad el más usado es la clasificación de Bethesda, elaborado en el año 2001 "*The Bethesda System-2001*" en la que no sólo se clasifican los hallazgos sino que se requiere la valoración de la muestra, es decir, si es o no adecuada.<sup>33</sup> Según los últimos estudios de los laboratorios europeos y norteamericanos (68), la sensibilidad de la citología para detectar CIN2+ es muy

variable con una media del 53%, con un rango del 18,6% al 76,7%. La sensibilidad depende de la calidad de la muestra obtenida en la unidad de toma y de la lectura e interpretación subjetiva en el laboratorio. La repetición periódica del cribado citológico puede corregir este déficit.<sup>34</sup>

**TABLA 4. Nomenclatura del sistema de Bethesda**

<b>SISTEMA DE BETHESDA: nomenclatura</b>	
ASC US	Atypical squamous cells of uncertain significance <b>(células escamosas atípicas de significado incierto)</b>
ASC H	Atypical squamous cells, cannot discharge high grade lesion (CEA) <b>(células escamosas atípicas sugestivas de alto grado)</b>
AGC	Atypical glandular cells, <b>células glandulares atípicas (CGA - ACG)</b>
LSIL	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
HSIL	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
ACIS	Adenocarcinoma in situ (endocervical)

IntraMed, OCT 07: Thomas C. Wright Jr; Cáncer cervical-Conducta ante la mujer con pruebas de detección de cáncer cervical anormales

*IntraMed, Oct 2007, cáncer cervical-conducta ante la mujer con pruebas de detección anormales.*

Han surgido nuevas técnicas para mejorar la sensibilidad de la citología:

**Pruebas citológicas automatizadas:** los más conocidos son el AutoPap® y el PapNet®, ambos consisten en un sistema computarizado para la lectura de citologías, previamente evaluadas de forma manual. Esta técnica posee una alta sensibilidad (96%), además de reducir la carga de trabajo en el laboratorio. Por el contrario, añade un coste económico adicional y se ha mostrado muy poco sensible para reconocer células endocervicales.<sup>35</sup>

**Citología en Medio Líquido:** las células exfoliadas se suspenden y fijan en un medio líquido, eliminando artefactos. Permite una mejor y más cómoda lectura del extendido evitando los “no valorables”. Una revisión sistemática de los trabajos publicados, realizada por Arbyn et al. ha concluido que la citología en medio líquido no mejora la sensibilidad de la citología convencional. Su principal ventaja es poder utilizar el medio conservante para análisis moleculares, como el ADN de VPH.<sup>36</sup>

### **ANALISIS DEL ADN DEL VPH**

#### **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):**

Utiliza pequeñas sondas de ADN que localizan específicamente secuencias de ADN viral denominadas cebadores. Permite la amplificación en cadena de la región de interés, por tanto, combina la especificidad de la unión de los dos cebadores y la sensibilidad que resulta del proceso de amplificación. Identifica el tipo de virus.<sup>37</sup>

**Captura híbrida (HC2):** se utilizan sondas de ARN marcadas que tienen la capacidad de hibridar con el DNA viral. La más comercializada es el test Hybrid Capture 2, que permite detectar 5 tipos de VPH-BR (6,11,42,43,44) y 13 tipos VPH-AR (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68), aunque en la práctica clínica sólo se usa la sonda de alto riesgo.<sup>38</sup>

Los dos test de ADN-VPH han mostrado una sensibilidad clínica del 90-95% para CIN2.

**TABLA. 5 PROTOCOLO DEL CRIBADO POR CITOLOGIA**

<b>Protocolo de cribado del cáncer de cuello de útero en mujeres no vacunadas</b>
<b>Primera citología a los 3 años de inicio de las relaciones sexuales.</b> (Evidencia 1C, Consenso interno E)
<b>Anual durante los primeros 2 años</b> (Evidencia 1C, Consenso interno E)
<b>Cada 3 años hasta los 30 años (tras las 2 primeras citologías valorables y negativas)</b> (Evidencia 1B, Consenso interno E)
<b>Anual en mujeres VIH positivas o inmunodeprimidas</b> (Evidencia 1C, Consenso interno E).
<b>A los 30 años*, citología y prueba de VPH</b> (Evidencia 1B, Consenso interno OC)
<b>Si ambos negativos, repetir cada 5 años</b> (Evidencia 1A, Consenso interno E)
<b>Prueba de VPH positiva y citología normal</b>
▶ <b>Tipado VPH:</b>
▷ <b>16/18: Colposcopia</b> (Evidencia 2A, Consenso interno E)
▷ <b>Otros tipos: control doble test al año</b> (Evidencia 1B, Consenso interno E)
▶ <b>Citología positiva</b> (Evidencia 1B, Consenso interno E):
▷ <b>ASC.US/AGC**</b>
– < 21 años: citología al año
– > 21 años: prueba de VPH
• <b>Negativa:</b>
○ ASC.US: citología al año
○ AGC: exploración endometrial
• <b>Positiva: colposcopia</b>
▷ <b>Lesión de bajo grado/ASC.H***</b>
– < 21 años: citología al año
– > 21 años: colposcopia
– + 50 años: prueba de VPH
▷ <b>Lesión de alto grado/cáncer: colposcopia</b>
<b>Final del cribado a los 65 años</b> (Evidencia 1C, Consenso interno E)

\*Corte de edad de aplicación hasta 40 años aceptable, en evaluación.  
\*\*Atipia incierta escamosa (ASC.US) o glandular (AGC).  
\*\*\*Atipia incierta, no se descarta lesión intraepitelial.

*Conocimientos y adherencia a las nuevas recomendaciones de la SEGO para la prevención del cáncer de cuello de útero. Prog Obstet Ginecol. 2011;54(10):511—517.*

## COLPOSCOPIA

Esta técnica consiste en la visualización del tracto genital mediante un microscopio binocular con una potente fuente de luz centrada sobre el campo de exploración. Fue creada y desarrollada por Hans Hinselman (Hamburgo-1925). Conocer las características colposcópicas del cuello uterino normal y poder identificarlas sientan las bases para diferenciar los resultados colposcópicos normales de los anormales. El concepto anatómico más importante es la zona de transformación, si no se puede identificar adecuadamente toda la zona de transformación, el examen colposcópico se considerará inadecuado.



**FIGURA 4. Visión colposcópica de cérvix normal.**

### TERMINOLOGIA DE LOS HALLAZGOS COLPOSCOPICOS

Nueva terminología colposcopia fue preparada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) después de una revisión crítica de las terminologías anteriores, discusiones en línea, y la discusión con las sociedades nacionales de colposcopia y colposcopistas individuales. Este documento ha sido ampliado para incluir terminología tanto del cuello uterino y la vagina. Los términos populares "colposcopia satisfactoria" y "colposcopia

insatisfactoria" han sido sustituidos. El examen colposcópico deben ser evaluados por tres variables: 1) adecuados o inadecuados, con la razón dada, y 2) la visibilidad de la unión escamosa, y 3) tipo de zona de transformación. Otras adiciones fueron la localización de la lesión a ya sea dentro o fuera de la zona de transformación y factores determinantes del tamaño así como la localización de las lesiones cervicales. Dos nuevas muestras se incluyeron en la terminología de la "señal frontera interior" y "signo cresta". Las definiciones siguientes se han agregado: Zona congénita de transformación, pólipo (exocervical o endocervical), estenosis, anomalía congénita, y la consecuencia después del tratamiento.<sup>39</sup>

**TABLA 6. Terminología colposcópica vaginal.**

<b>TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA/CLÍNICA DE LA VAGINA DE IFPCPC 2011<sup>1</sup></b>		
<b>Evaluación general</b>	<b>Adecuada/inadecuada a causa de (por ej.: inflamación, sangrado, cicatriz)</b> <b>Zona de transformación</b>	
<b>Hallazgos colposcópicos normales</b>	<b>Epitelio escamoso:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maduro</li> <li>• Atrófico</li> </ul>	
<b>Hallazgos colposcópicos anormales</b>	<b>Principios generales</b>	<b>Tercio superior/dos tercios inferiores, Anterior/posterior/lateral (derecho o izquierdo)</b>
	<b>Grado 1 (Menor)</b>	<b>Epitelio acetoblanco delgado</b> <b>Puntillado fino</b> <b>Mosaico fino</b>
	<b>Grado 2 (Mayor)</b>	<b>Epitelio acetoblanco denso,</b> <b>Puntillado grueso</b> <b>Mosaico grueso</b>
	<b>Sospecha de invasión</b>	<b>Vasos atípicos</b> <b>Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular</b>
	<b>No específico</b>	<b>Epitelio columnar (adenosis)</b> <b>Teñido de la lesión con solución de Lugol (Test de Schiller):</b> <b>Positivo/negativo,</b> <b>Leucoplasia</b>
<b>Hallazgos varios</b>	<b>Erosión (traumática), condiloma, pólipo, quiste, endometriosis, inflamación, estenosis vaginal, Zona de transformación congénita,</b>	

**TABLA 7.- TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA CERVICAL**

TERMINOLOGÍA COLPOSCÓPICA DEL CUELLO UTERINO DE IFCPC 2011 <sup>1</sup>			
EVALUACION GENERAL		<ul style="list-style-type: none"> <li>Adecuada/inadecuada a causa de ...(por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz)</li> <li>Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible.</li> </ul> Tipos de zona de transformación 1,2,3	
HALLAZGOS COLPOSCOPICOS NORMALES		Epitelio escamoso original: <ul style="list-style-type: none"> <li>Maduro</li> <li>Atrófico</li> </ul> Epitelio columnar <ul style="list-style-type: none"> <li>Ectopía</li> </ul> Epitelio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> <li>Quistes de Naboth</li> <li>Aberturas glandulares y/o criptas glandulares</li> </ul> Deciduosis en el embarazo	
HALLAZGOS COLPOSCÓPICOS ANORMALES	Principios generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino, Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso, Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso, Puntillado grueso. Bordes delimitados, Signo del límite del borde interno, Signo de cresta o sobreelevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
SOSPECHA DE INVASION		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
HALLAZGOS VARIOS		Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical) Inflamación,	Estenosis, Anomalia congénita, Anomalías post tratamiento, Endometriosis

Fuente:

Nomenclatura IFCPC 2011. Aceptada en el Congreso Mundial de Río, 5 de Julio, 2011. Presidente del

Comité de Nomenclatura: Jacob Bornstein MD.

La colposcopia tiene la ventaja de que permite observar si existe la presencia de una zona sospechosa lesión, así como delimitar la extensión y probable severidad de la misma para orientar la obtención de una biopsia. El análisis histopatológico de la muestra establece el diagnóstico final. La utilización de la colposcopia ha reportado valores de sensibilidad entre el 83 y 98% y especificidad que varía entre 48 y 66%.<sup>40</sup>

Es necesario mencionar que la colposcopia es una prueba cualitativa en la cual influye la experiencia del colposcopista. Por ejemplo, para la identificación de una región acetoblanca es difícil determinar el grado máximo de cambio de tonalidad debido a la velocidad de la reacción. Además no existen criterios cuantitativos que asocien el cambio de tonalidad con el grado de la lesión.<sup>41</sup>

### **Aplicación de ácido acético**

Tras la aplicación de ácido acético al 3-5%, las áreas de alta densidad nuclear impiden el paso de la luz a los vasos del estroma y reflejan un color blanco, este efecto se puede producir en:

- Paraqueratosis.
- Hiperqueratosis.
- Acantosis.
- Aumento de la densidad nuclear (lesiones preneoplásicas).
- Infiltración inflamatoria.



**FIGURA 5.** Se visualiza en labio anterior y posterior, una zona acetoblanca bien delimitada, opaca, con bordes irregulares digitiformes, contigua a la unión escamoso-cilíndrica y que penetra en el conducto cervical.

### **Epitelio acetoblanco:**

Se clasifica como **cambio menor** si la superficie acetoblanca es débil, tenue, plana, no sobreelevada, con bordes irregulares, poco definidos o geográficos. Preferentemente se localizará en zonas alejadas del canal cervical, y serán lesiones poco extensas. Este patrón colposcópico suele corresponder a zonas de metaplasia o lesiones bajo grado. Se considera **cambio mayor** el epitelio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece tarde, con un borde bien definido, con superficie sobreelevada o rugosa y los márgenes abruptos con el tejido circundante sano.

**Mosaico:** es un epitelio, habitualmente acetoblanco, en forma de celdas delimitadas por bordes rojizos que se corresponden a vasos atrapados en el epitelio displásico.



**FIGURA 6. Mosaico fino**

### **Test de Schiller**

Tras la aplicación de la solución yodoyodurada de lugol (test de schiller), el epitelio escamoso maduro, que tiene glucógeno, se tiñe de color marrón oscuro. Las zonas yodonegativas o schiller positivas son epitelios sin glucógeno y corresponden a zonas de metaplasia, CIN o bajo nivel estrogénico (atrofia e hipotrofia).



**Figura 6. Test de schiller negativo**

**Topografía:** las lesiones centrales, en contacto o por dentro de la línea de transformación son más características de lesiones de mayor grado que las lesiones periféricas.

**Extensión:** a mayor tamaño mayor posibilidad de lesión de alto grado, con un riesgo relativo de 3.91 para CIN 2-3 si ocupa más del 75%. Se puede estimar su tamaño en función de los cuadrantes afectados o el porcentaje de afectación (<25%, 25-50%, 50-75%, >75%).<sup>42</sup>

Las características sugestivas de **cáncer invasor** son la existencia de:

- Superficie irregular, erosionada o ulcerada.
- Congestión vascular y tendencia a hemorragia con la manipulación.
- Cambio acetoblanco denso.
- Punteado o mosaico extenso e irregular.
- Presencia de vasos atípicos.

## **ESTUDIO HISTOLOGICO**

La combinación de la colposcopia y de la biopsia dirigida se considera el “Gold Standard” para el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial y el cáncer de cuello uterino.<sup>43</sup>

## **6. TRATAMIENTO DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL**

Existen diversos tipos de tratamiento, los cuales se dividen en:

**Destructivos:** producen una destrucción física de la lesión y, por tanto, no obtienen tejido para estudio histológico. Son la termocoagulación, Electrocoagulación, Criocoagulación y Vaporización con láser de CO2.

**Escisionales:** extirpan la lesión, por ello puede realizarse el estudio histológico, que permitirá descartar la presencia microinvasión o invasión, que está presente en un 6-12% y un 2% respectivamente. Son la conización y la histerectomía.<sup>44,45</sup>

En general ambas técnicas son equivalentes con respecto a efectividad con una tasa de curación cercana al 90%. La elección de ablación versus resección es basada en muchos factores, tales como los hallazgos en la citología cervical, impresión colposcópica, resultados de la biopsia cervical, así como las características individuales de los pacientes como la edad, embarazo y las probables complicaciones del tratamiento, y en ocasiones los probables efectos adversos en un embarazo posterior.<sup>46</sup>

## **CONIZACION**

Se reconoce a la conización con asa diatérmica (CAD) como el manejo estándar para el tratamiento de las lesiones preinvasoras del cuello uterino. La técnica consiste en la exéresis de toda la zona de transformación, incluyendo la lesión. La escisión con asa diatérmica fue introducida por Cartier en 1984 para la toma de biopsias con fines diagnósticos. En 1989 Prendiville propuso la técnica con finalidad terapéutica al incorporar asas de mayor tamaño que permiten la exéresis de toda la zona de transformación.<sup>47</sup> Actualmente, se ha difundido el uso de las asas diatermias para el tratamiento de estas lesiones, la cual fue introducida en Norteamérica a comienzos de la década de 1990; se convirtiéndose rápidamente, en el método de elección para el tratamiento de las neoplasias intraepiteliales.<sup>48, 49</sup>

Este método radioquirúrgico utiliza corriente alterna de alta frecuencia, que al contacto con la célula, aumenta de calor, la destruye y se convierte en vapor; esto produce un corte limpio de los tejidos con una mínima zona carbonizada.<sup>50</sup> Desde su entrada a la práctica clínica, la cirugía de radiofrecuencia (Loop Electrosurgical Escision Procedure) o conización LEEP, se ha ubicado como procedimiento de elección para

dicha intervención, por su simplicidad de ejecución, el carácter de ambulatoria, su bajo costo, las escasas complicaciones y los buenos resultados del corto y largo plazo para el control de estas lesiones.<sup>51</sup> Esta técnica ha permitido una reducción del sangrado intraoperatorio y de la hemorragia post quirúrgica; con la consiguiente reducción del tiempo de hospitalización. La mayor dificultad atribuida a la conización con asa de LEEP se refiere a la evaluación histológica de los bordes quirúrgicos por el daño térmico que produce;<sup>52</sup> sin embargo, con su uso se pueden diagnosticar entre un 84 a 97% de los casos de NIC II o superiores, teniendo una efectividad de aproximadamente el 90% sin anestesia local, pero con anestésico, la tasa de fracaso disminuye a 3%, debido a que se alcanza una mayor profundidad.<sup>53</sup> El tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical tiene un buen pronóstico y es curable en el 100% de los casos, como concepto básico el tratamiento se debe basar en un diagnóstico preciso en cuanto a su profundidad, grado y severidad.<sup>54</sup>

## **INDICACIONES PARA CONIZACION**

- 1.** Biopsia dirigida por colposcopia no concluyente en cuanto a micro invasión o invasión.
- 2.** Lesión de alto grado que se extiende al conducto cervical y que no puede observarse en su totalidad, especialmente interior.
- 3.** Sospecha citológica de adenocarcinoma, pero no existe lesión visible.
- 4.** Anormalidades, sin diagnostico concluyente en el legrado endocervical.
- 5.** Citologías anormales que sugieren lesión de alto grado, pero no existe anomalía colposcópica y la zona de transformación no es visible en su totalidad.

6. El resultado de la citología sugiere lesión invasiva que no se corrobora por la biopsia dirigida por colposcopia.
7. NIC I persistente. (Paciente que presenta NIC I al menos en dos controles citológicos realizados cada 6 meses).
8. Discrepancia citohistocolposcópica.<sup>55</sup>

## **7. SEGUIMIENTO POSTRATAMIENTO DE LA LESION INTRAEPITELIAL**

Aunque los porcentajes de éxito de los tratamientos actuales son superiores al 95%, el seguimiento postratamiento es necesario. Las mujeres tratadas por una CIN presentan un riesgo de desarrollar un cáncer invasor 5 veces mayor que el de la población general, y éste puede aparecer en un periodo de 10 a 20 años después del tratamiento.<sup>56</sup> El riesgo de recurrencia va de un 2% a un 12% en un rango de 10 a 20 meses postratamiento con cono con asa diatérmica en pacientes con bordes negativos en el estudio histológico del cono.<sup>57, 58</sup>

La enfermedad residual o persistente es aquella lesión que se pone de manifiesto en cualquiera de los controles realizados en el curso de los 12 primeros meses después de tratamiento. La enfermedad recurrente es la que se presenta después del primer año de seguimiento, durante el cual tanto la citología como la colposcopia han sido negativas. Curación es cuando la paciente continúa con controles negativos cada 6 meses, hasta el último día del seguimiento.<sup>59</sup>

Se recomienda citología y colposcopia cada 6 meses y determinación del test de VPH a los 6-12 meses. Si dos citologías consecutivas son negativas o el test viral es negativo la paciente puede volver al cribado normal durante un mínimo de 20 años.<sup>60</sup>

La sensibilidad del test de VPH para detectar lesión persistente o recurrente alcanza el 90% a los 6 meses del tratamiento y se mantiene así hasta los 24 meses.<sup>6</sup>

### **7.1 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD RECURRENTE POSTCONO**

- ✓ Tamaño lesional.
- ✓ Estado inmunológico.
- ✓ Edad de la paciente (50años).
- ✓ Persistencia de infección del VPH postratamiento (especialmente el VPH 16):  
las pacientes con persistencia del VPH después de la conización tienen un riesgo del 40% de CIN 2+ en los dos años siguientes
- ✓ Extensión glandular.
- ✓ Enfermedad en múltiples cuadrantes.
- ✓ La profundidad de la conización.
- ✓ Afectación de los márgenes quirúrgicos.<sup>62,63</sup>

La colposcopia no satisfactoria puede ocurrir cerca de un 40% de las colposcopias, como resultado de la inhabilidad de visualizar de la zona de transformación o la extensión de la lesión displásica. Algunos estudios han encontrado que más del 7% de lesiones NIC II, III, se asocian con cáncer cervical invasor en el contexto de la colposcopia no satisfactoria.<sup>64</sup> Existe asociación entre la edad y la presencia de colposcopias no satisfactorias, siendo así las mujeres postmenopáusicas las más frecuentes dadas sus características con respecto a la involución de la zona de transformación.<sup>65</sup> Mujeres jóvenes es más probable que tengan la unión escamo columnar evertida y más probable de abarcarla en un solo paso del cono con

profundidad igual o mayor a 7 mm. Mujeres mayores de 35 años requerirán un segundo cono para abarcar la totalidad de la unión escamo columnar la cual tenderá a estar más en el canal endocervical.<sup>64</sup> Las tasas de recurrencia/persistencia alcanzan el 16% en caso de bordes positivos, en contraste con 4% si son negativos.<sup>66</sup> La afectación de los márgenes no es sinónimo de enfermedad residual, la mayoría de las pacientes con márgenes positivos no presentan fallos del tratamiento y los márgenes libres de enfermedad no garantiza el éxito del tratamiento. Los márgenes afectos pueden ser consecuencia de la respuesta inflamatoria de la herida o por el efecto termal del LLETZ. La conducta ante márgenes afectos es el seguimiento con controles citológicos, colposcópicos y test de VPH. En caso de persistencia o de recidiva está indicada una segunda conización. En mujeres mayores de 50 años con afectación del margen endocervical, se acepta un tratamiento inmediato, la re-conización o la histerectomía, ya que son un grupo de alto riesgo de recurrencia.<sup>67</sup>

## **8. PROBLEMA**

El Hospital general Dr. Miguel Silva, es un hospital de concentración donde las pacientes son referidas de su unidad de adscripción con citologías alteradas a la clínica de colposcopia; al realizar estudio colposcópico se ha observado un gran número de pacientes jóvenes con lesiones premalignas, inclusive con cáncer invasor. Lo cual no es lo esperado según lo escrito en la literatura, así como un porcentaje importante de recidivas a pesar del tratamiento quirúrgico. Se conocen ampliamente los factores de riesgo como: bajo nivel socioeconómico, la promiscuidad, tabaquismo, nivel educativo, falta de tamizaje por medio de citología y presencia de VPH. Sin embargo,

en la población estudiada en clínica de colposcopia no se han evaluado los factores de riesgo y los resultados del tratamiento que se les ofrece. Por lo que el investigador se plantea las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de recidivas de lesión intraepitelial en el primer año post realización de cono con asa diatérmica?

¿Cuáles son los factores de riesgo que se presentan en las pacientes que tienen recidivas?

## **9. JUSTIFICACION**

El cáncer cervicouterino es la segunda causa de muerte en la mujer mexicana; el estado de Michoacán se encuentra entre los 10 estados con mayor riesgo de mortalidad por esta causa. En el Hospital general Dr. Miguel Silva, en su clínica de colposcopia son vistas aproximadamente 360 pacientes mensualmente en las cuales se realizan alrededor de 7 tratamientos quirúrgicos por lesión premaligna mediante cono con asa diatérmica, en quienes se ha observado que un número importante de pacientes presentan recidiva durante su seguimiento en la consulta de colposcopia. Es de importante evaluar si existen factores pronósticos que se relacionen con esta recurrencia, para así poder intervenir y evitar que se presente nuevamente la enfermedad o avance una vez establecida. Este proyecto es factible realizarlo ya que la investigadora tiene acceso a los expedientes de las pacientes de clínica de colposcopia, estudiar los factores de riesgo que presentan y conocer el resultado del seguimiento colposcópico sin riesgo y sin costo para las pacientes. Este estudio de investigación podrá ofrecer al hospital Miguel Silva información útil para implementar

estrategias de prevención del cáncer cervicouterino y mejorar el pronóstico de las pacientes tratadas por lesión intraepitelial en la clínica de colposcopia.

## **10. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Se evaluó la frecuencia de recidiva de lesión intraepitelial en pacientes postratamiento con cono con asa diatérmica, y los factores de riesgo que se presentan en las pacientes que tienen recidiva.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la frecuencia de pacientes que presentan recidiva de lesión premaligna postratamiento con cono con asa diatérmica durante su seguimiento colposcópico.
- Identificar los factores de riesgo que se presentan en pacientes que tienen recidiva.
- Analizar los resultados a un año de seguimiento colposcópico, citológico e histológico en las pacientes postoperadas de cono por lesión intraepitelial.

## **11. HIPOTESIS**

### **HIPÓTESIS ALTERNA**

Las pacientes que presentan recidiva de lesión intraepitelial postratamiento quirúrgico se encuentran expuestas a mayor número de factores de riesgo que el grupo control.

## **HIPÓTESIS NULA**

Las pacientes que presentan recidiva de lesión intraepitelial postratamiento quirúrgico se encuentran expuestas a igual número de factores de riesgo que el grupo control.

## **12. MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron los expedientes de las pacientes que han acudido a clínica de colposcopia en periodo de enero del 2012 a junio del 2014 y que se realizó cono con asa diatérmica por lesión intraepitelial premaligna. Se identificó a las pacientes que presentaron recidiva por medio de citología y/o colposcopia y biopsia. Como grupo control se eligieron 2 pacientes de la misma edad por cada caso que se identificó y se comparó la presencia de factores de riesgo que se asocian a cáncer cervicouterino.

## **13. DISEÑO DE ESTUDIO TIPO Y CLASIFICACIÓN**

Descriptivo, retrospectivo, observacional y analítico de casos y controles.

## **14. UNIVERSO O POBLACIÓN**

Expedientes de pacientes en quienes se ha realizado cono por lesión premaligna y que no hayan abandonado el seguimiento colposcópico.

## **15. MUESTRA.**

Se eligieron 2 pacientes de la misma edad por cada caso, las cuales se eligieron en de forma aleatoria.

#### **16. DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:**

Expedientes de pacientes con registro del tratamiento quirúrgico por lesión intraepitelial en periodo de enero del 2012 a junio del 2014, el resultado histopatológico, resultado de híbridos oncogénicos, historia clínica completa con factores de riesgo de cada paciente y que presentaron recidiva de lesión intraepitelial, durante el seguimiento colposcópico y/o citológico.

#### **17. DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL:**

Expedientes de pacientes con registro del tratamiento quirúrgico en periodo de enero del 2012 a junio del 2014, el resultado histopatológico, resultado de híbridos oncogénicos, historia clínica completa con factores de riesgo de cada paciente y que no presentaron recidiva durante su seguimiento colposcópico. Se elegirán 2 pacientes aleatoriamente de la misma edad por cada caso que se identifique.

#### **18. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Expedientes de pacientes postoperadas de cono por lesión premaligna con información completa. Que hayan continuado el seguimiento colposcópico.

#### **19. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Expedientes de pacientes postoperadas de cono por lesión premaligna incompletos.

Pacientes que abandonaron el seguimiento colposcópico.

## 20. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Expedientes de pacientes postoperadas de cono por lesión premaligna que no se encuentren.

## 21. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

**TABLA 8. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES**

<b>Objetivo específico</b>	<b>Variable de estudio</b>	<b>Clasificación de variable</b>	<b>Unidades de medida</b>
<i>Determinar frecuencia de pacientes que presentan recidiva de lesión premaligna postratamiento con cono con asa diatérmica</i>	Presencia de lesión Postratamiento quirúrgico.	Cualitativa dicotómica	SI ____ NO ____
<i>Identificar factores de riesgo que se</i>	Edad	Cuantitativa intervalo	Años cumplidos

<i>presentan en pacientes en quienes tienen recidiva.</i>	Híbridos oncogénicos	Cualitativa dicotómica	SI NO
	Inicio de vida sexual.	Cuantitativa intervalo	Años cumplidos
	Número de parejas sexuales	Cualitativa de intervalo	1 2 Más de 2
	Número de gestas	Cualitativa de intervalo	1 2 Más de 2
	Nivel socioeconómico	Cualitativa ordinal	medio Bajo
	Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	SI NO

	Uso de hormonales	Cualitativa dicotómica	SI NO
	Estado de los bordes del cono	Cualitativa ordinal	Libres Tomados.
	Persistencia de híbridos oncogénicos durante el seguimiento colposcópico.	Cualitativa dicotómica	SI NO
	Diagnóstico prequirúrgico	Cualitativa ordinal	LEIBG LEIAG CACU IN SITU
<i>Conocer los resultados del seguimiento colposcópico.</i>	Estado de la lesión.	Cualitativa ordinal	Persistencia de la lesión. Progresión de la lesión

			Regresión de la lesión.
--	--	--	-------------------------

## **22. SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

Se recabó bibliografía actualizada en artículos de revistas indexadas así como literatura reciente.

En el Hospital General Dr. Miguel Silva en la clínica de colposcopia se revisó la hoja de registro de pacientes en quienes se realizó cono con asa diatérmica por lesión intraepitelial premaligna en periodo de enero del 2012 a junio del 2014 y posteriormente se revisaron los expedientes para elegir aquellos que tenían: historia clínica completa incluyendo los factores de riesgo de la paciente para presentar cáncer cervicouterino, los resultados histopatológicos del cono, y aquellas que continuaron el seguimiento colposcópico postratamiento. Posteriormente se recolectó la información para iniciar el protocolo de estudio.

Se procedió a procesar la información para cumplir con los objetivos específicos. Se Integró la información y los resultados para posteriormente ser presentados.

## **23. DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Se reportaron las variables categóricas en porcentaje y las variables continuas como promedio de desviación estándar. Se calculó el ODDS RATIO de las variables.

## 24. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo al código de ética de Núremberg el consentimiento voluntario del sujeto humano es absolutamente esencial, la persona implicada debe tener capacidad legal para dar su consentimiento; que debe estar en una situación tal que pueda ejercer su libertad de escoger, sin la intervención de cualquier elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción o algún otro factor coercitivo o coactivos. Este estudio traerá beneficios a su salud de las pacientes del servicio de colposcopia, toda la información personal que se obtenga será debidamente protegida, no se usara con otros fines que no sean de investigación. El deber y la responsabilidad para asegurarse de la calidad del consentimiento residen en cada individuo que inicie, dirija o esté implicado en el estudio. Es un deber y responsabilidad personales que no pueden ser delegados impunemente.

## 25. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

Actividad	Febrero-abril	mayo	junio	julio	agosto
Elaboración del proyín	X				
		X			

Aprobación del proyecto por comités de Ética en investigación.						
			x			
Revisión de expedientes de pacientes PO de cono por lesión premaligna que cumplan con los criterios de inclusión.						
Registrar los datos del seguimiento colposcópico en un año.				X		
Procesar la información.					X	
Presentación de tesis.						X

## 26. RECURSOS HUMANOS

Dra. Ana Laura Merlos residente de 4 años de ginecología y obstetricia.

Dr. Juan Manuel Vargas Espinoza Asesor metodológico

Dr. José Antonio Sereno Coló. Asesor clínico

Dra. Guadalupe González. Asesor clínico y técnico.

## **27. RECURSOS MATERIALES**

Computadora

Programa de estadística.

## **28. PRESUPUESTO**

Mil pesos en copias, hojas e impresiones.

## **29. PLAN DE DIFUSION Y PUBLICACION DE RESULTADOS**

Presentación de la información recabada y resultados del estudio ante sinodales y miembros de enseñanza del hospital general Dr. Miguel Silva. Enviar artículo a revista indexada para publicación del trabajo de investigación.

## **30. RESULTADOS**

Se revisaron los expedientes de las pacientes en quienes se realizó cono con asa diatérmica, enviadas de los distintos programas de detección oportuna de cáncer cervicouterino con diagnóstico citológico de lesión intraepitelial para valoración colpohistológica y tratamiento, en clínica de colposcopia del hospital general Dr. Miguel Silva, en el periodo comprendido de enero del 2012 a junio a junio del 2014. Incluimos en el estudio únicamente los expedientes que contenían historia clínica completa con todos los factores de riesgo de cada paciente y que continuaron el seguimiento colposcópico a un año postcono. El total de la muestra fue de 251 pacientes, de las cuales 53 (21.1%) presentaron recidiva de lesión en primer año de seguimiento colpocitohistológico.

## DIAGNOSTICO PREQUIRURGICO

Antes de realizar cono con asa diatérmica se realizó biopsia cervical dirigida por colposcopia en nuestras pacientes, 155(61.8%) presentaron lesión intraepitelial de bajo grado, incluyendo en este grupo, aquellas pacientes que presentaron persistencia por dos años y aquellas que la lesión se extendía a canal endocervical. 84 (33.5%) con lesión de alto grado y 12 (4.8%) con CaCu in situ, (figura 7).

Para la realización del cono, el servicio utilizó el asa de Tuxteno, de 15 x 10 mm y en cuando la lesión penetraba a canal endocervical se realizó cono central complementario con asa de 10 x 10 mm. Se realizaron los cortes con un electrodo-asa a 70 W y para la coagulación un electrodo-esfera de 5 mm a 30 W.

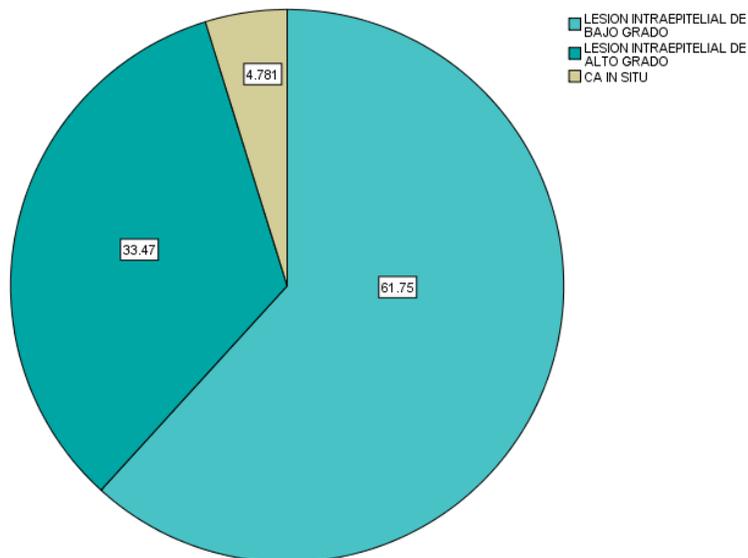


FIGURA 7. Porcentaje de los diagnósticos histológicos obtenidos por biopsia dirigida por colposcopia antes de realizar el cono con asa diatérmica.

## CARACTERITICAS GENERALES DE LAS PACIENTES

La edad promedio fue de  $36.1 \pm 7.49$  en el grupo que presentó recidiva postcono y de  $39.1 \pm 7.58$  en las pacientes que no tuvieron recidiva; en la figura 8 se muestra la distribución por grupos de edad, donde se observa un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de 33 a 39 años. En esta variable encontramos una diferencia estadística significativa entre ambos grupos con un valor de  $p= 0.025$ .

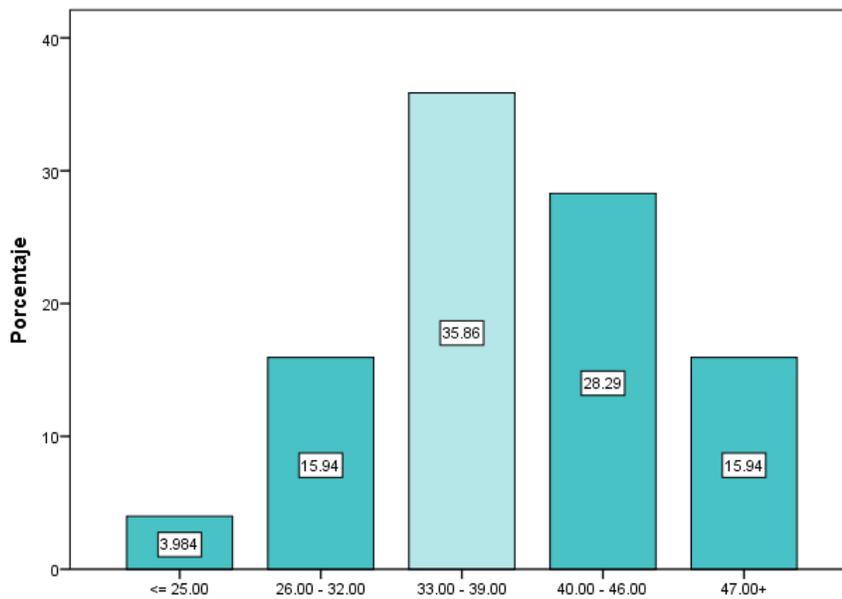


Figura 8. Distribución de las pacientes por grupos de edad

Respecto al nivel socioeconómico todas se encontraron en nivel medio y bajo predominando este último (figura 9). En el grupo con recidiva 37(69%) pertenecían al nivel bajo y 131(66%) en el segundo grupo.

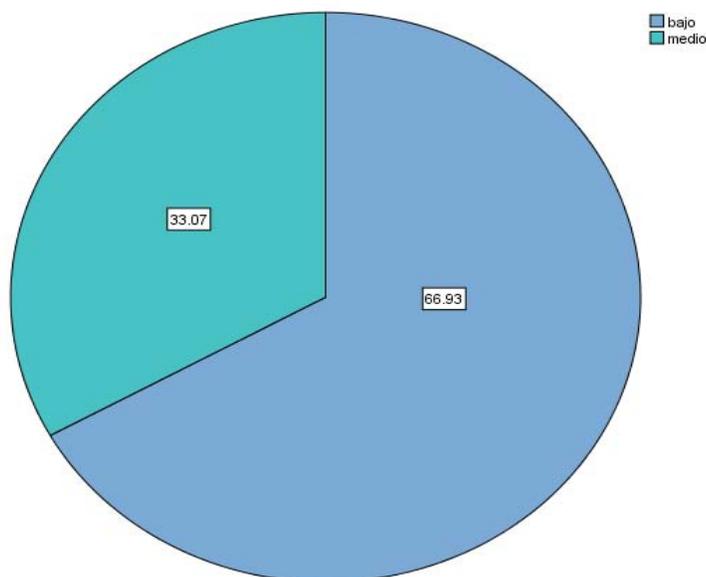


Figura 9. Porcentaje de pacientes de acuerdo al nivel socioeconómico al que pertenecen.

La edad promedio del primer coito fue de  $18.09 \pm 3.06$  y  $18.5 \pm 3.3$  respectivamente.

El número promedio de parejas sexuales fue de 2 en el grupo de pacientes con recidiva y 1.8 en las que no la tuvieron. Las gestas en promedio fue de  $3.26 \pm 1.3$  y  $3.32 \pm 1.7$ .

Dentro del grupo de pacientes con recidiva de lesión intraepitelial postcono 12 (22.6%) de ellas tenían hábito tabáquico y 31 (15.7%) pacientes en las de no recidiva. Encontramos en nuestro estudio que 37 (69%) pacientes en el grupo de recidiva eran usuarias de anticonceptivos hormonales por más de 5 años y 120 (76%) en el segundo grupo. Al momento de realizar el cono por lesión intraepitelial premaligna, se les realizó a las pacientes test de híbridos oncogénicos; encontrando que del total de la muestra 155(61%) presentaron infección por VPH de alto riesgo. En las pacientes con recidiva de lesión 38(71%) fueron positivas y 120 (60.06%) en el segundo grupo. Al momento del estudio histológico del cono se reportaron 10 (19.2%) con lesión en borde quirúrgico en las pacientes con recidiva y 26(13.1%) en el grupo que no presento persistencia de lesión. Como puede observar en la tabla 9, las variables ya descritas

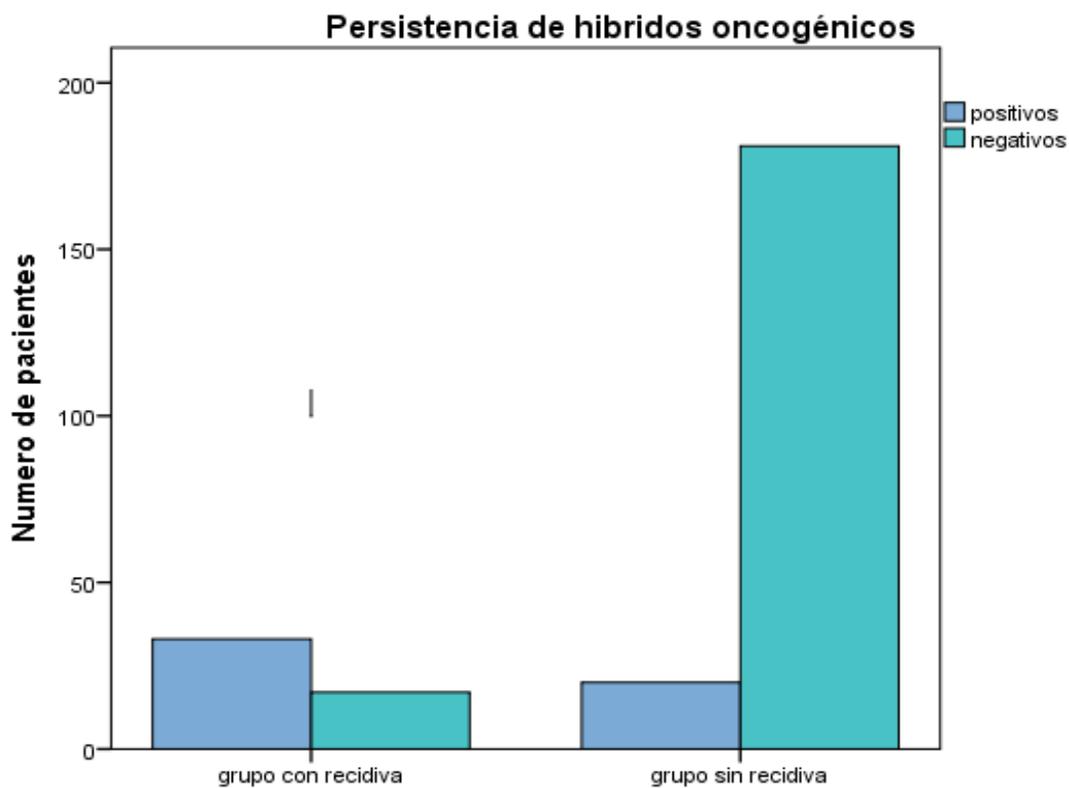
a excepción de la edad; no tuvieron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

**TABLA 9. Características generales de las pacientes.**

VARIABLES	RECIDIVA(CASOS)	NO RECIDIVA(CONTROLES)	ODDS RATIO IC 95%	P
	N=53	N=198		
Edad	36.1 ± 7.49	39.1±7.58		p= .025
Nivel socioeconómico	Bajo=37 Medio=16	bajo=131 medio=67	1.183 (.614-2.28)	p=.736
Primer coito	18.09 ±3.06	18.5 ± 3.3		p =.410
Parejas sexuales	2.08 ±1.27	1.80 ±1.21		p= .227
Gestas	3.26 ±1.3	3.32 ±1.7		p .804
Tabaquismo	Si=12 No=41	Si=31 No=167	1.577 (.746-3.33)	p= .321
Uso de hormonales	Si=37 No=16	Si=120 No=78	1.503 (.783-2.88)	p= .286
Híbridos oncogénicos	Pos = 38 Neg=15	Pos= 120 Neg=78	1.647 (.849-3.19)	p= .186
Estado de los bordes del cono	Libres=43 tomados=10	Libres=172 tomados=26	.635 (.284-1.41)	p= .373
Persistencia de híbridos al año postcono	Si=33 No=20	Si=17 No=181	17.56 (8.33-37.02)	p=.0001

FUENTE: Pacientes de clínica de colposcopia del Hospital General Dr. Miguel Silva en periodo de enero del 2012 a junio del 2014.

Al cumplir el año de seguimiento colposcópico se realizó nuevamente test de híbridos oncogénicos encontrando que en las pacientes que si presentaron persistencia de lesión 33 (62.3%) continuaron positivos y 17 (34%) en el grupo sin lesión (figura 10). Esta variable si tuvo significancia estadísticamente importante entre ambos grupos con un odds ratio de 17.568 IC (783-2.88); p=.0001.



**Figura 10. Gráfica que muestra el número de pacientes con persistencia de híbridos oncogénicos al año postcono en ambos grupos. 33(62.3%) primer grupo y 17(34%) segundo grupo.**

## **RESULTADO DEL SEGUIMIENTO COLPOSCOPICO, CITOLÓGICO E HISTOLÓGICO A UN AÑO DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CON CONO CON ASA DIATÉRMICA**

- De las 53 pacientes que presentaron persistencia de lesión intraepitelial durante el seguimiento colposcópico postcono; 6 (11%) se detectaron por medio de citología, sin ser vista la lesión colposcopicamente, por lo que se decidió dejar en vigilancia, ya que el reporte citológico fue de lesión intraepitelial de bajo grado, y no se realizó biopsia.
- En las 47 (88%) pacientes restantes se encontró lesión visible y se realizó biopsia guiada por colposcopia; encontrando 28 (59%) con LEIBG las cuales quedaron en vigilancia. A 13 (27%) se les realizó cono complementario por tratarse de LIAG y 3(.06%) más por encontrarse discrepancia entre la citología y la biopsia. Hubo 2 (.04%) que recidivaron con Ca in situ, a las cuales se decidió realizar histerectomía total abdominal y 1(.02%) con Cáncer epidermoide poco diferenciado la cual se derivó al servicio de oncología para su manejo.
- El tiempo promedio entre la realización del cono y el diagnóstico de persistencia de lesión fue de 8.92 meses  $\pm$ 3.2.
- De acuerdo a nuestros resultados las pacientes que tuvieron lesión en borde quirúrgico en el estudio histológico del cono, presentaron un riesgo de persistencia de lesión intraepitelial de 18.8%.
- El resultado del estudio histológico de los conos fue satisfactorio ya que el 85% estuvieron libres de lesión en borde quirúrgico.

## RELACION DEL DIAGNOSTICO HISTOLOGICO DEL CONO Y LA RECIDIVA

Dentro del grupo de pacientes que tuvieron LEIBG en el estudio histológico del cono, 31 (.2%) presentaron persistencia de lesión; aquellas con diagnóstico de LIAG 19 (22%) y Ca in situ 3 (25%) figura 11.

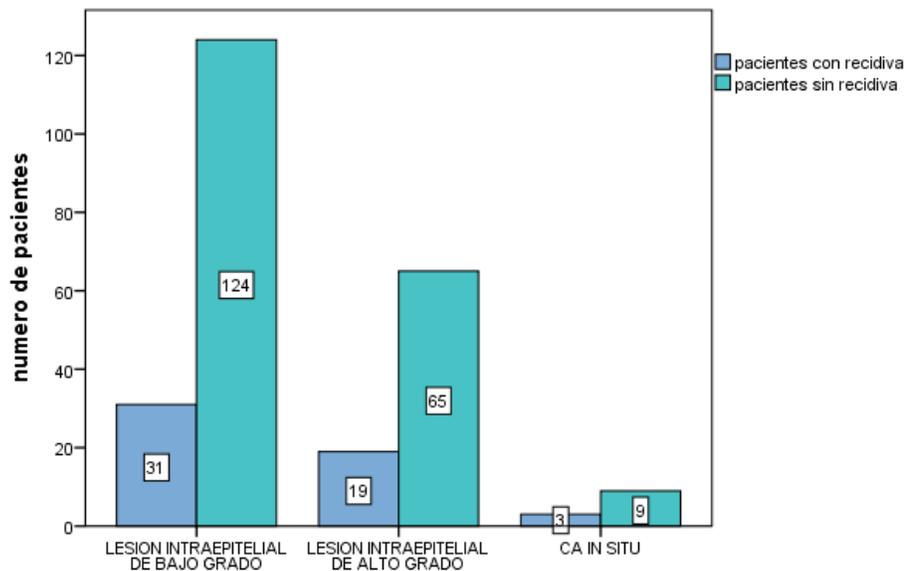


Figura 11. Gráfica que muestra el número de pacientes que presentaron recidiva de acuerdo al diagnóstico histológico del cono. LEIBG 31(.2%), LEIAG 19(22%) y Ca In situ 3(25%).

### 31.- DISCUSION

Los estudios epidemiológicos han buscado diversas explicaciones que han ayudado a comprender el desarrollo del cáncer de cérvix.

La edad promedio de la aparición de cáncer cervicouterino es a los 47 años de edad,<sup>68</sup> es bien sabido, que es posible la detección de lesiones premalignas 10 años antes. En nuestro estudio el promedio de edad de las pacientes fue de 38.6 años  $\pm$ 7.5 de acuerdo a lo escrito en la literatura.<sup>69</sup> El total pertenecía al estrato socioeconómico bajo

y medio, en su mayoría derivadas de los diferentes programas de detección oportuna del cáncer cervical. Encontramos un porcentaje de persistencia de lesión postcono del 21.1%. Existen múltiples publicaciones similares a la nuestra, donde las tasas de recurrencia después del cono con asa diatérmica varían de acuerdo con el estudio, tiempo de seguimiento y tipo de vigilancia que se utilice para detectar recurrencias, en general hay reportes que van desde el 4 al 40%.<sup>58</sup> El seguimiento en nuestras pacientes fue colpocitohistológico y únicamente se tomó en cuenta el primer año postcono. El promedio de tiempo para la recidiva fue de 8.92 meses. Existen 3 estudios realizados en países subdesarrollados como el nuestro, en Lima, Venezuela y Cuba donde la frecuencia de recidiva fue de 17.6%, 11.76% y 28% respectivamente y el promedio de tiempo a la recidiva fue similar al de nuestro estudio. Sin embargo en algunos estudios donde el seguimiento ha sido a largo plazo se ha encontrado que el tiempo promedio de recurrencia puede ir, de 10 a 20 meses, por lo que se recomienda que el seguimiento postcono debe llevarse a cabo por dos años mínimo.<sup>57</sup> El comportamiento sexual de la mujer aumenta el riesgo de infección por el VPH (edad del primer coito, el número de parejas sexuales, relaciones sexuales con hombres que tienen o han tenido múltiples parejas sexuales).<sup>70</sup> La edad promedio del primer coito fue de 18.03 años  $\pm$ 3.3. A mayor número de parejas sexuales y mayor número de partos, mayor probabilidad de lesiones intraepiteliales; <sup>71</sup>en nuestro estudio el promedio de parejas sexuales fue 2 y 3 partos, aunque no hubo diferencia significativa entre ambos grupos respecto a estas variables encontramos un alto porcentaje de pacientes con infección por VPH, factor importante para desarrollar lesión intraepitelial premaligna. El tabaco tiene un efecto carcinogénico directo y produce una alteración de la inmunidad local en el cuello uterino, favoreciendo la

cronificación de la infección por VPH. McIntyre-Seltman K y colaboradores en el 2005, publican un estudio en el que se incluyeron 5060 mujeres con diagnóstico citológico de LEIBG o ASCUS y concluyen que en estas pacientes las mujeres fumadoras con infección por VPH-AR son hasta tres veces más propensas a progresar a CIN 3 o carcinoma de cérvix, que las no fumadoras.<sup>72</sup> En nuestro estudio dentro del grupo de pacientes que tuvieron persistencia de lesión intraepitelial el 22.6% fumaban; contra un 15.7% en el segundo grupo. Aunque no se encontró un riesgo relativo significativo, quizá por el número de muestra en nuestro estudio, si se puede observar que existe una tendencia en el grupo con recidiva de lesión. Al igual que en los estudios realizados en Venezuela y Cuba, el nuestro tampoco demostró importancia significativa entre ambos grupos de pacientes en cuanto al uso de hormonales. Únicamente en el estudio que se realizó en Cuba se llevó a cabo test de híbridos de alto riesgo oncogénico al momento de realizar el cono, encontrando que en 70% de sus pacientes coexistía NIC en sus diferentes modalidades e infección por VPH; resultados similares a nuestro estudio (60%); sin embargo no se realizó un estudio de control postcono. En nuestras pacientes se repitió prueba de híbridos oncogénicos al año postcono, encontrando que la persistencia de VPH oncogénico tiene una significancia estadísticamente importante entre ambos grupos con un odds ratio de 17.568 y un IC 95% entre 8.336 y 37.021, coincidiendo con lo escrito en la literatura ya que Khan y colaboradores estudiaron las diferencias en la progresión a CIN según el tipo de VPH-AR. En mujeres infectadas por VPH-AR con citología inicial negativa, el 10% de las mujeres infectadas por el VPH 16 o 18 presentaron CIN 3 a los 3 años. El 18-20% a los 10 años. Sin embargo la progresión a CIN de las mujeres con otros tipos de VPH-AR fue del 3% lo que nos afirma que el cáncer de cuello uterino es el

resultado final de una infección no resuelta por el VPH.<sup>73, 74</sup> En el estudio histológico del cono se encontraron únicamente 10(19.2%) con lesión en borde quirúrgico en el grupo con recidiva. Respecto al estado de los bordes la bibliografía nos indica que la afectación de los márgenes no es sinónimo de enfermedad residual, la mayoría de las pacientes con márgenes positivos no presentan fallos del tratamiento y los márgenes libres de enfermedad no garantizan el éxito del tratamiento. Los márgenes afectos pueden ser consecuencia de la respuesta inflamatoria de la herida o por el efecto térmico al momento de hacer el cono.<sup>45</sup> En nuestra población el riesgo de persistencia de lesión, con borde quirúrgico tomado fue de 18.8% lo que nos afirma que este no es un factor que determine que la lesión continuará latente después del tratamiento quirúrgico conservador. Baser y colaboradores en el 2013 publicaron un estudio donde incluyeron 173 pacientes postoperadas de cono dividiéndolas en 2 grupos; sin lesión en borde quirúrgico y con lesión, el seguimiento fue durante un año, encontraron recidivas similares en ambos grupos 9.1 contra 9.7% p 0.05. Por lo que recomiendan que el seguimiento debe ser igual en ambos grupos.<sup>78</sup> Dentro de las limitaciones de los estudios similares realizados en lima, Venezuela y Cuba<sup>75, 76,77</sup> encontramos que no se estudiaron todos los factores de riesgo para cáncer cervicouterino; lo cual si se llevó a cabo en nuestra investigación. El resultado del estudio histológico de los conos fue satisfactorio ya que el 85% estuvieron libres de lesión en borde quirúrgico, lo que concuerda con la literatura que nos dice que el cono tiene hasta un 90% de éxito, aun con márgenes positivos.<sup>57</sup>

### **32. CONCLUSIONES**

La frecuencia de recidiva en las pacientes de clínica de colposcopia del Hospital General Dr. Miguel Silva fue de 21.1%.

El único factor de riesgo en el cual encontramos asociación a la persistencia de lesión después de del cono con asa diatérmica, fue la persistencia de híbridos oncogénicos.

A pesar de la alta efectividad del cono con asa diatérmica, como tratamiento quirúrgico conservador para lesión intraepitelial, es necesario el seguimiento colposcópico de las pacientes a largo plazo ya que a pesar de la negatividad de los bordes quirúrgicos del cono, existe un riesgo no despreciable de persistencia o recurrencia de lesión.

### 33. BIBLIOGRAFIA

1. Roa E, Osorio E, Lizana S, Herrera R. Conización LEEP en NIE de alto grado en una institución privada de salud. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 259-62.
2. Olarte G, Aristizábal W, Gallego P, Rojas J, Botero B, Osorio G. Detección Precoz de Lesiones Intraepiteliales del Cuello Uterino en Mujeres, mediante la Técnica de Espectroscopia de Impedancia Eléctrica. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2007; 58:13-20.
3. Lina Sofía Palacio-Mejía, D. e.-P. (2009). Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *salud pública de méxico*, 208-19.
4. Chavarro N, Arroyo G, Alcazar LF, Murichi GW, Pérez I. Cáncer cervicouterino. *Anales de Radiología*, México 2009; 1: 61-79.
5. Nazzal O, Suárez E, Larraguibel R, Rojas L, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2006; 71:341-8.
6. De Palo G, Dexeus S, Chanen W. *Patología y Tratamiento del Tracto Genital Inferior*. 2 da. Edición. Barcelona, España: Editorial Masson; 2007. p. 322.
7. González P, Puga M, Mondaca L, Maluje R, Ledezma R, Mira M. Reporte comparativo de procedimientos escicionales en patología cérvico – uterina. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. 2004; 15:5-8.

8. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAM 2008*. s.l. : Int J Cancer, 2010. 127:2893-917.
9. Montz, F. (2000). Management of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and low-grade squamous intraepithelial lesion and potential complications. *Clin Obstet Gynecol.*, 394-409.
10. Philip J. DiSaia, M. a. (2012). *Clinical Gynecologic Oncology* (Vol. 8). Philadelphia: Elsevier.
11. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero S, Herrero R et al. Epidemiologic Classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. 2003. 348(6): 518-27.
12. Trottier H, Franco EL. *The epidedmiology of genital human papillomavirus infection*. s.l. : Vaccine, 2006. 24 (supl 1):S1-15.
13. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. *Environmental co-factors in Human Papillomavirus carcinogénesis*. s.l. : Virus Res, Nov.2002. 89 (2): 191-199.
14. 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*. s.l. : JAMA, 2002. 287(16):2114-2119.
15. Tavassoli F.A., Devilee P. *International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Lyon: International Agency for Research on Cancer : s.n., 2003.
16. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN et al. *Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women*. s.l. : Lancet, 2004. 364:1678-83.

17. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. *Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear*. s.l. : Lancet, 2001. 358: 1782-3.
18. Ostor GA. *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*. . s.l. : Int J Gynecol Pathol, 1993. 12:186-92.
19. Schiffman M, Kjaer SK. *Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia*. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2003. 31; 14-9.
20. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. s.l. : J Infect Dis, 2005. 191 (5): 731-8.
21. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in Human Papillomavirus carcinogenesis. s.l. : Virus Res, Nov.2002. 89 (2): 191-199.
22. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis- role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. s.l. : J Natl Cancer Inst Monogr., 2003. 31:20-8.
23. Cogliano V, Baan R, Straif Y et al. . Carcinogenicity of Human Papillomaviruses. s.l. : Lancet Oncol., 2005. Issue 4: 204
24. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. . *Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study*. s.l. : Lancet, 2002. 359:1093-101.
25. Rieck G, Fiander A. *The effect of lifestyle, role of diet and nutrition factors on gynaecological cancer*. s.l. : Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, 2006. 20 (2):227- 251.

26. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. s.l. : Br J Cancer., 2001. 89:1616-23.
27. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KI, Watkins-Riedel T, Singer CF, Cubista E, Czerwenka KF. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. s.l. : Gynecol Oncol, 2004. 92: 873-80.
28. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. s.l. : Am J Epidemiol., 2003. 158: 486-94.
29. Puig-Tintoré LM, Cortés X, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, Alonso I, Cararach M, Vidart JA, Alba A, Martínez-Escoriza JC, Coll C, Vilaplana E, Hardisson D, Bosch X. *Prevención del cáncer cuello uterino ante la vacunación frente a virus del papiloma humano*. s.l. : Prog Obstet Ginecol, 2006. 49 Supl 2: 5-62.
30. Cancer, IARC International Agency for Research on. *Cervix Cancer Screening*. s.l. : IARC Handbooks of Cancer Prevention, 2005. Vol. 10. IARC Press Lyon. Vol 10.
31. A.C.S. *Cáncer facts and figures 2008*. s.l. : American Cancer society, 2008.
32. A.C.O.G. *Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*. s.l. : Cervical Cytology Screening., 2003. N° 45. August.
33. Berek SJ, Hacker FN. *Ginecología Oncológica Práctica*. Cuarta ed. México. McGraw-Hill Interamericana. 2006:265-336.

34. Cuzick J, Clavel C, Petry KU et al. *Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening*. s.l. : Int J Cancer, 2006. 119: 1095-1101.
35. Brown AD, et al. Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensibility of Papanicolau testing. s.l. : JAMA, 1999. 281:347-353.
36. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. s.l. : Obstet Gynecol., 2008. 111: 167-77.
37. Cuzick J, Arbyn M, Rengswamy S et al. Overview of Human Papillomavirus-Based and Other Novel Options for Cervical Cancer Screening in developed and undeveloping Countries. s.l. : Vaccine, 2008. 26S: (29-41).
38. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2008. 100:492-501.
39. Bornstein J , Bentley J, Bösze P , Girardi F , Haefner H , Menton M , et al. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. Obstet Gynecol 2012 Jul; 120 (1) :166-172
40. Vlastos, A.T., Richards-Kortum R., Zuluaga A. y Follen M. (2002). New approaches to cervical cancer screening. Contemporary Ob/Gyn, 87–103.
41. Ceccini, S., Bonardi R., Lossa A., Zapata M., Ciatto S. (1997). Colposcopy as a primary screening test for cervical cancer. Tumori, 83,810-313.
42. Hammes Is, Naud P, Passos EP, Matos J, Brouwers K, Rivoire W, Syrjänen KJ. Value of the international federation for cervical pathology and colposcopy (IFCPC)

terminology in predicting cervical disease. s.l. : J low genit Tract dis, 2007, Jul. 11(3):158-65.

43. Mitchell MF, Cantor SB, Ramanujam N, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R. *Fluorescence spectroscopy for diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix*. s.l. : Obstet Gynecol, 1999. 93:462-70.

44. Ribaldone R, Boldorini R, Capuano A, Arrigoni S, Di Oto A, et al. . Role of HPV testing in the follow-up of women treated for cervical dysplasia. s.l. : Arch Gynecol Obstet, (2010). 282:193–197.

45. Paraskevaidis E, K. G.-M. (2001). Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gyneco, 833–6.

46. Andia D, M. d. (2011). Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*, 225–8.

47. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. *Large Loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia*. s.l. : Br J Obstet Gynecol, 1989. 96: 1054-60.

48. Cabrera J, Villanueva J, Correa L, Landeros J, Navarrete J, Silva I, et al. Uso del Asa Electroquirúrgica en Neoplasias Preclínicas del Cérvix. ¿Quiénes, cuantas y por qué necesitaron un segundo Tratamiento? Revista Chilena Obstetricia y Ginecología. 2002;67:461-6.

49. Santiago H. Diagnóstico de las Neoplasias Cervicales. Granada: Editorial Universidad de Granada. 2000. p. 231.

50. Varela J, Egaña J, Gonzalez D. Conizacion por asa. Experiencia en Hospital Carlos Van Buren. Revista Chilena Obstetricia y Ginecologia. 2002;67:3—9.

51. Roa E, Osorio E, Lizana S, Herrera R. Conización LEEP en NIE de alto grado en una institución privada de salud. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2009;259—62.
52. González P, Puga M, Mondaca L, Maluje R, Ledezma R, Mira M. Reporte comparativo de procedimientos escicionales en patología cervico uterina. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*. 2004; 15:5—8.
53. Wright TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon DD. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guideline for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:346—55.
54. Umiri M, Urteaga N, Uruchi D, Uscamayta F. Frecuencia y conducta terapéutica de lesiones precancerosas de cuello uterino en el Hospital de la Mujer. La Paz — Bolivia (Enero 2005 - Abril 2007). *Revista Científica Boliviana «Ciencia y Medicina»*2007;8:13—8.
55. Duarte-Franco E, F. E., & 4:S13. (2004). Cancer of the uterine cervix. 4(S13).
56. Soutter WP, Sasiene P, Panoskaltsis T. *Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia*. s.l. : Int J Cancer, 2005. 118: 2048-2055.
57. Murta EF, S. A. (2006). Clinical significance of a negative loop electrosurgical excision procedure, conization and hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol*, 50-2.

58. Gonzalez DI Jr, Zahn CM, Retzloff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;180(2):276-82.
59. Saslow D, Runiwicz C, Solomon D. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(6):342-62.
60. Wrigth TC, Massad LS, Dunton CHJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. s.l. : *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 197: 340-5.
61. Chan BK, Melnikow J, Slee CA, Arellanes R, Sawaya GF. *Posttreatment human papillomavirus testin for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review.* s.l. : *Am J Obstet Gynecol*, 2009. 200(4):422e1-9.
62. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D. HPV testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for post treatment cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer epidemiol.* s.l. : *Biomarkers Prev*, 2006. 15: 908-14.
63. Lu CH, L. F. (2000). Predictive Factor for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III. *Gynecol Oncol*, 284-8.
64. Kietpeerakool C, S. P. (2010). "Top hat" versus conventional loop electrosurgical excision procedure in women with a type 3 transformation zone. *J Gynaecol Obste*, 59-62.
65. Park JY, L. S. (2007). Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 39-44.
66. Duarte-Franco E, F. E., & 4:S13. (2004). *Cancer of the uterine cervix.* 4(S13).

67. Paraskeivaidis E, Lalantaridou SN, Paschopoulos M, Zikopoulos K, Diakomanolis E, et al. *Factors affecting outcome after incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia*. s.l. : Eur J Gynecol Oncol, 2003. 6: 541-3.
68. Cieza J, Cueva F, Uchiyama E, Linares V. Factores de riesgo en cáncer de cuello uterino. *Ginecol Obstet (Perú)*. 1997;43(2):107-9.
69. Alonso P, Lozano E, Hernandez M. *Cáncer cervicouterino*. Tercera ed. México DF. Editorial Panamericana. 2006:1-45.
70. Herrero R, Brinton LA, Reeves et al. *Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices and invasive cervical cancer in a high-risk population*. s.l. : Cancer, 1990. 65:380-386.
71. Gonzalez DI Jr, Zahn CM, Retzlaff MG, Moore WF, Kost ER, Snyder RR. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;180(2):276-82.
72. McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M et al. *Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology*. *Cancer Epidemiol Biomarkers and Prev.*, 2005. Vols. 14(5):1165-70. 14(5):1165-70.
73. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. *J Clin Pathol*, 2002. 55(4): 244-65.
74. Kauh MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, et al. The elevated 10-year risk of cervical pre-cancer and cancer in women with HPV type 16 or 18 and possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. s.l. : J Natl Cancer Inst, 2005. 97: 1072-9.

75. Pinto de Montero M. Persistencia o recidivas de NIC en pacientes conizadas, Rev Obstet Ginecol Venez, junio 2013, 738( 2 ):99-107.
76. Armelle L, Rojas- Clavijo, García L, Bautista M. Recidivas de lesiones premalignas de cérvix en pacientes tratadas con cono leep. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2010;55:39-43.
77. Montero J.F, Bosques Diego O, Delgado R, Díaz I. Tratamiento y seguimiento de las lesiones premalignas del cuello uterino.
78. Baser E, Ozgu E, Erkilink S, Yalcin H, Centinkaya N, Sirvant L. Clinical outcomes in cases with absent cervical Dysplasia, in cold knife conizatation specimens. DOI:<http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.11.6693>.

### 34. ANEXOS:

<b>NUM EXPEDIENTE:</b>	
<b>RECURRENCIA POTRATAMIENTO QUIRURGICO</b>	SI NO
<b>NIVEL SOCIOECONOMICO</b>	BAJO MEDIO
<b>EDAD DE LA PRIMERA RELACION SEXUAL</b>	
<b>EDAD AL MOMENTO DE REALIZAR EL CONO</b>	
<b>NUMERO DE PAREJAS SEXUALES</b>	1 2 MAS DE 2
<b>NUMERO DE PARTOS</b>	1 2 MAS DE 2
<b>HIBRIDOS ONCOGENICOS</b>	POSITIVOS NEGATIVOS
<b>TABAQUISMO</b>	SI NO
<b>USO DE HORMONALES</b>	SI NO
<b>DIAGNOSTICO PREQUIRIGICO</b>	LEIBG LEIAG CACU IN SITU
<b>TIEMPO ENTRE LA REALIZACION DEL CONO Y LA RECURRENCIA</b>	
<b>COLPOSCOPIA DURANTE EL SEGUIMIENTO</b>	PERSISTENCIA DE LA LESION PROGRESION DE LA LESION REGRESION DE LA LESION

ESTADO DE LOS BORDES	LIBRES TOMADOS
<b>PERSISTENCIA DE HIBRIDOS ONCOGENICOS EN EL SEGUIMIENTO COLPOCOPICO</b>	SI NO