



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

**PORCENTAJE DE PERSISTENCIA, PROGRESIÓN
Y REMISIÓN DE LESIÓN INTRAEPITELIAL
DE BAJO GRADO, SEGUIMIENTO A 6 Y 12 MESES**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. PAULINA BERISTAIN MARTÍNEZ

ASESOR

DR. VÍCTOR EDMUNDO VALDESPINO CASTILLO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA



Ciudad de México

GRADUACIÓN FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente, informamos que la **Dra. Paulina Beristain Martínez**, residente de la Especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis **“Porcentaje de persistencia, progresión y remisión de lesión intraepitelial de bajo grado, seguimiento a 6 y 12 meses”** con número de proyecto R-2019-3606-026 y otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Víctor Edmundo Valdespino Castillo
Asesor de Tesis

1. Agradecimientos

A mis padres por siempre ponerme el ejemplo, el ayudarme a superarme en todo momento y siempre creer en mí; así como al resto de mi gran familia que me han apoyado incondicionalmente.

A todos los médicos que ayudaron a mi formación durante mi residencia, los cuales fueron dejando una huella y siempre mantenían esa chispa de curiosidad en mí.

A todos mis amigos y compañeros que hicieron que la residencia fuera más llevadera y que me apoyaron aún en los momentos más difíciles.

A mi tutor de tesis Dr. Víctor Edmundo Valdespino Castillo por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento.

2. Índices de contenido, tablas y figuras

2.1. Índice de Contenido

1. Agradecimientos	2
2. Índices de contenido, tablas y figuras.....	3
2.1. Índice de Contenido	3
2.2. Índice de Tablas.....	4
2.3. Índice de Figuras.....	4
3. Abreviaturas	5
4. Resumen.....	6
5. Abstract	7
6. Antecedentes científicos	8
<i>Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado</i>	10
7. Planteamiento del problema	11
8. Justificación	11
9. Objetivos	11
9.1. Objetivos específicos.....	11
10. Hipótesis.....	12
11. Material y Métodos.....	12
11.1. Variables.....	12
11.2. Recolección de datos.....	14
11.3. Análisis estadístico	14
11.4. Aspectos éticos y de bioseguridad	14
11.5. Recursos, financiamiento y factibilidad	15
12. Resultados	16
13. Discusión	18
14. Conclusión	19
15. Referencias.....	20
16. Anexos.....	22
Anexo 1. Tablas	22
Anexo 2. Figuras	25

2.2. Índice de Tablas

Tabla 1. Variables en la ecuación de la regresión logística binaria para evaluar el impacto de las variables en la persistencia o progresión de LIEBG a los 6 meses.	22
Tabla 2. Variables en la ecuación de la regresión lineal para evaluar el impacto de las variables en la persistencia o progresión de LIEBG a los 12 meses.	23
Tabla 3. Variables en la ecuación de la regresión lineal para evaluar el impacto de las variables estratificadas en la persistencia o progresión de LIEBG a los 6 y 12 meses	24

2.3. Índice de Figuras

Figura 1. Distribución de edades de pacientes con LIEBG	25
Figura 2. Distribución del número de parejas sexuales	26
Figura 3. Distribución de la edad de inicio de vida sexual	27
Figura 4. Distribución de los diagnósticos en muestra basal y durante los seguimientos a los 6 y 12 meses.....	28
Figura 5. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon de diagnóstico.....	29
Figura 6. Medias de edad entre pacientes con regresión vs persistencia/progresión de LIEBG a los 6 (A) y 12 meses (B).....	26
Figura 7. Medias de parejas sexuales entre pacientes con regresión vs persistencia/progresión de LIEBG a los 6 (A) y 12 meses (B).	26
Figura . 8 Medias del IVSA entre pacientes con regresión vs persistencia/progresión de LIEBG a los 6 (A) y 12 meses (B).	32

3. Abreviaturas

ASC: Células escamosas atípicas

IVSA: Inicio de vida sexual activa

LIEAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

LIEBG: lesión intraepitelial escamosas de bajo grado

VPH: Virus del papiloma humano

4. Resumen

PORCENTAJE DE PERSISTENCIA, PROGRESIÓN Y REMISIÓN DE LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO, SEGUIMIENTO A 6 Y 12 MESES.

Introducción: El cáncer cervicouterino, en México, es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, con una incidencia anual de 23.3 casos por 100 000 mujeres. Dentro de las principales lesiones precursoras se encuentra la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), de la cual se ha descrito una regresión de LSIL es más común en adolescentes que en adultos, reportándose una regresión del 50-80% en mujeres adultas (mayores de 21 años) y un 90% en adolescentes y mujeres jóvenes (de 13 a 21 años). En cuanto a la progresión se han reportado del 1- 26% y una persistencia del 4- 67%.

Objetivo: Conocer el porcentaje de persistencia, progresión y remisión de la lesión intraepitelial de bajo grado a los 6 y 12 meses del diagnóstico; así como identificar los principales factores de riesgo asociados a la persistencia o progresión de la lesión intraepitelial de bajo grado.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo, el cual incluyó a todas las mujeres que recibieron atención médica en el servicio de Colposcopia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala", en el periodo 1 de marzo de 2018 a 31 de mayo de 2018; las cuales contaban con diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de bajo grado; se analizaron los porcentajes de progresión, remisión o persistencia de la lesión intraepitelial en seguimiento citológico a los 6 y 12 meses, además del análisis de la edad, tabaquismo, inicio de vida sexual activa y número de parejas sexuales y su asociación a los resultados de los controles citológicos.

Resultados: Un total de 147 mujeres cumplieron con los criterios de selección para el análisis final. Al primer seguimiento a los 6 meses: 62.6% (n=92) resultado negativo, 30.6% (n=45) LIEBG, y 6.8% (n=10) ASC-US. Durante el último seguimiento al año los hallazgos fueron: 84.4% (n=124) negativos, 12.9% (n=19) LIEBG, 2% (n=3) ASC-US, y un único caso (0.7%) con LIEAG. El análisis de regresión logística indica que las variables analizadas para el seguimiento a los 12 meses, se logró explicar únicamente el 7.2 % de la variabilidad de la persistencia o progresión de LIEBG ($R^2=0.072$, $p=0.026$), destacando que por cada pareja sexual se aumentó la posibilidad de persistencia o progresión en 1.2 veces (OR=1.203, $p=0.022$, IC95%: 1.027 – 1.409).

Conclusiones: Los hallazgos del presente trabajo de tesis están de acuerdo con los estudios publicados previamente y respaldan la opción de un tratamiento conservador para las mujeres con LIEBG, siguiendo las pautas de las guías de práctica clínica y no un sobre tratamiento innecesario.

Palabras Clave: displasia cervical; progresión, persistencia y regresión de lesión intraepitelial de bajo grado.

5. Abstract

PERCENTAGE OF PERSISTENCE, PROGRESSION AND REMISSION OF LOW-GRADE INTRAEPITHELIAL LESION, FOLLOW-UP AT 6 AND 12 MONTHS.

Introduction: Cervical cancer, in Mexico, is the second leading cause of cancer death in women, with an annual incidence of 23.3 cases per 100,000 women. Among the main precursor lesions is low-grade squamous intraepithelial lesion (LIEBG), of which a regression of LSIL has been described is more common in adolescents than in adults, with a 50-80% regression being reported in adult women (over 21 years old) and 90% in adolescents and young women (from 13 to 21 years old). As for the progression, 1- 26% and a persistence of 4- 67% have been reported.

Objective: To know the percentage of persistence, progression and remission of low-grade intraepithelial lesion at 6 and 12 months of diagnosis; as well as identifying the main risk factors associated with the persistence or progression of low-grade intraepithelial lesion.

Material and methods: An observational, descriptive, longitudinal and retrospective study was conducted, which included all the women who received medical attention in the Colposcopy service of the Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala", in the period March 1, 2018 to May 31, 2018; which had a cytological diagnosis of low-grade intraepithelial lesion; the percentages of progression, remission or persistence of the intraepithelial lesion were analyzed in cytological follow-up at 6 and 12 months, in addition to the analysis of age, smoking, onset of active sexual life and number of sexual partners and their association with the results of Cytological controls

Results: A total of 147 women met the selection criteria for the final analysis. At the first follow-up at 6 months: 62.6% (n = 92) negative result, 30.6% (n = 45) LIEBG, and 6.8% (n = 10) ASC-US. During the last follow-up a year, the findings were: 84.4% (n = 124) negative, 12.9% (n = 19) LIEBG, 2% (n = 3) ASC-US, and a single case (0.7%) with LIEAG. The logistic regression analysis indicates that the variables analyzed for 12-month follow-up were only able to explain 7.2% of the variability of LIEBG persistence or progression ($R^2 = 0.072$, $p = 0.026$), highlighting that for each couple Sexually the possibility of persistence or progression was increased by 1.2 times ($OR = 1,203$, $p = 0.022$, 95% CI: 1,027 - 1,409).

Conclusions: The findings of this thesis work are in accordance with previously published studies and support the option of a conservative treatment for women with LIEBG, following the guidelines of clinical practice guidelines and not an unnecessary over-treatment.

Keywords: cervical dysplasia; progression, persistence and regression of low-grade intraepithelial lesion.

6. Antecedentes científicos

La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente, cerca de 530 000 mujeres en todo el mundo son diagnosticadas con cáncer cervical y alrededor de 265 672 mueren anualmente a causa de esta enfermedad, de las cuales el 87% ocurren en países en vías de desarrollo. Siendo la tercera causa de muerte a nivel mundial y la segunda en países en vías de desarrollo. [1,2]

En México el cáncer del cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer. Anualmente se estima una ocurrencia de 13,960 casos en mujeres, con una incidencia de 23.3 casos por 100,000 mujeres. En el año 2012, se registraron 3,832 defunciones en mujeres. [3]

El cáncer cervicouterino, se asocia con la infección del virus del papiloma humano (VPH), el cual afecta a 8 de cada 10 personas en algún momento de la vida, pero sólo una de cada 1 000 mujeres persistirá con la infección y podrá progresar a cáncer. La incidencia de infección por VPH persistente es mayor en mujeres de 18 a 35 años. [3]

La infección persistente de cualquiera de los subtipos oncogénicos del VPH es necesaria, aunque no la causa suficiente del cáncer cervical. El VPH es la infección de transmisión sexual más común, esta infecta las células de la capa basal del epitelio cervical en la zona de transformación que contiene los receptores específicos del VPH. La replicación del virus en las células diferenciadoras provoca cambios celulares de predominio en el tercio inferior del epitelio caracterizado por atipia coilocitótica, agrandamiento nuclear o multinucleación, hiper cromasia y halos perinucleares. Dichos cambios se conocen como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG). Aproximadamente el 90% de las infecciones por VPH desaparecen en 2 años debido a la inmunidad natural y con ello desaparecen las lesiones. La persistencia de la infección oncogénica por VPH en el epitelio cervical en una pequeña proporción de mujeres infectadas causa la inactivación de los genes supresores de tumores (p53 y pRB) por las oncoproteínas virales E6 y E7, lo que conduce a la interferencia de los controles del ciclo celular normal. La replicación de células sin los mecanismos de control natural da lugar a las lesiones premalignas y el cáncer cervicouterino. [4]

La citología cervical se convirtió en la prueba estándar de detección de cáncer y lesiones cervicales premalignas con la aparición del frotis de Papanicolaou en 1941, presentando posteriores modificaciones con las preparaciones en base líquida, y agregándose posteriormente la prueba de detección de virus del papiloma humano, la cual ha incrementado la detección de neoplasias cervicales. [5]

Los cambios premalignos del cuello uterino han presentado diversos cambios en cuanto a su terminología desde 1988 fecha en la que se introdujo el sistema Bethesda, mismo que se ha revisado en 1991, 2001 y finalmente en 2014. Dentro de las anomalías de células escamosas se describen: [6]

- Células escamosas atípicas (ASC): se clasifican como de significado indeterminado (ASC-US) o aquellas donde no puede excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto

grado (ASC-H), se ha descrito que aproximadamente el 5 al 10% de las ASC se designan como ASC-H. [7]

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) que incluye cambios compatibles con infección por VPH y hallazgos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical 1 (CIN 1).
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG) incluye cambios compatibles con hallazgos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical 2 y 3 (CIN 2-3).
- Carcinoma de células escamosas.

El cambio en la terminología a LIEBG y LIEAG en el sistema Bethesda, se realizó en reconocimiento del curso clínico diferente de estos dos niveles de cambios celulares; tal es el caso de la LIEBG que se presenta especialmente en mujeres jóvenes, tratándose generalmente de una infección de VPH transitoria, mientras que LIEAG se asocia con la infección persistente por VPH de alto riesgo y un mayor riesgo de progresión a cáncer de cuello uterino. [8]

Las anomalías citológicas deben evaluarse más a fondo con una colposcopia y una biopsia de ser necesario, ya que el hallazgo de LIEBG versus LIEAG en la citología no constituye un diagnóstico de una anomalía histológica, tal es el caso de los hallazgos citológicos que pueden asociarse con un resultado histológico de menor o mayor grado de gravedad de lesión. [9]

Incidencia de resultados de citología cervical, en mujeres de 30 a 64 años. [10]

CITOLOGÍA	INCIDENCIA (%)
Negativo	96
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)	2.8
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)	0.97
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)	0.21
Células glandulares atípicas (AGC)	0.21
Células escamosas atípicas; no puede excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (ASC-H)	0.17
Carcinoma cervical de células escamosas	0.02

Dentro de los cofactores de riesgo para infecciones persistente de VPH y finalmente el desarrollo de cáncer cervicouterino se han descrito: la infección por VPH de alto riesgo como lo son el 16 y el 18 con un OR de 2.82; inicio de vida sexual activa a edad temprana, multiparidad, múltiples parejas sexuales, no uso de preservativo, infecciones por *Chlamydia trachomatis* y Herpes genital, tabaquismo con OR 1.9 y uso prolongado de anticonceptivos hormonales orales en un periodo de 5 a 9 años OR 2.82. [11]

Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

La lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) es la segunda anomalía citológica cervical más frecuente. [10] Reportada de un 2% al 3% de todos los hallazgos de la citología en EE. UU. [12]

Respecto al riesgo de enfermedad coexistente premaligna o maligna se han descrito en resultados de citología únicamente con LIEBG presencia de una LIEAG del 16 – 5.2%, y de cáncer cervical del 0.16%; en los casos que se cuenta con LIEBG y VPH positivo, un riesgo de LIEAG del 19-6.1%; finalmente en los casos de LIEBG y VPH negativo riesgo de LIEAG del 5.1-2%. [10]

Los datos sobre la regresión y la historia natural de la infección por LIEBG y HPV en mujeres jóvenes de 13 a 22 años han demostrado que la mayoría de las infecciones por HPV son transitorias, con una regresión del 70% de los tipos de HPV de alto riesgo dentro de tres años y regresión de más del 90% para los tipos de bajo riesgo. La regresión de LIEBG es más común en adolescentes que en adultos, reportándose una regresión del 50-80% en mujeres adultas (mayores de 21 años) y un 90% en adolescentes y mujeres jóvenes (de 13 a 21 años). [13] En cuanto a la progresión se han reportado del 1- 26% y una persistencia del 4- 67%. [12]

El seguimiento y tratamiento de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG) en la citología cervical se dividirán en dos poblaciones; el primero de aquellas mujeres de 21 a 29 años a las cuales solo se realizarán pruebas de detección solo con citología cada 3 años mientras que el segundo grupo; las mujeres mayores de 30 años deben someterse a pruebas de detección de citología y detección de VPH (cotest) cada 5 años. [9]

Siguiendo estos dos grupos tendremos:

- Mujeres de 30 o más años:

Cuando se cuenta con una citología con LIEBG y no se cuenta con prueba de VPH o esta es positiva se recomienda realizar una colposcopia. Si la prueba de VPH es negativa y existe LIEBG en la citología se puede realizar un nuevo control en un año o realizar una colposcopia, en caso de que se decida el control anual y este reporte persistencia en la prueba de VPH como positiva y/o lesión en la citología del tipo ASC-US o de mayor grado se deberá realizar una colposcopia. Por otro lado, si el control anual resulta negativo tanto para la citología como para la prueba de VPH se deberá dar seguimiento en 3 años con ambas pruebas de control. [14]

- Mujeres de 21 a 29 años:

En este grupo de edad se deberá realizar un seguimiento en 12 meses con citología de control. Si en este nuevo control presentara ASC-H o LIEAG se deberá realizar colposcopia; en los casos que persista por dos controles anuales (24 meses) ASC-US o LIEBG se deberá realizar una colposcopia. Se dará seguimiento con tamizaje de rutina (cada 3 años) a las pacientes que presente dos controles anuales negativos. [14]

En conclusión, se puede decir que la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG), debe considerarse solo como la expresión transitoria de la infección por virus del papiloma humano (VPH) [13], con una alta tasa de regresión espontánea, especialmente en mujeres jóvenes. [10] Por estas razones, tanto la guía de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) de 2012 para el tratamiento de las pruebas de detección del cáncer cervical anormal como los precursores de cáncer [14], y la guía europea para el tratamiento clínico de la citología cervical anormal recomiendan un tratamiento conservador para las mujeres con diagnóstico histopatológico de LIEBG. [15]

7. Planteamiento del problema

¿Cuál es el porcentaje de persistencia, progresión y remisión de la lesión intraepitelial de bajo grado a los 6 y 12 meses del diagnóstico?

8. Justificación

Hasta el momento en nuestra unidad no se conoce la persistencia, progresión y remisión de la LIEBG, siendo esta la segunda alteración citológica más frecuente y con ello uno de los principales motivos de consulta en el servicio de colposcopia, por lo que se planteó la realización del presente protocolo de estudio.

9. Objetivos

Conocer el porcentaje de persistencia, progresión y remisión de la lesión intraepitelial de bajo grado a los 6 y 12 meses del diagnóstico.

9.1. Objetivos específicos

- Identificar los principales factores de riesgo asociados a la persistencia o progresión de lesión intraepitelial de bajo grado de la población en estudio.

10. Hipótesis

Ho: Los porcentajes de persistencia, progresión y remisión de la lesión intraepitelial de bajo grado a los 6 y 12 meses del diagnóstico será similar a lo reportado en otras series (4%, 1%, 70% respectivamente).

Ha: Los porcentajes de persistencia, progresión y remisión de la lesión intraepitelial de bajo grado a los 6 y 12 meses del diagnóstico diferirán de lo reportado en otras series (4%, 1%, 70% respectivamente).

11. Material y Métodos

Se ejecutó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo. Tomando como universo de trabajo a las pacientes que acudieron a consulta del servicio de colposcopia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" de primera vez, durante el periodo de 01 de marzo del 2018 al 31 de mayo del 2018.

El muestreo realizado fue no probabilístico por casos consecutivos; incluyendo a todas las mujeres que recibieron atención médica en el servicio de Colposcopia en el periodo 1 de marzo de 2018 a 31 de mayo de 2018 con las siguientes características: diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de bajo grado con base a la clasificación de Bethesda 2014; y excluyendo aquellos casos que poseyeran alguna de las siguientes características: embarazo en curso, diagnóstico previo de lesión intraepitelial de alto grado o cáncer cervical, cirugías previas en cérvix y pacientes con infección por VIH. Fueron eliminados para el análisis final aquellos casos que poseyeran registros clínicos incompletos.

11.1. Variables

INDEPENDIENTE: Variables clínicas recolectadas.

DEPENDIENTE: Progresión o persistencia de la lesión intraepitelial de bajo grado.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que una persona ha vivido.	Cuantitativa Continua	Años
Parejas sexuales	Número de personas con las que se ha tenido relaciones sexuales.	Cuantitativa Discreta	Número
Tabaquismo	Consumo de tabaco.	Cualitativa Dicotómica	Ausente 0 Presente 1
Inicio de vida sexual	Edad a la que se tuvo la primera relación sexual.	Cuantitativa Continua	Años

Citología cervical negativa a lesión intraepitelial o malignidad.	Aquella citología donde no hay evidencia celular de neoplasia.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)	Presencia de células que muestran anomalías más marcadas que los cambios reactivos simples, pero que no muestran una lesión intraepitelial escamosa.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)	Incluye cambios compatibles con infección por VPH y hallazgos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical 1.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)	Incluye cambios compatibles con hallazgos histológicos de neoplasia intraepitelial cervical 2 y 3.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Células escamosas atípicas; no puede excluir lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (ASC-H)	Presencia de células que probablemente consisten en una mezcla de SIL de alto grado y otros hallazgos que imitan estas lesiones.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Carcinoma cervical de células escamosas	Cáncer de cuello uterino originado en mayor frecuencia de la zona de transformación.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Regresión	Detección de citología persistentemente negativa durante el seguimiento.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Persistencia	Presencia de LIEBG o ASC-US en citologías de seguimiento.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1
Progresión	Presencia de LIEAG, ASC-H o cáncer cervical en citologías de seguimiento.	Cualitativa Dicotómica.	Ausente 0 Presente 1

11.2. Recolección de datos

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética en investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, posterior a lo cual se accedió a las hojas de consulta externa del consultorio de primera vez del servicio de Colposcopia para identificar a las pacientes con diagnóstico de lesión escamosa de bajo grado durante el periodo de 01 marzo del 2018 al 31 de mayo del 2018. Una vez identificadas las pacientes candidatas a ser enroladas en el estudio, se accedió a sus registros clínicos (expedientes físicos y electrónico).

Una vez finalizada la captación de la información de la fuente primaria, la información fue trasladada un archivo digital (Hoja de cálculo, Microsoft Excel) para su almacenamiento, aplicación de criterios de eliminación y procesamiento final.

11.3. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron variables cuantitativas continuas. La valoración de distribución normal de las variables fue hecha mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la evaluación de la progresión, regresión o persistencia de la LIEBG en los seguimientos, al tratarse de una variable ordinal dependiente se optó por la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. Las pruebas de contraste de hipótesis fueron consideradas relevantes cuando se obtuvo un valor de $p < 0.05$.

Se empleó un modelo de regresión logístico binario para evaluar la relación entre la variable dependiente (progresión a los 6 y 12 meses) respecto a las variables independientes en conjunto, optándose por el método de regresión logístico binario sobre la regresión lineal debido a que se usaron algunas variables categóricas (tabaquismo).

Los análisis se ejecutaron mediante el software IBM SPSS versión 23.0 para Windows.

11.4. Aspectos éticos y de bioseguridad

- El investigador principal garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente implica registro y revisión del expediente clínico físico y electrónico para la obtención de información necesaria.
- Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaran a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

- Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética en investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social (con folio: F-2019-3606-013 y número de registro: R-2019-3606-026).
 - Este protocolo fue realizado por personas científicas calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.
 - No existe conflicto de interés ya que no existe ninguna participación por empresas de laboratorios de ninguna otra índole.
 - Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultarán registros del expediente clínico físico y electrónico, y no se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.

11.5. Recursos, financiamiento y factibilidad

Para este proyecto no se contó con ningún tipo de financiamiento, los gastos fueron absorbidos por los investigadores.

12. Resultados

Un total de 147 mujeres cumplieron con los criterios de selección para el análisis final, con una media de edad de 37.52 ± 11.1 años (rango: 18 – 73 años). La frecuencia de las edades observadas se ilustra en la Figura 1-A, notándose que la edad no tuvo una distribución normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov: 0.095, $p = 0.002$, Figura 1-B).

Las pacientes relataron tener 3 parejas sexuales en promedio (rango: 1 – 25 parejas, desviación estándar: ± 3 personas, Figura 2-A), con una distribución no normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov: 0.095, $p = 0.002$, Figura 2-B).

El inicio de la vida sexual activa ocurrió en promedio a los 18.51 ± 2.8 años (rango: 11 – 29 años). La frecuencia de edades de IVSA de muestra en la Figura 3-A, con una distribución no normal (Prueba de Kolmogorov-Smirnov: 0.122, $p = 0.000$, Figura 3-B).

Solo 49 mujeres (33.3%) indicaron hábito tabáquico positivo.

Todas las pacientes mostraron LIEBG durante su primera consulta ($n = 147$, 100%). Al primer seguimiento a los 6 meses: 62.6% ($n = 92$) resultado negativo, 30.6% ($n = 45$) LIEBG, y 6.8% ($n = 10$) ASC-US. Durante el último seguimiento al año los hallazgos fueron: 84.4% ($n = 124$) negativos, 12.9% ($n = 19$) LIEBG, 2% ($n = 3$) ASC-US, y un único caso (0.7%) con LIEAG (Figura 4).

En cuanto a la progresión, regresión y persistencia de LIEBG, al primer seguimiento realizado a los 6 meses y con respecto a la LIEBG detectada en la muestra basal hubo cambios significativos (Prueba de rangos con signo de Wilcoxon: $Z = -9.688$, $p = 0.000$): 102 mujeres (69.39%) mostraron regresión y 45 (30.61%) con persistencia de LIEBG (Figura 5).

Durante el último seguimiento a los 12 meses y con respecto a la LIEBG detectada en la muestra basal hubo cambios significativos (Prueba de rangos con signo de Wilcoxon: $Z = -4.506$, $p = 0.000$): 127 casos (86.39%) tuvieron regresión, 19 casos (12.93%) permanecieron en LIEBG, y un único caso (0.68%) tuvo progresión a LIEAG (Figura 5).

En la comparativa entre ambos diagnósticos de seguimiento (6 y 12 meses) se encontró (Prueba de rangos con signo de Wilcoxon: $Z = -11.142$, $p = 0.000$): 105 pacientes (71.43%) tuvieron persistencia del mismo diagnóstico, 37 pacientes (25.17%) tuvieron regresión y los 5 casos (3.4%) restantes mostraron progresión (Figura 5).

De los 102 casos que presentaron regresión al primer seguimiento, 90 (88.3%) mantuvieron la regresión a negativo hasta el final del análisis; 8 (7.8%) tuvieron presencia de ASC-US y al término del estudio tuvieron una regresión adicional a muestra negativa para alteraciones; sin embargo, en 4 casos (3.9%) aunque la regresión al primer seguimiento fue hasta un resultado negado, a la obtención de la última muestra volvieron a presentar LIEBG.

El análisis de regresión indica que las variables analizadas (Tabla 1) explicaron menos del 4% de la variabilidad en la progresión o persistencia de LIEBG a los 6 meses ($R^2=0.037$, $p= 0.927$), sin que ningún factor influyera de forma preponderante.

Al repetir el análisis para el seguimiento a los 12 meses con las mismas variables (Tabla 2), se logró explicar únicamente el 7.2 % de la variabilidad de la persistencia o progresión de LIEBG ($R^2=0.072$, $p= 0.026$), destacando que por cada pareja sexual se aumentó la posibilidad de persistencia o progresión en 1.2 veces (OR=1.203, $p= 0.022$, IC95%: 1.027 – 1.409).

Al estratificar las variables dependientes por puntos de corte específicos, los modelos de regresión no lograron explicar la variabilidad de la progresión o persistencia de LIEBG a los 6 ni 12 meses ($R^2=0.026$, $p= 0.562$; y $R^2=0.066$, $p= 0.073$) respectivamente. (Tabla 4)

Al compararse las medias entre las mujeres con regresión vs persistencia/progresión de la LIEBG a los 6 meses no hubo diferencia significativa en edad (38 vs 37 años, $p=0.895$, Figura 6-A), parejas sexuales (3 vs 4 personas, $p= 0.186$, Figura 7-A) o IVSA (18 vs 19, $p= 0.258$, Figura 8 -A). A los 12 meses tampoco existieron diferencias (Edad: 37 vs 40 años, $p= 0.247$, Figura 6-B; IVSA: 19 vs 18 años, $p= 0.191$, Figura 7-B), salvo para el número de parejas sexuales que fue notablemente mayor en el grupo de casos con progresión/persistencia (3 vs 6 personas, $p= 0.001$, Figura 8-B).

13. Discusión

La lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) es considerada como la expresión transitoria de la infección por VPH y se han reportado tasas altas de regresión espontánea, sobre todo en pacientes jóvenes. [16]

Los resultados del presente trabajo de tesis confirmaron el alto porcentaje de regresión ya antes reportado por la literatura, con una regresión del 62.6% a los 6 meses que se vio incrementada hasta el 84.4% al control anual. De igual forma el porcentaje de progresión en nuestro estudio fue del 0.7% al control final (anual), dato que va acorde con lo reportado previamente por Silveira y col. [12]

En cuanto a la comparación de los controles de los 6 y 12 meses se halló que el 88.3% mantuvieron la regresión a negativo hasta el final del análisis y el 3.9%, aunque la regresión al primer seguimiento fue hasta un resultado negado, a la obtención de la última muestra volvieron a presentar LIEBG.

Es de destacar que la edad de las pacientes ha sido reportada en varios estudios, como un factor de gran importancia en la regresión de la lesión, siendo criterio de exclusión la edad menor de 18 años en algunos de estos. [12] Sin embargo en el presente trabajo al analizar esta variable respecto de los controles no se encontró una significancia estadística. De igual forma se analizó el tabaquismo, como bien se ha comentado en la literatura es un factor de riesgo para la persistencia y progresión de la LIEBG [16]; no obstante, en nuestra población no se pudo corroborar este factor de riesgo en ninguno de los seguimientos. Por otro lado, si se encontró relevancia en cuanto al número de parejas sexuales con respecto de la progresión de la enfermedad, siendo así que en nuestra población presenta un RR de 1.2 por pareja sexual para la persistencia o progresión de la LIEBG. Esto se explica desde el punto de vista que, ante mayor cantidad de parejas sexuales, mayor es el riesgo de adquirir mayor cantidad de serotipos de VPH y por consiguiente el riesgo de cursar con infección de serotipos oncológicos y progresión o persistencia de las lesiones cervicales. [8]

Otro punto importante en el seguimiento de este tipo de pacientes, como bien se ha documentado a nivel mundial [16], con la genotipificación de VPH, recurso con el que aún no se cuenta en nuestro medio. Dado que acorde al resultado de este se norma la conducta de seguimiento de estas pacientes y con ello se disminuye la incidencia de progresión de LIEBG.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio fue la duración del mismo, si bien se ha descrito que el seguimiento ideal de estas pacientes es de 2 años a mínimo 18 meses, no se pudo realizar este control en nuestra unidad dada la falta de banco de datos previo a este periodo de tiempo.

14. Conclusión

La lesión intraepitelial de bajo grado es la segunda alteración citológica más común reportada en los tamizajes de cáncer cervicouterino, es de vital importancia conocer el grado de persistencia, progresión y remisión de la misma; así como sus factores asociados.

Los hallazgos del presente trabajo de tesis están de acuerdo con los estudios publicados previamente y respaldan la opción de un tratamiento conservador para las mujeres con LIEBG, siguiendo las pautas de las guías de práctica clínica y no, un sobre tratamiento innecesario.

Es importante señalar que, aunque en nuestro análisis no se encontró relevancia en la edad de la paciente o el hábito tabáquico para el resultado de los seguimientos citológicos, deben continuar siendo tomados en cuenta para valorar conductas de seguimiento o tratamiento en las pacientes.

15. Referencias

1. McGraw SL, Ferrante JM. Update on prevention and screening of cervical cancer. *World J Clin Oncol* 2014;5(4):744-752.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]2012 [citado 15 mayo 2019] Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>.
3. Plan de Acción Específico. Prevención y control del cáncer de la mujer 2013-2018. México, Secretaría de Salud 2014.
4. Basu P, Taghavi K, Hu SY, Mogri S, Joshi S. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer* 2018;42(2):129-136.
5. Prevención y detección oportuna del cáncer cervicouterino en el primer nivel de atención. Guía de evidencias y recomendaciones: guía de práctica clínica. México CENETC 2010.
6. Nayar R, Wilbur DC. The pap test and Bethesda 2014. *Acta Cytol* 2015;59(2):121-132.
7. Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff M, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML. Atypical squamous metaplastic cells: reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer Cytopathol* 2001;93(1):16-22.
8. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357(9271):1831-1836.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical Cancer Screening and Prevention. ACOG practice bulletin No. 168. *Obstet Gynecol* 2016;128:111-130.
10. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17(5):S28-S35.
11. Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en primer y segundo nivel de atención. Guía de evidencias y recomendaciones: guía de práctica clínica. México CENETC 2018.
12. Silveira FA, Almeida G, Furtado YL, Cavalcanti S, Silva KS, Maldonado P, et al. The association of HPV genotype with the regression, persistence or progression of low-grade squamous intraepithelial lesions. *Exp Mol Pathol* 2015;99(3):702-706.

13. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA: Cancer J. Clin* 2002;52(6):342-362.
14. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:1-27.
15. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf J, Da Silva D, et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*. 2009;20(1):5-16.
16. Ciavattini A, Clemente N, Tsioglou D, Sopracordevole F, Serri M, Carpini GD, et al. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LIEBG): how long should it be? *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(4):997-1003.

16. Anexos

Anexo 1. Tablas

Tabla 1. Variables en la ecuación de la regresión logística binaria para evaluar el impacto de las variables en la persistencia o progresión de LIEBG a los 6 meses.

Variable	B	Odds ratio	Valor de p	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
Edad	-0.004	0.996	0.834	0.964	1.030
Parejas sexuales	0.121	1.129	0.053	0.998	1.276
IVSA	0.128	1.137	0.051	1.000	1.293
Tabaquismo	-0.009	0.991	0.982	0.465	2.116
(Constante)	-3.473	0.031	.016	N/A	

Tabla 2. Variables en la ecuación de la regresión logística binaria para evaluar el impacto de las variables en la persistencia o progresión de LIEBG a los 12 meses.

Variable	B	Odds ratio	Valor de p	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
Edad	0.039	1.040	0.091	0.994	1.089
Parejas sexuales	0.185	1.203	0.022	1.027	1.409
IVSA	0.001	1.001	0.995	0.834	1.200
Tabaquismo	-0.242	0.785	0.661	0.266	2.320
(Constante)	-4.004	0.018	0.047	N/A	

Tabla 3. Variables en la ecuación de la regresión logística binaria para evaluar el impacto de las variables estratificadas en la persistencia o progresión de LIEBG a los 6 y 12 meses.

Duración del seguimiento	Variable	Odds ratio	Valor de p	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
6 meses	Edad \geq 30 años	1.252	0.633	0.498	3.150
	Edad \geq 40 años	0.628	0.296	0.262	1.504
	IVSA \leq 18 años	1.385	0.410	0.638	3.006
	>5 parejas sexuales	1.901	0.141	0.808	4.470
	Tabaquismo	0.997	0.993	0.463	2.148
	(Constante)	0.319	0.008	N/A	
12 meses	Edad \geq 30 años	1.403	0.641	0.339	5.810
	Edad \geq 40 años	1.928	0.291	0.570	6.528
	IVSA \leq 18 años	0.589	0.315	0.209	1.656
	>5 parejas sexuales	4.224	0.008	1.451	12.298
	Tabaquismo	0.718	0.557	0.237	2.171
	(Constante)	0.088	0.000	N/A	

Anexo 2. Figuras

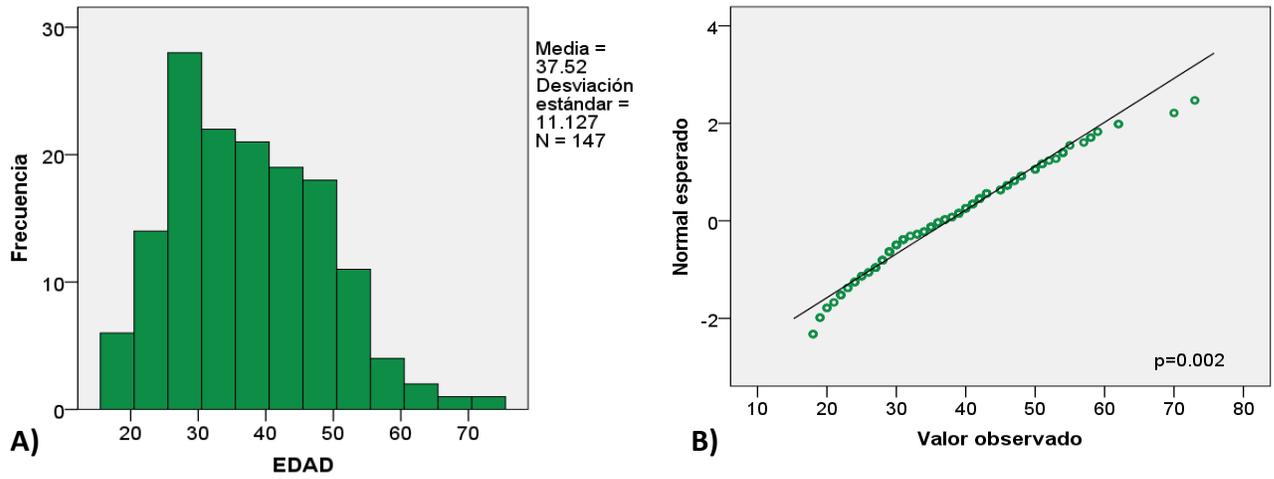


Figura 1: Distribución de edades de pacientes con LIEBG.

A) Histograma de edades observadas; B) Gráfico Q-Q de las edades observadas vs edades esperadas.

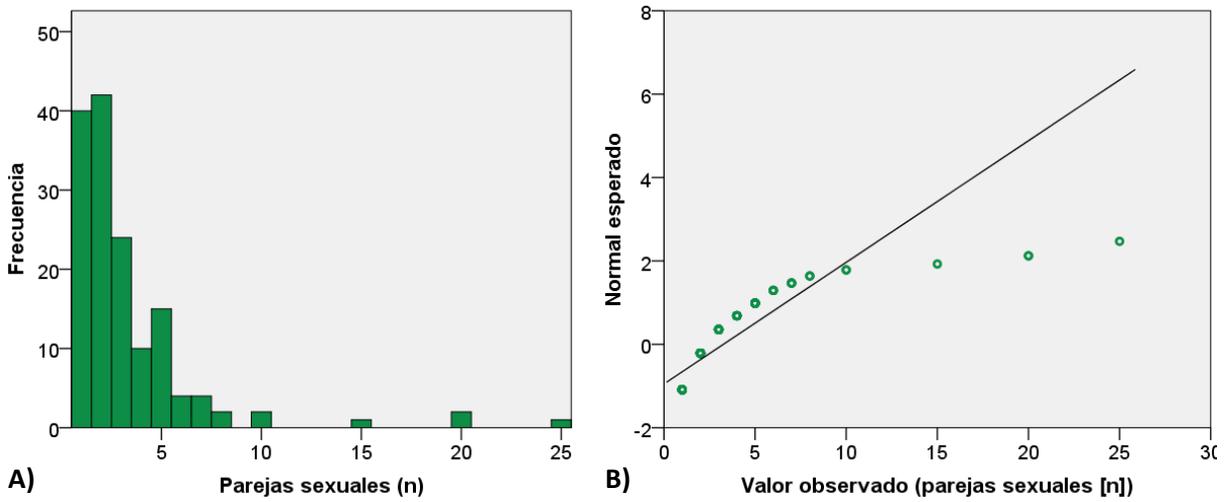


Figura 2: Distribución del número de parejas sexuales.

A) Histograma de número de parejas sexuales observado en los casos; B) Gráfico Q-Q del número de parejas sexuales observadas vs las esperadas.

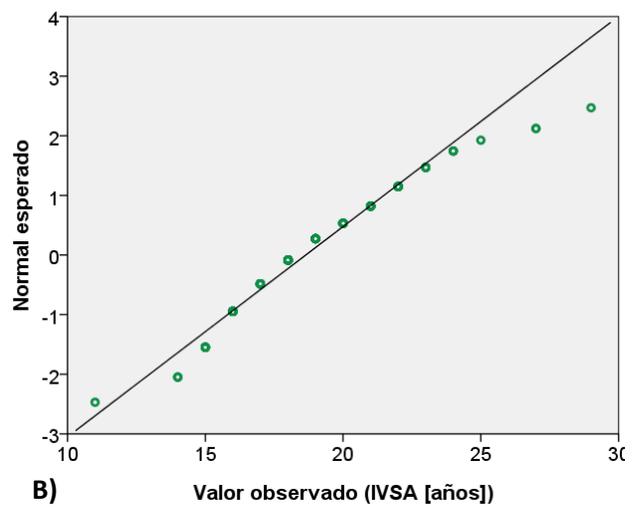
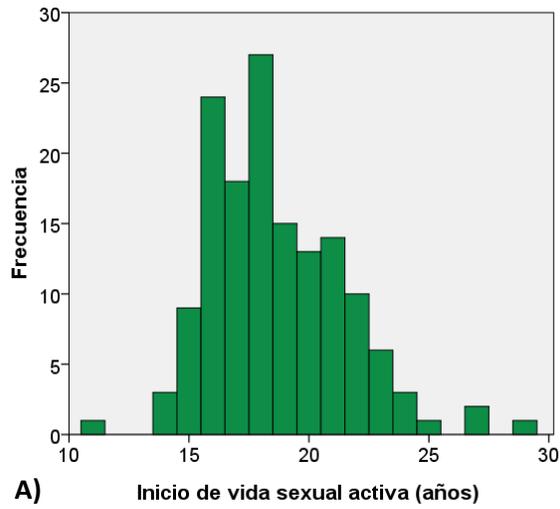


Figura 3: Distribución de la edad de inicio de vida sexual activa.

A) Histograma del inicio de vida sexual activa observada en los casos; B) Gráfico Q-Q del inicio de vida sexual activa observada vs la esperada.

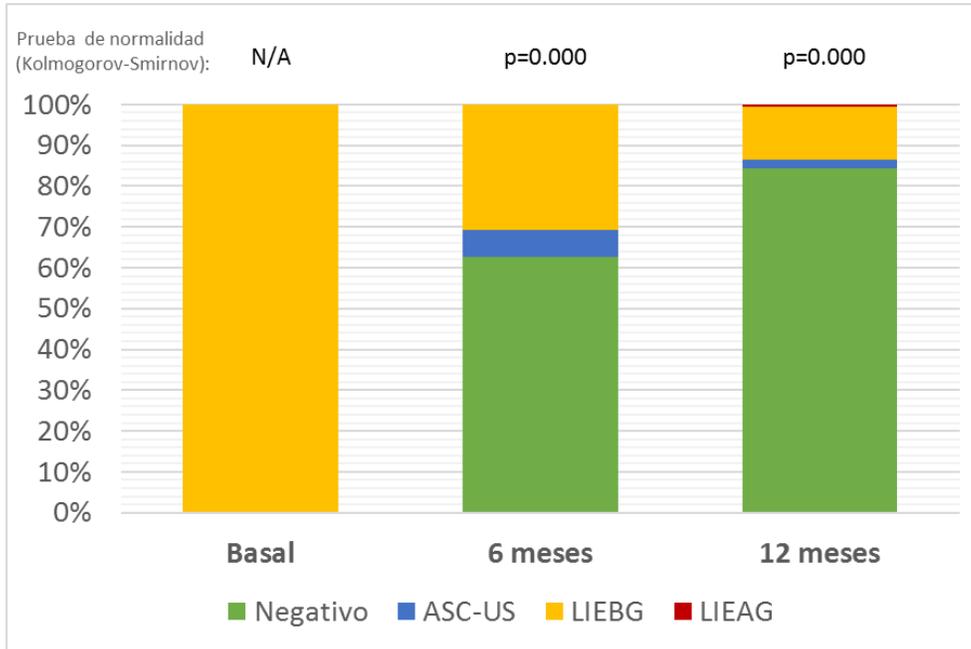


Figura 4. Distribución de los diagnósticos en muestra basal y durante los seguimientos a los 6 y 12 meses.

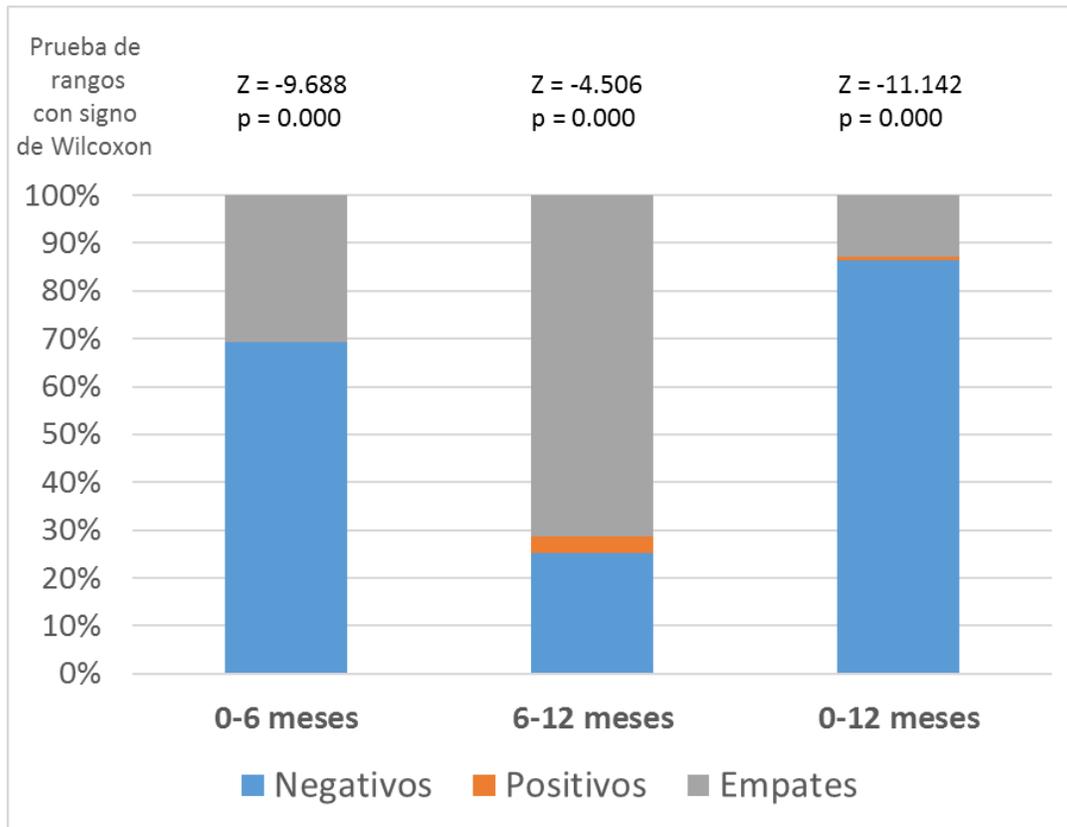


Figura 5. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para diagnóstico citológico se seguimiento. Para la evaluación de signos se consideró: Negativo: Diagnóstico al seguimiento < diagnóstico basal; Positivo: diagnóstico al seguimiento > diagnóstico basal; Empate: diagnóstico al seguimiento = diagnóstico basal

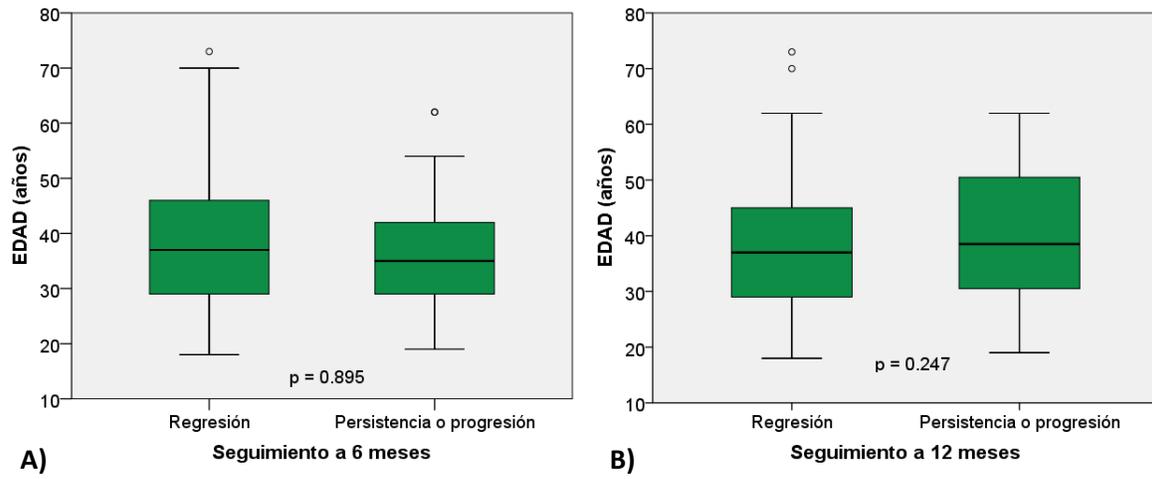


Figura 6. Medias de edad entre pacientes con regresión vs persistencia/progresión de LIEBG a los 6 (A) y 12 meses (B).

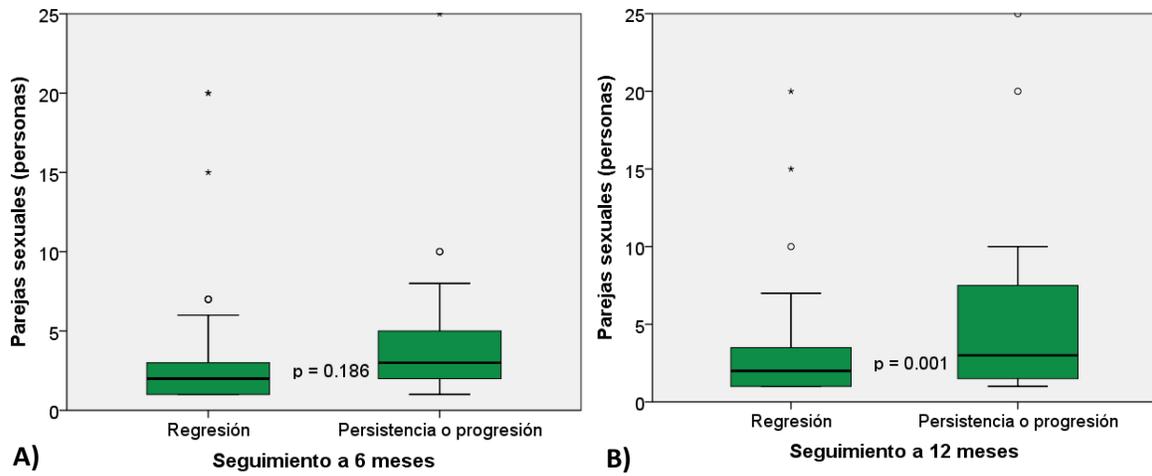


Figura 7. Medias de parejas sexuales entre pacientes con regresión vs persistencia/progresión de LIEBG a los 6 (A) y 12 meses (B).

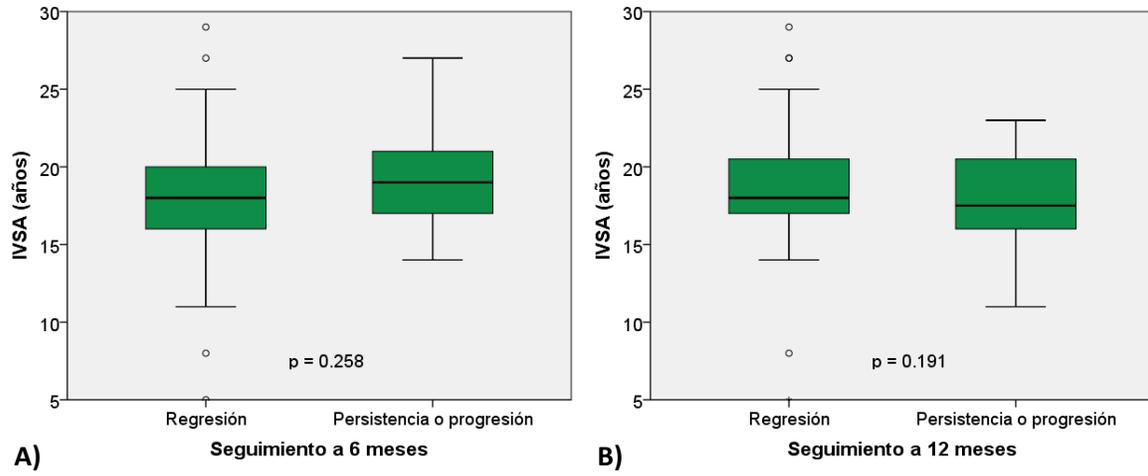


Figura 8. Medias del IVSA entre pacientes con regresión vs persistencia/progresión de LIEBG a los 6 (A) y 12 meses (B).



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 010 024
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 08 de julio de 2019**

M.E. Victor Edmundo Valdespino Castillo

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Porcentaje de persistencia, progresión y remisión de lesión intraepitelial de bajo grado, seguimiento a 6 y 12 meses**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2019-3606-026

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL