



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ATRIBUIDOS A PERSISTENCIA O RECIDIVA DE
LESIONES DISPLÁSICAS CERVICALES
HOSPITAL SERGIO ENRIQUE BERNALES 2015-2017**

**PRESENTADO POR
KARINA ROXANA DEL AGUILA SALGADO**

**TESIS PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**ASESOR
DRA. ROSA GUTARRA VÍLCHEZ**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACTORES ATRIBUIDOS A PERSISTENCIA O RECIDIVA
DE LESIONES DISPLÁSICAS CERVICALES
HOSPITAL SERGIO ENRIQUE BERNALES 2015-2017**

**TESIS
PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA CON
MENCIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTADA POR
KARINA ROXANA DEL AGUILA SALGADO**

**ASESORA
DRA. ROSA GUTARRA VÍLCHEZ**

**LIMA, PERÚ
2018**

JURADO

Presidente: DR. SANDOVAL PAREDES JOSE

Miembro: MGTR. LLANOS PORTELLA JANETTE

Miembro: MTRO. OTOYA PETIT OSCAR

DEDICATORIA

En primer lugar, a Dios, Padre todo poderoso, por darme la oportunidad cada día de realizar mis metas, por estar a mi lado en todo momento.

A mi madre Roxana, por enseñarme el arte de la perseverancia, por su apoyo y amor en cada uno de estos años de estudio.

A mi esposo, Jorge, por su apoyo incondicional en todos mis proyectos.

A cada uno de mis maestros, quienes con su constancia y dedicación se hicieron parte importante de mi formación.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme alcanzar mis metas y cuidarme a cada momento.

A mi familia, por brindarme el apoyo incondicional.

A mis docentes, por transmitirme sus conocimientos.

Al Hospital Sergio E. Bernales, por ser el lugar donde me formé como médico residente.

Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. METODOLOGÍA	28
III. RESULTADOS	30
IV. DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	43
RECOMENDACIONES	44
FUENTES DE INFORMACIÓN	45
ANEXOS	54

RESUMEN

Objetivo: Identificar factores que contribuyen a persistencia y/o recurrencia de lesiones displásicas cervicales en pacientes tratadas en la unidad de colposcopia del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, en el año 2015.

Materiales y métodos: Se revisaron las historias clínicas de las pacientes que tuvieron recurrencia y/o persistencia de enfermedad que se sometieron a cono leep o cono frío en el año 2015.

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo de tipo caso control, con criterios de selección. Los casos, son las pacientes con lesiones displasias persistentes y/o recidivantes y los controles, aquellas con displasia previa curadas. Se tomaron variables que contribuyeron a lesión cervical persistente y/o recurrente con un $p < 0.05$ y se halló respectivamente el OR-ORa con IC 95% de las variables estadísticamente significativas.

Resultados: Se encontraron como factores de riesgo estadísticamente significativos para recurrencia y/o persistencia de lesión displásica cervical, postratamiento de conización, el ser portadora de VPH de alto riesgo 16 y/o 18 ORa (57.64) [IC 14.91-222.78] y haber tenido más de 3 parejas sexuales ORa(14.28) [IC 3.42-59.61]. Sin embargo no se encontraron estadísticamente significativos, el inicio de relaciones sexuales tempranas (<20 años) ORa (5.00) [IC 0.59-42.08], uso de anticoncepción estrogénica ORa (1.99) [IC 0.62-6.39], una economía de riesgo (marginal, baja inferior y baja) ORa (4.07) [IC 0.73-22.58], ser fumadoras de tabaco (de 1 a 5 cigarrillos/semana) ORa (1.07) [IC 0.31-3.74] y un grado de instrucción de riesgo (analfabeta, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta) ORa (2.58) [IC 0.76-8.61].

Conclusión: El VPHAR fue el factor de riesgo más importante para recurrencia y/o persistencia de lesión displásica cervical, pese a tratamiento de conización.

Palabras clave: Neoplasia intraepitelial cervical; recurrencia; cono LEEP; Virus de papiloma humano de alto riesgo.

ABSTRACT

Objective: To identify factors that contribute to the persistence and / or recurrence of cervical dysplastic lesions in patients treated at the colposcopy unit of the Sergio E. Bernales National Hospital, in 2015.

Materials and methods: We reviewed the medical records of patients who had recurrence and / or persistent disease that were transmitted through the year 2015.

An observational, analytical and retrospective study of control case type was carried out, with selection criteria. Cases, patients with persistent and / or recurrent dysplasia lesions and controls, those with previous dysplasia healed. Variables were taken that contributed to a persistent and / or recurrent cervical lesion with a $p < 0.05$ and the OR-ORa with 95% CI of the statistically significant variables was respectively found.

Results: They were found as statistically significant risk factors for recurrence and / or persistence of cervical dysplastic lesion, post-treatment conization, being a carrier of high-risk HPV 16 and / or 18 ORa (57.64) [IC 14.91-222.78] and having had more than 3 ORa sexual partners (14.28) [IC 3.42-59.61]. However, it was not found statistically significant, the beginning of early sexual relations (<20 years) ORa (5.00) [CI 0.59-42.08], use of estrogen contraception ORa (1.99) [CI 0.62-6.39], a risk economy (marginal, lower low and low) ORa (4.07) [CI 0.73-22.58], smoking of tobacco (1 to 5 cigarettes / week) ORa (1.07) [CI 0.31-3.74] and a degree of risk instruction (illiterate , incomplete primary, complete primary, incomplete secondary) ORa (2.58) [CI 0.76-8.61].

Conclusion: VPHAR was the most important risk factor for recurrence and / or persistence of cervical dysplastic lesion, despite a conization treatment.

Keywords: Cervical intraepithelial neoplasia; recurrence LEEP cone; High-risk human papillomavirus.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix es un problema de salud pública a nivel del Perú y del mundo, y uno de los más álgidos, ya que no se realiza un diagnóstico oportuno, llevando un tratamiento tardío. Todo esto lleva a un impacto negativo en la morbimortalidad de la población. (OPS 2011) ¹

El hospital Nacional Sergio E. Bernales es de nivel III y uno de los principales del referencia a nivel de Lima ciudad, y por el tipo de población que maneja tenemos una casuística amplia de pacientes que llegan con una evolución de la enfermedad en grados avanzados, entiéndase por esto NIC 2 y NIC 3 (neoplasia intracervical), posee una unidad de colposcopia que trabaja en conjunto con el área de prevención de Cáncer de cuello uterino, se pretende en el presente trabajo de investigación realizar un estudio que lleve a estas pacientes que fueron tratadas previamente, realizarles un seguimiento de cómo se encuentran en la actualidad ¿hubo recidiva de la enfermedad? ¿existe persistencia de la enfermedad posterior al tratamiento? ¿Cuáles fueron estos factores que hicieron que esta enfermedad perdure?

Actualmente no contamos con aquellos datos tanto a nivel local más si a nivel nacional e internacional y eso nos conlleva a falta de información al respecto...y nos hacemos la pregunta ¿deberíamos tener tratamientos más invasivos?, ¿Cómo debería ser el seguimiento en las pacientes post tratamiento? etc.

Es por ello ante la falta de información respecto al tema, tomo en consideración realizar un análisis de este seguimiento y poder así definir el porcentaje de estas pacientes, determinar factores de riesgos asociados que lleven a persistencia de la enfermedad y/o recidiva de la misma, pudiendo así generar más preguntas posteriores que nos lleve a realizar un tratamiento óptimo.

El cáncer de cérvix en el Perú es la primera causa de morbimortalidad femenina, según las estadísticas actuales, siendo una enfermedad altamente prevenible y considerado un problema de salud pública.

Según el Centro de Liga contra el Cáncer, el cáncer de cérvix afecta al 34.6 de cada 100,000 peruanas y se reportan unos 5,500 casos nuevos de la enfermedad anualmente. Es por ello que nos llevamos a preguntar, ¿Cuáles son los factores que contribuyen a la persistencia y/o recurrencia de lesiones displásicas cervicales en pacientes tratadas en la unidad de colposcopia del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, en el año 2015?

Y sobre esta pregunta nos llevamos a plantear el objetivo general de nuestro trabajo, que es el identificar los factores que contribuyen a la persistencia y/o recurrencia de lesiones displásicas cervicales en pacientes tratadas en la unidad de colposcopia del Hospital Nacional Sergio E. Bernales, en el año 2015 y como objetivos específicos: Dar a conocer las características de los casos y controles de las lesiones displásicas cervicales, conocer los principales factores asociados que conllevan a lesiones displásicas cervicales recurrentes y/o persistentes, seleccionar factores de riesgo que conllevan a recurrencia y/o persistencia de la enfermedad y contrastar los riesgos obtenidos en nuestra realidad local, con los descritos en la literatura nacional e internacional.

El cáncer de cérvix es cada vez más diagnosticado a nivel mundial. Este tipo de cáncer se encuentra ocupando el lugar número uno de las lesiones malignas en el Perú y en los países subdesarrollados, es también la segunda causa de mortalidad por cáncer, en el sexo femenino, siendo responsable aproximadamente de 250000 muertes en el mundo de las cuales en un 80% son en los países en desarrollo.

El cáncer cervicouterino de detectarlo al tiempo conveniente es una de las formas más prevenibles y tratables.

Es por ello que al tratar una neoplasia intracervical NIC 2 o NIC3, es importante realizar un seguimiento citopatológico en nuestras pacientes,

porque se sabe que la persistencia y/o recurrencia en un 90% son dentro de los 2 primeros años, y si las pacientes no toman conciencia de persistir en sus controles pese a haber sido tratadas con técnica de Cono Leep o cono frío, no podrán ser diagnosticadas a tiempo y no contarán con un tratamiento oportuno, el cual finalizara en cáncer de cuello uterino; siendo así éste un problema de salud pública, entendemos que debemos tener todas las armas necesarias para la prevención, y con este trabajo queremos dilucidar cuales son los factores que más favorecen a las pacientes a realizar este tipo de recurrencias y/o persistencia.

En nuestro Hospital diariamente en la unidad de colposcopia y de tamizaje CaCu (cáncer de cuello uterino) se atienden un promedio de 25 pacientes, muchas de ellas para ser diagnosticadas de lesiones displásicas cervicales y otras pacientes que vienen a su seguimiento, posterior al tratamiento de excelencia de estas lesiones como el CONO LEEP, CONO FRIO y este control se realiza con PAP (Papanicolau) y en otras con colposcopia - biopsia al encontrar lesiones mayores al realizarla. Es por ello que en pacientes tratadas hace 2 años, realizaremos un análisis con seguimiento en la actualidad de estos factores que conllevan a esta persistencia y/o recidiva de estas lesiones.

Es importante conocer que el último estudio al respecto en nuestro país data del año 2007, y se sabe que actualmente las pacientes, gracias a la difusión y conciencia de este tipo de enfermedades han podido cambiar sus hábitos y/o factores de riesgo, es por esto que queremos estudiarlo en la actualidad y así poder analizar en que podemos mejorar y hacer la consejería necesaria para evitarlas logrando disminuir la tasa de morbimortalidad en nuestro País, que aún sigue siendo elevada, además contribuir con la formación de la paciente y nutrir al personal tanto ginecólogo, como obstetra, residentes y estudiantes afines a la medicina, informándoles al respecto y se pueda hacer la difusión necesaria y lograr los objetivos planteados.

En un estudio elaborado en el año 2010 por García y Bautista en el año 2005², se realizaron un total de 26 cono leep en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el Servicio de Oncología Ginecológica y Mama. Fue un estudio descriptivo, retrospectivo, comprendido entre los años 2003-2007, evaluándose 74 pacientes con diagnóstico de NIC (neoplasia intracervicales) confirmadas por anatomía patológica, los criterios para realizar tratamiento de cono leep fueron: NIC I persistente (NIC I en dos controles citológicos realizados cada 6 meses), NIC II, NIC III, disociación citohistocolposcópica y colposcopia no satisfactoria.

Se obtuvieron como resultados de recurrencia que un 25,6% de las pacientes tenían 31 a 35 años, de ellas el 93,2% de las pacientes era procedentes de Lima y el 54,1% tenían bajo nivel socioeconómico, teniendo una edad promedio de inicio de relaciones sexuales a los 18,6 años; el 38,5% refirió solo haber tenido una sola pareja sexual y el 24,6% más de 3 parejas, el 33,7% tuvo antecedente de un parto y el 7,4% presentó infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana). En 61 pacientes (82,5%); el diagnóstico fue NIC II en 44 casos y NIC III en 17 casos; también se incluyeron a 2 pacientes con NIC I por tener coinfección con VIH, y 11 pacientes (14,8%) con el diagnóstico de NIC I persistente.

En el transcurso del seguimiento, unas 13 pacientes (17,6%) presentaron recurrencia, de estas el 92,4% fueron antes de los 2 años. A un total de 11 pacientes se realizó como tratamiento cono leep por un diagnóstico previo de lesiones intracervicales de alto grado y solamente en 7 se corroboró el mismo diagnóstico por patología.

Así mismo, Carbajal y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 6 años en el Instituto Nacional de Cancerología de México. En el cual se incluyeron a pacientes sometidas a tratamiento por cono leep entre los años 2006-2011 con patología confirmatoria. Las variables que se tomaron en cuenta para la inclusión del trabajo fueron: citología y biopsia previas a cono leep, factores pronósticos para enfermedad residual y diagnóstico previo al cono; así como la profundidad del cono leep realizado y su respectivo resultado biopsico, el estado del borde endocervical y la presencia o no de extensión glandular. En este trabajo los factores de riesgo que se definieron como

predictivos de enfermedad residual fueron: zona de transformación tipo III, lesión acetoblanca que se introduce en el canal cervical y LEC (legrado endocervical) positivo. De las 636 pacientes, 95 (15%) eran menores de 30 años, 194 (31%) de entre 30 y 40 años, 165 (25%) de entre 41 y 50 años y, por último, 182 (29%) eran mayores de 50 años; obteniendo una media de edad de 44 años. El Papanicolau previo al tratamiento fue negativo en 83 pacientes (13%), 72 (11%) tuvo como resultados NIC1, 139 (22%) resultados de NIC2, 248 (39%) fueron NIC 3, 86 (14%) como carcinoma epidermoide y el 1% como muestra inadecuado. En todas las pacientes se realizó una toma de biopsia guiada por colposcopia, obteniendo los siguientes resultados: 88 pacientes (14%) negativo a neoplasia maligna, 35 (6%) tuvo NIC 1, 162 (25%) NIC 2, 263 (41%) NIC 3, en 76 (12%) se diagnosticaron fragmentos sueltos de carcinoma epidermoide y en un 2% restante, las muestras resultaron inadecuadas. Un 378 (59%) no presentaban ningún factor de riesgo de enfermedad residual en el cono central tomado. Solo en 33 pacientes (5%) se registró un LEC(legrado endocervical positivo); 99 (15.5%) presentaron una lesión que se introducía en el canal, en 40 (6%) se halló una ZT tipo III y en el resto (86 casos, 14.5%) se observaron combinaciones de todas las anteriores. El período de vigilancia se prolongó por 6 años (72 meses), con una media de 55 meses. Se registraron 25 (3%) recurrencias (20 LIAG, 5 Ca in situ) en un promedio de 14 meses, en las cuales el tratamiento tuvo que ser con márgenes más amplios y preventivos como la histerectomía.³

Se encontró en este trabajo que en las mujeres mayores de 50 años hasta un 38% presentó Ca in situ en el cono central, sin embargo, en mujeres más jóvenes solo se obtuvo un hallazgo de estas lesiones en un 18% ($p < 0.0001$). También se encontraron algunos factores pronósticos, por ejemplo, un 41% de las mujeres con un LEC (legrado endocervical) positivo presentó una lesión ya in situ. También se observaron algunas combinaciones de dichos factores que pueden asociarse hasta un 50% de incidencia de lesiones in situ, como fue LEC positivo + lesión que se introduce en el canal cervical; $p < 0.001$). La combinación de una lesión que se introduce en el canal y una ZT 3, así como la suma de los 3 factores descritos, se asocian en más de la mitad de los

casos, a enfermedad residual en la pieza quirúrgica tomada (57 y 59%, respectivamente).³

Otro estudio de cohorte, retrospectivo, en el año 2002- 2003, en 451 pacientes que fueron sometidas a cono leep, fue publicado por Venegas-Rodriguez y colaboradores. Las pacientes fueron divididas en 2 grupos, uno con margen comprometido y otro con margen negativo después del procedimiento de cono LEEP. El seguimiento de estas pacientes se realizó cada 3 meses con PAP y colposcopia. Encontrándose en dicho seguimiento la recurrencia de NIC. En el trabajo se observaron las variables de recurrencia de NIC entre los grupos de estudio y se calculó el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. Los hallazgos fueron los siguientes: Edad promedio fue 35.32 años, el promedio de hijos fue 2.7 y el promedio de parejas sexuales fue 2.1. Presentaron margen comprometido 109 (25%) y un margen negativo 342 (75%). El tiempo de seguimiento con una media de 21.74 meses. La incidencia de recurrencia/persistencia de lesión displásica cervical en las pacientes con margen comprometido fue 5.5%, mientras que la incidencia de recurrencia/persistencia de lesión displásica cervical en pacientes con margen negativo fue 1.96%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de padecer recurrencia de NIC en ambos grupos, RR= 2.7; IC 95% (0.41 a 33.8).⁴

También, se realizó un estudio descriptivo, tipo retrospectivo de corte Longitudinal en el servicio de Consulta Externa Hospital Berta Calderón Roque entre Enero 2013 – Diciembre 2015 en el que se estudió la persistencia Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado en 90 pacientes sometidas a cono leep, cuyo objetivo fue conocer la persistencia al tratamiento, siendo el seguimiento el Papanicolau y la realización de biopsia-colposcópica. La edad predominante fue de 30 a 40 años con una mediana de edad de 35 años. En la población estudiada se encontró LIEAG en mujeres multíparas con más de 4 partos, con un inicio de vida sexual temprana antes de los 18 años. Se correlacionaron compromisos de los márgenes tanto endocervicales como exocervicales como predictor de enfermedad residual, donde encontramos que ambos márgenes tomados persistieron en un 50%, seguido de los márgenes exocervicales

positivos. Concluyéndose que la conización sigue siendo una técnica eficaz para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones de alto grado sustentado esto por el seguimiento realizado a las pacientes durante los dos años del estudio con una baja persistencia (6.66%) a pesar de encontrarse muestras con bordes comprometidos.⁵

Otro estudio analítico de casos y controles, descriptivo, retrospectivo y observacional, efectuado en el Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, México entre enero de 2012 a junio de 2014 para observar persistencia/recurrencia de lesiones displásicas cervicales premaligna postratamiento con cono leep con diagnóstico cito-colpo-histológico dentro del 1er año de seguimiento, así como también poder identificar los factores de riesgo en pacientes en las cuales la lesión persistió. Se estudio un total de 251 pacientes: 53 de ellas (21.1%) con recidiva durante el primer año de seguimiento. El tiempo promedio entre el tratamiento del cono leep y el diagnóstico de persistencia de la lesión fue un promedio de 8.92 ± 3.2 meses. En el grupo de recidiva post-resección con cono leep la edad promedio de las pacientes fue de 36.1 ± 7.49 años y de 39.1 ± 7.58 en quienes no tuvieron recidiva ($p = 0.025$). El único factor de riesgo con diferencia estadísticamente significativa fue la persistencia de híbridos oncogénicos con un OR de 17.568 (8.33- 37.02); $p=0.0001$. Llegándose a la conclusión que a pesar de la alta efectividad del cono leep es necesario el seguimiento colpo-cito-histológico porque existe un riesgo alto de persistencia de la lesión.⁶

Finalmente, encontramos en el estudio de Calderón y colaboradores que realizaron un análisis retrospectivo de 400 pacientes conizadas durante el período comprendido entre los años 1984 y 1991, quienes evaluaron el riesgo de persistencia de lesión residual posterior a la conización de cuello uterino en pacientes con NIC3. Para poder definir la persistencia de lesión intraepitelial cervical, se evaluaron estas variables: edad, inicio de primeras relaciones sexuales, resultado de PAP cérvico-vaginal, colposcopia realizada por personal capacitada, toma de biopsia de lesiones y también endocervical, localización y extensión de la lesión; así como, zona de la persistencia, el grado de alteración histológica, recurrencia y/o persistencia, complicaciones del cono realizado y

seguimiento. Los resultados fueron los siguientes: hubo lesión residual en 46 pacientes (11,5%), microinvasión en 10 pacientes (21,7%); NIC 3 en 30 pacientes (65,2%); NIC 2 en 3 (6,52.%); y NIC 1 en 1 caso (2,17%).

En dos pacientes se diagnosticó carcinoma invasor (4,34%). Recurrencias en 3 casos (<1%).

Se tomo como conclusión que la conización (cono frío) es el tratamiento de elección en NIC 3, siendo la ventaja poder obtener muestra para estudio anatomopatológico. Valiendo como diagnóstico y tratamiento, ya que la persistencia y recurrencia en este trabajo se muestran como son bajas.⁷

El cáncer de cuello uterino es considerado en la actualidad un problema de salud pública en los países en vías de desarrollo, en el Perú es el segundo tipo de cáncer femenino después del cáncer de mama. Las muertes por cáncer de cuello uterino en nuestro país comenzaron a disminuir su incidencia después del año 2001, sin embargo, dentro de los índices epidemiológicos siguen siendo de alarma, puesto que, en el año 2006, un promedio de 4,134 mujeres fallecieron⁸. La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es el precursor del cáncer de cérvix, cuyo factor determinante es el virus del papiloma humano⁹. Los subtipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH) representa aproximadamente el 70% de todos los carcinomas de cérvix tipo epidermoide y un 80% de los adenocarcinomas del cuello uterino¹⁰.

Existe una elevada prevalencia sobre todo en la población adolescente del Virus del Papiloma Humano, siendo el pico de mayor incidencia los 30 años. Se conoce que un aproximado de mujeres menores de 22 años con lesión intraepitelial de bajo grado o NIC1, experimentarán en aproximadamente el 61% la regresión espontánea de la lesión un período comprendido de 1 año y el 91% en aproximadamente 3 años. Solo el 3% de estas lesiones, en esta edad, progresará a NIC III (Ca *in situ*)¹¹.

La Neoplasia intracervical tiene tres grados de severidad. La NIC 1 es considerada una lesión de bajo grado (LIEBG). A su vez, la NIC 2 y la 3 se consideran lesiones de alto grado (LIEAG). El objetivo la terapéutica de las mujeres con NIC, consiste en la prevención para evitar la progresión a cáncer

invasor, evitando por supuesto sobretratar las lesiones con altas probabilidades de regresión espontánea en el tiempo estipulado (< a 3 años)¹².

Para las Neoplasias intracervicales existen varios tipos de tratamiento, aquí describiremos dos, los ablativos (crioterapia o ablación por láser) y los de resección (conización con bisturí frío, conización por láser o conización con asa diatérmica conocido como cono leep)¹³. Ambas técnicas son efectivas, obteniendo una tasa de curación cercana al 90%. La elección de técnicas de ablación versus técnicas de resección va a depender de varios factores, como los hallazgos en la citología cervical, la interpretación de colposcopia y el resultado anatómico-patológico; así como características propias de la paciente como la edad, embarazo y las probables complicaciones del tratamiento y, también definir, los probables efectos adversos en un embarazo posterior, sobre todo en pacientes sometidas a tratamiento por métodos de resección¹⁴. Los métodos ablativos no nos permiten obtener muestras de tejido para un examen histopatológico confirmatorio.

La condición de recurrencia y/o persistencia de la Neoplasia intracervical se ubica entre el 5 y el 17%, independientemente del tipo de tratamiento elegida. Está documentado, que la enfermedad se vuelve recurrente/persistente postratamiento dependiendo de algunas variables de asociación como, las lesiones de grandes dimensiones (más de 2/3 de la superficie del cuello uterino), el compromiso o no de glándulas endocervicales, márgenes positivos y positividad continua a ADN del VPH particularmente el subtipo 16.¹⁵

Por lo tanto, tenemos que definir cuando una lesión es recurrente o persistente:

- Recurrencia comprende la reaparición de los síntomas tras una remisión de la enfermedad; en el caso de lesiones premalignas, consiste en la aparición de citología positiva para LIE, después de los 12 meses del tratamiento, habiendo tenido controles negativos de PAP cada 6 meses.
- Persistencia es la existencia de enfermedad en los controles realizados cada 6 meses y antes de los 12 meses, durante el seguimiento, y nunca hubo controles negativos con citología, colposcopia o biopsia.

En caso de sospecha de cáncer: no se la debe tratar con crioterapia, escisión electroquirúrgica con asa ni conización bisturí frío, siendo el siguiente paso apropiado para ella, una biopsia cervicouterina para confirmar o descartar un diagnóstico de cáncer y así realizar un estadiaje y poder decidir la terapéutica necesaria.

1. Cáncer de Cuello uterino:

1.1. Epidemiología y Etiología

Durante las 3 últimas décadas, nuestra comprensión de la epidemiología y patogenia del cuello uterino ha cambiado de manera considerable. Durante muchos años se ha reconocido que las mujeres con múltiples parejas sexuales que empezaron la actividad sexual a una edad temprana o que pertenecen a un estrato económico bajo están expuestas al máximo riesgo de padecer este cáncer.

En el otro extremo del espectro, se constató que las mujeres vírgenes y las de exposición sexual limitada presentaban bajo riesgo. Esas observaciones sugieren que la causa del cáncer de cérvix invasivo era un agente de transmisión sexual y durante el transcurso de los años, se propusieron varios agentes potenciales, incluidos en herpes simple (VHS), chlamydia trachomatis e incluso el semen. Sin embargo, cada uno de estos registros potenciales se fue descartando. En la década de los 70, Harald zur Hausen utilizó métodos de biología molecular para estudiar la patogenia del cáncer de cuello uterino y observó que podían identificarse tipos específicos de virus del papiloma humano (VPH) en la mayor parte de los cánceres de cuello uterino invasivo. De acuerdo con esto, emitió la hipótesis de que el cáncer de cuello uterino era causado por infecciones de transmisión sexual por el VPH ¹⁷. Desde ese entonces, en numerosos estudios moleculares y epidemiológicos se ha demostrado que tipos específicos de VPH “oncógeno” actúan como carcinógenos en el ser humano y que son causa de aparición de casi todos los cánceres del cuello uterino invasivos. ¹⁸

1.2. Prevalencia mundial del cáncer de cuello uterino invasivo:

En todo el mundo el cáncer de cuello uterino invasivo es la 2da causa más frecuente de cáncer en mujeres. Se calcula que cada año se presentan globalmente 529828 casos.¹⁹ Se desarrolla en mujeres relativamente jóvenes y, por cada muerte por cáncer de cuello uterino invasivo que se produce antes de los 70 años de edad, contribuye con un promedio de 17 años potenciales de vida perdidos.²⁰ Globalmente, el cociente de mortalidad: incidencia de 52% y se registran casi 275128 muertes al año por cáncer de cuello uterino.¹⁹ A escala mundial, cada año se pierden en torno 3,4 millones de mujeres-años de vida antes de los 70 años por cáncer de cuello uterino invasivo.²⁰ Otros carcinomas escamosos asociados al VPH de la porción baja del aparato genital contribuyen con 150000 casos más.²⁰

Hay considerables disparidades globales en la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino.²¹ Más del 85% de los casos se presentan en países en vías de desarrollo, en los que la enfermedad presenta el 13% de todos los cánceres que afectan a las mujeres.²²⁻²³ Las regiones de más alto riesgo son el África oriental y occidental, también Sudamérica, Centroamérica y Caribe. Las tasas más bajas se registran en Asia occidental, Norteamérica y Australia.²²⁻²³

El cáncer de cuello uterino invasivo es predominantemente una enfermedad en mujeres mayores de 30 años, siendo la mediana de diagnóstico 48 años.²⁴ Aproximadamente el 0,2% se diagnostican antes de los 20 años, el 14,5% entre los 20 y 34 años, el 26,1% entre los 35 y 44 años, el 23,7% entre los 45 y 54 años, el 16,3% entre los 57 y los 64 años y el 9,3% en mayores de 65 años.²⁵

1.3. Tendencias a lo largo del tiempo y afecto de la detección sistemática por citología:

Durante las últimas décadas se han registrado disminuciones sustanciales en la incidencia de cáncer de cuello uterino invasivo. Gran parte de la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad de este

cáncer refleja la amplia disponibilidad de detección sistemática por citología. En EEUU, la incidencia de cáncer de cuello uterino ha disminuido en un 75% y la mortalidad lo ha hecho en un 74% desde la puesta en práctica de la detección sistemática por citología cervical con la prueba de Papanicolau en 1949.²⁶ Las mujeres que no se someten a detección sistemática de forma regular mediante pruebas de PAP son particularmente vulnerables a presentar a cáncer de cuello uterino. La mujer que nunca se ha sometido a prueba de detección sistemática tiene un riesgo calculado de presentar cáncer de cuello uterino del 3,7% a lo largo de su vida.²⁷

Se ha evidenciado un aumento en la tasa de adenocarcinoma de cuello uterino, se han propuesto varias teorías para explicar la tasa creciente de adenocarcinoma. Debido a que las células anómalas de las lesiones glandulares tempranas son más difíciles de detectar por citología que las lesiones escamosas, es posible que parte del aumento se deba al fracaso de la citología en la realización de una adecuada detección sistemática del *adenocarcinoma in situ*, la lesión precursora del adenocarcinoma.²⁸ Sin embargo, también se observó un aumento de las cifras absolutas de casos de adenocarcinoma de cuello uterino, lo que puede reflejar influencias de nuevos factores ambientales sobre el epitelio cilíndrico, como el uso de ACO (anticonceptivos orales) o la posibilidad de que este aumentando la prevalencia de infecciones por el VPH 16 y VPH 18, que contribuyen al desarrollo de la mayor parte de los adenocarcinomas.^{28,29,30}

Asimismo, es importante señalar que la detección sistemática parece tener poco efecto sobre la incidencia de cáncer de cuello uterino antes de los 30 años, según se demostró por las curvas de incidencia casi idénticas de mujeres de edad joven en una población en la que se registraba un buen nivel de detección sistemática y en un país con detección sistemática mínima.²⁸ En algunos países desarrollados, la incidencia de cáncer de cuello uterino, en realidad es mayor para mujeres jóvenes, de 15 a 44 años, que para las de misma edad en

países menos desarrollados. Las tasas idénticas antes de los 30 años también indican que los grados de exposición al VPH son similares en las poblaciones, se realice o no detección sistemática. Sin embargo, en mujeres mayores de 45 años que viven en países menos desarrollados, la incidencia de este cáncer es más del doble que la encontrada en otros más desarrollados.^{31,32}

a) Factores de riesgo del cáncer de cuello uterino invasivo:

Edad de la paciente	Múltiples parejas sexuales
Residencia en regiones subdesarrolladas	Pareja con múltiples parejas sexuales
Bajo nivel socioeconómico	Antecedentes de infecciones de transmisión sexual, en especial condilomas acuminados, herpes genital, Chlamydia Trachomatis
Carencia de detección sistemática por citología	Elevada paridad
Edad temprana del primer coito	Tabaquismo
Uso de anticonceptivos orales	Inmunodepresión por cualquier causa, incluida infección por VIH
Estado nutricional	Antecedentes genéticos

En los estudios de epidemiología descriptiva realizados antes de que se constatará que casi todos los cánceres de cuello uterino eran resultado directo de una infección persistente por tipos de VPH “oncógeno” específicos, se identificaron numerosos determinantes conductuales de la incidencia de este tipo de cáncer.^{28,33,34}

Entre tales determinantes se encuentran factores demográficos, como la edad de la mujer, el lugar de residencia y el nivel socioeconómico.^{28,33}

Las conductas sexuales tanto de las mujeres como las de sus parejas sexuales, son factores de riesgo importantes e implican aspectos como los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (ETS) y la edad a la que produjo el primer coito. Por ejemplo, se ha demostrado que el uso habitual de preservativos puede disminuir el riesgo de que la mujer adquiriera una infección por el VPH, aunque no se ha demostrado que con su empleo el riesgo de cáncer de cuello invasivo sea menor.^{35,36}

Asimismo, son importantes los factores conductuales y médicos, incluidos el tabaquismo, el acceso a la atención médica para la detección sistemática, el uso de Anticonceptivos Orales, la paridad y el antecedente de inmunosupresión. Finalmente, el estado nutricional de la mujer y sus antecedentes genéticos pueden influir en el riesgo de presentación de este cáncer. Sin embargo, casi todos estos factores de riesgo son elementos sustitutivos de la exposición al VPH oncógeno o bien confieren grados relativamente menores de riesgo en comparación con la infección del VPH oncógeno. De manera continuada, en los estudios epidemiológicos se ha observado que un factor de máxima importancia es la infección anogenital persistente por el VPH oncógeno.

Hasta el momento se han identificado diversos tipos específicos de VPH como carcinógenos humanos. Mas del 99% de los cánceres cervicouterinos invasivos se relacionan con estos tipos de VPH

oncógeno, lo que indica que el virus es causa obligada del cáncer de cuello uterino.⁴¹

La figura 1 es un ejemplo de la evaluación de la función de riesgo usada por Plummer et al. para medir el riesgo de la infección persistente por VPH entre varios miles de mujeres infectadas durante un periodo de seguimiento de 2 años.³⁸ El rápido aclaramiento (lo contrario de persistencia) fue claramente visible. En consecuencia, la función de riesgo de la enfermedad puede cambiar de un momento a otro según cambian las condiciones.

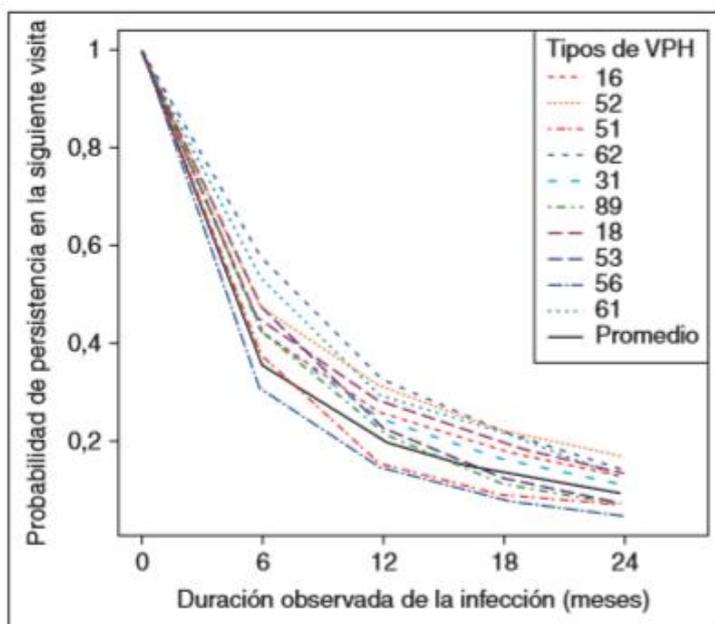


Figura 1: Persistencia de infección vs subtipo de VPH

b) Potencial oncogénico del virus del papiloma humano:

Todos los virus del papiloma humano se replican en el epitelio escamoso. El virus sólo puede replicar su genoma y completar su ciclo celular en células en fase S. Es así que el VPH de bajo riesgo (BR) y de alto riesgo (AR) necesitan tener la capacidad de crear un ambiente similar a la fase S en el compartimento de diferenciación del epitelio

escamoso de la zona de transformación para su replicación constante.^{39,40}

c) Histología

A medida que se van acumulando las mutaciones de las células infectadas por VPH, la histología se vuelve más atípica (diferenciada). Una vez que esta atipia se extiende a los 2/3 del epitelio epidermoide del cérvix, se diagnostica NIC 2 y hablamos de un NIC 3 cuando la atipia se extiende al 1/3 superior del epitelio. En todos los grados de NIC, la membrana basal permanece intacta. Mientras que hablamos de un Cáncer in situ, cuando ya la lesión atraviesa la membrana basal.⁴¹

d) Etiología y evolución natural: Regresión y/o persistencia

Los subtipos cancerígenos de VPH de alto riesgo incluyen el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73. La NIC 2,3 surge después de una infección con tipos específicos del VPH a predominio del subtipo 16 y 18.⁴²

La unión del producto proteico del gen E6 del virus del papiloma humano conduce a la inactivación de la proteína p53, esta inactivación acarrea múltiples efectos (alteraciones de la reparación del ADN y la pérdida de control de crecimiento de las células mutantes a través de apoptosis inducida). La infección persistente por el VPH con la expresión de E6 y E7 que a largo plazo conduce a la proliferación clonal y angiogenia de células epiteliales mutadas del cuello uterino que crecen y se convierten en lesiones visibles en la colposcopia como mosaico y punteado.⁴³ En la mayoría de los casos la transición desde la infección por el VPH al desarrollo del cáncer lleva años. La progresión desde la infección por el VPH a una NIC 3 es de 7 a 15 años aproximadamente, y la progresión a cáncer al menos de 10 años más.⁴⁴ La discusión permanece en si la NIC 3 y el cáncer están precedidos por etapas de progresión desde NIC 1 y NIC 2, o si la infección por el VPH puede persistir por un prolongado periodo de tiempo sin ser detectada como una NIC de bajo grado.⁴⁴ La NIC 3 se

considera precursora de cáncer, aunque no todas evolucionaran a cáncer. Las lesiones clasificadas como menores vistas por colposcópica menores, es más posible que regresionen; mientras que las lesiones de mayor tamaño con grandes cambios vasculares y groseros tienen una menor tendencia a la regresión espontánea, por lo tanto ameritarán tratamiento.⁴⁵ En las lesiones NIC 2,3 asociadas con el VPH subtipo 16, la regresión es menos probable, de igual manera en mujeres que contengan el fenotipo HLA*201.⁴⁶ Se conoce que la sensibilidad de una única prueba de PAP es aproximadamente del 50% lo que nos dice que es subóptima, sin embargo al realizar pruebas seriadas a lo largo de décadas (como tamizaje anual) de acuerdo con las directrices actuales disminuyen el riesgo de cáncer de cuello uterino cerca al 92%.⁴⁷ Parece que, para algunos subtipos del VPH, puede ocurrir una alígera transición para NIC 3 sin la intervención de una lesión de bajo grado, aunque la posterior progresión a cáncer requeriría aproximadamente de 10 años.⁴⁸ Para otras mujeres, sobre todo jóvenes menores de 25 años la enfermedad de grado bajo regresará y el VPH será eliminado a través de la inmunidad celular, y el cáncer nunca se desarrollará. En una revisión a lo largo de varias décadas, la NIC 2 progresó a cáncer en el 5% de los casos y a una NIC 3 en el 20%, se hizo persistente en el 40%, y regresión en un 40%.⁴⁹

El riesgo a desarrollar una NIC 2,3 después de una lesión intraepitelial de alto grado (LIEGA) es mucho mayor que cuando se tiene una lesión intraepitelial de bajo grado (LIEGB) o ASCUS⁵⁰. Todas las mujeres con una NIC 2,3 deberían considerarse potencialmente con riesgo de desarrollar cáncer, por lo tanto, deben tratarse, según las características de las lesiones y también de la paciente.

e) Tratamiento

Debido a que todas las lesiones de NIC 2,3, son capaces de evolucionar a un cáncer si no se tratan a tiempo, está indicado el tratamiento. Las tasas de curación varían según la dimensión de las lesiones, grado de ésta y edad de la paciente.

Las NIC 2,3 expresan histología de una infección por virus de papiloma de alto riesgo. Algunas veces la infección con VPH de bajo riesgo puede causar una NIC 2, la mayoría de las lesiones NIC 2,3 se asocian a VPH de alto riesgo. Pueden presentarse pruebas del VPH falsamente negativas, sin embargo, el tratamiento no debería cambiar. Asimismo, la citología por ser de baja sensibilidad, no se puede utilizar para el seguimiento de una NIC 2,3 no tratada.⁵¹.

El riesgo de progresión a un cáncer invasivo es muy bajo antes de los 21 años, y algunas lesiones NIC 2,3 regresionen; sobre todo en mujeres jóvenes. Después de excluir el cáncer, parece segura y prudente la observación de NIC1 y NIC2 en adolescentes, mujeres jóvenes y de mujeres embarazadas.⁵²

La extirpación de la zona de transformación del cuello uterino eliminara las células con riesgo potencial de evolución a malignidad. Una publicación de un estudio retrospectivo con mujeres tratadas de una NIC 3, encontró recidivas en un 3% de ellas post cono leep y en un 1% posterior a la histerectomía.⁵³

Otro estudio encontró canceres no sospechados, en aproximadamente 8% de las mujeres en quienes se realizó una histerectomía, por una NIC 2,3; por ello, es necesario excluir malignidad, antes de que la paciente sea sometida a una conización.⁵⁴

Por tales razones, la histerectomía no es admisible como el primer tratamiento de una NIC 2,3.

e.1) Tratamiento de los márgenes escisionales positivos

Las mujeres que posterior al tratamiento de cono, quedan con márgenes escisionales afectados por una NIC 2,3 y en aquellas, con una NIC 2,3 en el curetaje endocervical realizado tras el procedimiento, tienen un grado mayor de riesgo para persistencia, cuando se realizó la comparación de las mujeres con márgenes limpios.^{55,56}

En dos estudios realizados en un centro de referencia nacional de cáncer de cuello uterino, que incluyeron a 5.386 mujeres posterior a procedimiento de conización por una NIC 3, se encontró una recidiva en el 0,4% en pacientes con cono de márgenes limpios y en el 22% de mujeres con márgenes afectados, obteniéndose cáncer de cérvix en el 7% de las recidivas.^{57,58}

Un margen escisional positivo post conización, es un apropiado marcador de recidiva, sobre todo cuando este margen afecta la zona endocervical. Los riesgos independientes de recidiva y/o persistencia de la Neoplasia intracervical postratamiento incluyen la edad avanzada, lesiones más grandes y mayor grado de enfermedad. Obteniendo un riesgo de hasta el 50% para las mujeres mayores con grandes lesiones de NIC 3.^{55,59}

Las estrategias para la vigilancia de mujeres con márgenes positivos incluyen la citología seriada, pruebas del VPH, y la combinación de la citología y la prueba del VPH. La combinación de pruebas es más sensible pero también más costosa.

La reevaluación con citología y muestreo endocervical debería realizarse 6 meses después del procedimiento. Alternativamente, cuando los márgenes de la escisión o el muestreo después del procedimiento son positivos, puede emplearse la conización para excluir un cáncer invasivo en el canal. La repetida conización ofrece la mayor garantía de que el cáncer se ha eliminado. Este enfoque puede ser más importante para mujeres con una NIC 3 en el margen endocervical, especialmente después del tratamiento de grandes lesiones extirpadas tras una citológica o colposcopias sugestivas de cáncer invasivo. La histerectomía puede ser más adecuada cuando el cuello uterino residual es demasiado pequeño para una escisión segura, o porque el miedo de la paciente al cáncer u otras circunstancias la lleven a cuello uterino como para una biopsia de cono.

e.2) Duración del seguimiento después del tratamiento

Las mujeres que tienen un historial de NIC 2, NIC 3, o adenocarcinoma in situ y que han sido tratados adecuadamente o que tuvieron una regresión espontánea de las neoplasias cervicales deben ser examinados rutinariamente durante al menos 20 años después del diagnóstico, incluso si esto se extiende más allá de cribado la edad de 65 años.

El riesgo de enfermedad residual es más alto si tanto el espécimen extirpado y el curetaje endocervical muestran alto grado histológico.

No se consigue en todos los casos la curación de la NIC 2,3 con el tratamiento (incluyendo la histerectomía). Esto puede ser debido a que el tratamiento conservador no diagnostica una enfermedad que se extiende hasta el canal cervical por encima del límite del tratamiento o lateralmente más allá de los límites de tratamiento. Puede ocurrir debido a la autoinoculación del VPH cancerígeno persistente en los tejidos que no fueron tratados. Por último, puede ocurrir debido a la reinfección con nuevos tipos de VPH cancerígeno. La NIC 2,3 persistente no tratada es probablemente responsable de la mayoría de las recidivas de grado alto dentro del primer o segundo año después del tratamiento, mientras que las nuevas infecciones virales probablemente expliquen muchas de las recidivas de grado bajo y en algunas de las recidivas tardías de grado alto. La observación después del tratamiento requiere un largo período de vigilancia.⁵² Aunque la mayoría de las NIC recidivantes o persistentes se encuentran dentro del período del primero al quinto año, se han encontrado cánceres incluso 20 años después del primer tratamiento.^{60,61} Un estudio británico con 2.244 mujeres seguidas después del tratamiento por una NIC comprobó que la sensibilidad de la citología en la identificación de una NIC persistente o recidivante es solo del 64%. Si se añade la colposcopia, la sensibilidad mejora al 91% pero la especificidad se reduce del 95 al 88%.⁶² La combinación de la prueba del VPH y la citología es la más sensible pero menos específica y el programa más

costoso para la identificación de una NIC persistente o recidivante.⁶³ Solo la prueba del VPH es muy sensible, y una única prueba a un 1 año detectará la mayoría de las recidivas; con el seguimiento con la citología o la prueba del VPH se identificarán la mayoría de las recidivas tardías. En estas circunstancias, es necesaria la repetición de la colposcopia con muestreo endocervical utilizando el cepillado citológico o el legrado si se detecta el VPH cancerígeno. La histerectomía nunca estará indicada para la detección del VPH persistente después del tratamiento de una NIC 2,3, a menos que se encuentre una NIC recidivante de grado alto. Por esta razón, la prueba de citología seriada debería ser empleada a los 6 y 12 meses después del tratamiento, ya que el riesgo de persistencia y recidiva es más alto durante el primer año.

La colposcopia con muestreo endocervical está indicada si la citología a revela ASCUS o se encuentra una lesión más grave. Para la mayoría de las pacientes, el nuevo tratamiento conlleva la curación a largo plazo. La exéresis, la ablación, y la histerectomía no están indicadas para el tratamiento de los VPH carcinógenos en ausencia de una NIC 2,3 documentada. Del mismo modo, aunque la escisión diagnóstica puede estar indicada después de los hallazgos citológicos de una LIEGA o de células glandulares atípicas (AGC), no se acepta la ablación debido a que el cáncer no ha sido excluido, y la histerectomía está contraindicada, a menos que el diagnóstico escisional sea inviable.

f) Cofactores de adquisición de VPH:

- **Edad del primer coito:** El cérvix inmaduro, el ectropión y las deficiencias de flujo cervical protector, sobre todo en mujeres adolescentes y adultas jóvenes, llevan a una mayor susceptibilidad para la adquisición de una infección por el VPH.

Estas características histológicas de la Zona de Transformación de las mujeres jóvenes explican el mayor riesgo de infección entre las mujeres que inician tempranamente su vida sexual.⁶⁴

- **Número de compañeros sexuales:** El tiempo que transcurre entre una pareja sexual y otra, se considera como otro factor responsable de adquisición de VPH, ya que se ha demostrado que existe un mayor riesgo de infección si el intervalo de tiempo entre una pareja y otra es breve.⁶⁵

- **Otras infecciones de transmisión sexual:** La Infección del tracto genital con agentes como Chlamydias, herpes, VIH, actúan como cofactores en el desarrollo evolutivo de lesiones neoplásicas cervicales y cáncer de cuello uterino. El VIH se asocia a prevalencia y progresión de infecciones por VPH a lesiones neoplásicas del Tracto genital inferior y del canal anal. Las pacientes que son portadoras de VIH tienen elevado riesgo de infección por el VPH (RR: 17) y 9 veces más riesgo de desarrollar cáncer cervicouterino. Debiéndose esto a la disminución de la inmunidad celular, producto de la enfermedad coexistente.

- **La circuncisión masculina:** Actúa como factor protector frente a la infección., conlleva a un menor riesgo de infección VPH y por esto, un menor riesgo de transmisión y progresión a cáncer en sus compañeras sexuales.⁶⁶

- **El uso del preservativo:** No previene por completo la transmisión del VPH.⁶⁷ Durante el contacto sexual es un método de barrera, que disminuye la posibilidad de contagio.

- **Contacto sexual con individuos de riesgo:** Prostitutas, parejas promiscuas, que tienen a su vez múltiples compañeras/os sexuales.

g) Cofactores de progresión del VPH:

Son factores que favorecen la persistencia de la infección por el VPH se clasifican en medioambientales, virales y del huésped:

Exógenos o medioambientales	Virales	Huésped
Hábito tabáquico	Genotipo	inmunosupresión
Anticonceptivos hormonales	Variantes del VPH	Hormonas endógenas
Alta paridad	Carga viral	Factores genéticos
Otras ITS	Integridad viral	
Factores nutricionales	Coinfección	

h) Cofactores medioambientales:

- **Hábito tabáquico:** Es el cofactor más importante de progresión, el consumo de tabaco en mujeres infectadas por el VPH aumenta del riesgo de 2-4 veces de padecer lesiones precancerosas y cáncer de cérvix⁶⁸⁻⁶⁹, incluyendo también a las fumadoras pasivas.⁷⁰ Se conoce que la nicotina incrementa sustancias carcinogénicas en el moco cervical, produciendo una alteración en la inmunidad a nivel del cervix⁷¹. Se ha descrito una disminución de las células de Langerhans, de CD8 y de linfocitos totales en las mujeres según el consumo de cigarrillos/día.^{72,73}, lo que favorece a la persistencia del VPH en la zona de transformación.
- **Anticonceptivos hormonales:** El riesgo de persistencia de VPH, por la ingesta de anticonceptivos con estrógeno, aumenta casi 3 veces más, en aquellas que lo han tomado entre 5 y 9 años, y más de 4 veces en aquellas que lo tomaron por más de 10 años.⁷⁴ El uso del

DIU se asocia con un riesgo menor de cáncer de cuello uterino, señalando que el procedimiento de inserción o de retirada del dispositivo, destruye las lesiones precancerosas, induciendo también una inflamación crónica de la mucosa y a una respuesta inmune de larga duración, reduciendo así la probabilidad de progresión del VPH sobre la ZT. ⁷⁵

- **Alta paridad:** El trauma cervical en el parto, el cambio hormonal asociado con el embarazo, y la mayor persistencia de la ZT exocervical durante el parto y puerperio, podrían explicar esta asociación.

Las mujeres con 3 o 4 embarazos tienen un riesgo de 2.6 veces más alto de presentar cáncer de cérvix que las nulíparas, y las mujeres con 7 o más partos, este riesgo es 3.8 veces mayor.⁷⁶

- **Otras infecciones de transmisión sexual:** Son cofactores de persistencia de VPH, las infecciones de transmisión sexual como chlamydia trachomatis^{77,78}, virus de Herpes simple tipo 2 (VHS-2)⁷⁹ y VIH.⁸⁰ En este último caso, el estado de inmunodeficiencia asociado, confirman la importancia de los cofactores inmunológicos del huésped en la carcinogénesis por el VPH.
- **Factores nutricionales:** El consumo de alimentos antioxidantes, como vegetales y ciertos tipos de frutas se relacionan con la disminución del riesgo de padecer cáncer de cérvix. La asociación es más consistente sobre todo con la ingestión de vitaminas C, E, A y carotenos. La ingestión de una dieta rica en de folatos, vitamina B6 y B12 puede estar también implicada en la carcinogénesis cervical.^{81,82}

i) **Cofactores virales:**

- **Genotipo viral:** Los genotipos 16 y 18 son los factores de riesgo más importante de persistencia viral y de progresión hacia una lesión preneoplásica⁸³. Las infecciones por VPH 16 progresan a

NIC3 3 en el 17.2% y los VPH 18 lo hacen en el 13.6%, mientras que las infecciones por otros VPH-AR progresan en el 3% y las VPH negativas desarrollan NIC3 3 en el 0,8%⁸⁴.

- **Variantes del VPH:** Las variantes no europeas del VPH están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de cervix⁸⁵. Dadas las diferencias geográficas, es posible que su papel en la persistencia y progresión esté relacionado con polimorfismos inmunogenéticos⁸⁶.
- **Carga viral:** La carga viral aumentada indica una mayor probabilidad de integración del ADN viral en el genoma del huésped siendo un marcador de infección persistente. 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 NIC3 y cáncer de cuello uterino. ^{87, 88}. La presencia de una baja carga viral no debe excluir una lesión grave^{89,90}.
- **Integración viral:** La integración del ADN viral en el ADN de la célula huésped parece ser crucial en la transformación maligna. El riesgo de que ocurra aumenta con una elevada carga viral. Algunos autores apoyan la idea de que el VPH 16 es capaz de inducir la transformación maligna sin que haya integración ⁹¹.
- **Coinfección:** La coinfección con varios tipos virales aumenta el riesgo de progresión⁹². La tasa de aclaramiento del virus es independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes⁹³.

j) Cofactores del huésped:

- **Inmunosupresión:** En mujeres con inmunosupresión secundaria a la infección por VIH o trasplantadas con tratamiento inmunosupresor, los carcinomas anogenitales asociados a VPH son más

frecuentes^{94,95}. En estas pacientes se ha comprobado a nivel cervical una disminución de linfocitos CD4, así como de células natural killer, lo que facilitaría la integración de ADN viral del VPH.⁹⁶

- **Factores genéticos:** Las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH y su progresión a cáncer de cérvix⁹⁷.

2. Definición de términos básicos:

a) **Persistencia:** Enfermedad corroborada histológicamente durante el primer año de haberse instituido el tratamiento.

b) **Recurrencia:** Enfermedad corroborada histológicamente posterior al primer año de haberse instituido el tratamiento.

c) **Lesión Intraepitelial:** Crecimiento de células escamosas en la superficie del cuello uterino, de manera irregular, que pueden ser de alto o bajo grado. Se realiza mediante tamizaje de Papanicolau, es un diagnóstico citológico.

d) **Neoplasia Intracervical:** Es un diagnóstico histológico. Se encuentran células anormales en la superficie del cuello uterino, causada por ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH), pueden ser de 3 tipos dependiendo el grado de afectación de superficie cervical, siendo tipo 1, 2 y 3.

e) **Colposcopía:** Exploración o examen visual del conducto vaginal y del cuello del útero con soluciones de tinción, mediante un aparato óptico que amplifica las imágenes. Existen clasificaciones para estandarizar diagnósticos y lesiones, pudiendo así concluir como lesiones de tipo 1 (menores) o lesiones tipo 2 (mayores).

f) **Tamizaje:** Son mediciones para establecer quién puede padecer cierta enfermedad y quién no, en cualquier momento de la vida de un ser humano.

g) **Zona de transformación:** Parte del cuello uterino en la que se produce metaplasia escamosa. Siendo la zona principal de replicación del VPH y donde ocurren todas las neoplasias cervicales.

h) **Virus de papiloma Humano:** Son pequeños virus que miden entre 45 nm a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena. Existen muchos genotipos de virus, los de mayor riesgo para desencadenar cáncer de cérvix son el subtipo 16 y 18.

g) **Metaplasia escamosa:** Consiste en el reemplazo fisiológico del epitelio cilíndrico evvertido al exocérnix por un epitelio escamoso neofornado de células de reserva subyacentes a las cilíndricas.

II. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo de tipo caso control, en pacientes atendidas en el Hospital Sergio Bernales cuyos criterios de selección fueron los siguientes:

- a) **Población universo:** Pacientes atendidas y controladas en la Unidad de Colposcopia durante el año 2015-2017, con diagnóstico anatómo-patológico de displasia cervical.
- b) **Población de estudio:** Pacientes que fueron sometidas a técnicas de cono leep/cono frío, en la unidad de colposcopia en el Hospital Sergio E. Bernales en el año 2015, que tuvieron persistencia/recurrencia en el año 2017.
- c) **Tamaño de la muestra:** Fue calculada aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan 44 casos y 132 controles para detectar una odds ratio mínima de 3. Se asume que la tasa de expuestos en el grupo control será del 0.5. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0%. Se ha utilizado la aproximación de POISSON.
- d) **Muestreo o selección de la muestra:** Se realizó un muestreo probabilístico simple, identificando los factores de riesgo que llevaron a la recurrencia/persistencia de lesiones displásicas cervicales en el año 2017, en pacientes que tuvieron tratamiento ablativo.
- e) **Criterios de inclusión:**
 - Paciente que contaron con diagnóstico anatómo-patológico de displasia cervical NIC2 y NIC3
 - Pacientes que hayan sido sometidas a tratamiento por cono leep o cono frío
 - Pacientes con tipificación de Virus de papiloma humano.
- f) **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes que no tuvieron recurrencia/persistencia de lesión displásica cervical, post tratamiento ablativo.

Dónde los:

- **Casos:** Son las pacientes con lesiones displasias persistentes y/o recidivantes
- **Controles:** Son las pacientes con displasia previa curadas.

g) Técnicas y procedimiento de recolección de datos: La recolección de datos se realizó en la ficha de recolección de datos preparada previamente, la cual incluyo los factores de riesgo estudiados por la literatura universal para recidiva/persistencia de displasia cervical tratada previamente con cono leep/cono (ver anexo). Estas características se encuentran detalladas en nuestra operacionalización de variables

h) Procesamiento y análisis de datos:

Se procesaron los datos de las variables en el programa SPSS versión 2.0. Se realizó análisis descriptivo de variables y luego análisis bivariados de los diferentes factores con los casos y controles. Finalmente, se realizó análisis multivariados de regresión logística para un intervalo de confianza del 95% y un p valor menor de 0.05.

III. RESULTADOS

a) Características de la población:

Las características de nuestras pacientes estudiadas tanto casos y controles de nuestra población de estudio, fueron las siguientes:

Las pacientes estudiadas tuvieron como grado de instrucción secundaria completa (74 pacientes), secundaria incompleta (65 pacientes), primaria completa (26 pacientes), superior técnico (8 pacientes), primaria completa, superior universitaria y analfabeta con 1 pacientes cada una respectivamente.

El nivel socioeconómico según la clasificación de INEI fue bajo en 109 pacientes, nivel bajo inferior en 39 pacientes, nivel medio en 26 y marginal en 2 pacientes.

Respecto a la edad de las pacientes 146 de estas fueron mayores a 40 años y 30 pacientes menores de 40 años.

Como parte de las variables necesarias para nuestro trabajo, involucró el conocer el número de parejas sexuales que tuvieron desde su inicio de las relaciones sexuales, de 2 a 3 parejas 79, de 3 a 4 parejas 65, más de 5 parejas sexuales 24 pacientes y de 1 a 2 parejas, solo 8 pacientes.

Las pacientes usuarias de tabaco como fumadoras sociales fueron de 115 pacientes, fumadoras de 1 a 5 cigarrillos por día fueron de 45 pacientes y de más de 5 cigarrillos al día un total de 7 pacientes.

El método anticonceptivo usado en las pacientes fue: hormonal inyectable del mes en 50, método de barrera en 27 pacientes, anticonceptivo oral combinado en 30 pacientes, usuarias de DIU en 11, Implante subdérmico en 9 pacientes , método quirúrgico definitivo en 9 pacientes, otros métodos como diafragma, ritmo, etc. en 4 pacientes y ningún método en 38 pacientes.

Pacientes que presentaron dispareunia 38 y 138 que no presentaron tal síntoma. Se realizó tipificación de virus de papiloma humano mediante el test de cobas, 115 de las pacientes tuvieron negativo para alto riesgo y 61 positivo para alto riesgo.

Se tomaron muestras de citología clasificándolas según el sistema Bethesda encontrándose LIEBG en 22 pacientes, LIEAG en 118, AGUS en 32 pacientes, ASCUS en ninguna paciente y Cervicitis crónica en 4 pacientes.

Según la clasificación colposcópica de RIO 2011, fueron interpretadas como lesiones mayores 123 pacientes y lesiones menores 53 pacientes.

Posterior a ello se realizó la biopsia respectiva en lesiones mayores, encontrándose lo siguiente NIC1 en 31 pacientes, NIC2 en 119 pacientes, NIC3 en 25 pacientes y Cáncer in situ en 1 paciente.

Los casos y controles presentan diferencias significativas en edad, número de pareja sexual, método anticonceptivo, PVH y biopsia de cérvix. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de los casos y controles de las lesiones displásicas cervicales en el Hospital Sergio E. Bernales 2017

Característica	Persistencia y/o Recurrencia de lesiones Displásicas Cervicales			p
	Si	No	Total	
GRADO DE INSTRUCCIÓN	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	*0.056
Analfabeta	0(0%)	1(100%)	1(100%)	
Primaria incompleta	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
Primaria completa	4 (15.4%)	22 (84.6%)	26 (100%)	
Secundaria incompleta	25 (38.5%)	40 (61.5%)	65 (100%)	
Secundaria completa	15 (20.3%)	59 (79.7%)	74 (100%)	
Superior universitaria	0 (0%)	1 (100%)	1(100%)	
Superior técnica	0 (0%)	8 (100%)	8(100%)	
EDAD	44 (25%)	132 (75%)	176(100%)	*0.039
Mayor a 40 años	41 (28.1%)	105 (71.9%)	146 (100%)	
Menor a 40 años	3 (10%)	27 (90%)	30 (100%)	
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES	44 (25%)	132 (75%)	176(100%)	*0.000
De 1 a 2	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)	
De 2 a 3	4 (5.1%)	75 (94.9%)	79 (100%)	
De 3 a 4	32 (49.2%)	33 (50.8%)	65 (100%)	
Más de 5	8 (33.8%)	16 (66.7%)	24 (100%)	
INICIO DE RELACIONES SEXUALES	44 (25%)	132 (75%)	176(100%)	*0.010
Menos o igual a 15 años	0 (0%)	8 (100%)	8 (100%)	
De 16 a 20 años	42 (30.4%)	96 (69.6%)	138 (100%)	
De 21 a 25 años	2 (6.7%)	28 (93.3%)	30 (100%)	
Mayor a 26 años	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)	
METODO ANTICONCEPTIVO	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	*0.020
Barrera	3 (11.1%)	24 (88.9%)	27 (100%)	
Hormonal oral	15 (50%)	15 (50%)	30 (100%)	
Hormonal Inyectable	12 (24%)	38 (76%)	50 (100%)	
Hormonal Subcutáneo	0 (0%)	9 (100%)	9 (100%)	
DIU	2 (18.2%)	9 (81.8%)	11 (100%)	
Quirúrgico	2 (22.2%)	7 (77.8%)	9 (100%)	
Otros	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)	
Ninguno	10 (27.8%)	26 (72.2%)	36 (100%)	
DISPAREUNIA	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	0.203
SI	13 (34.2%)	25 (65.8%)	38 (100%)	
NO	31 (22.5%)	107 (77.5%)	138 (100%)	
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	0.000
Positivo para VPH AR	40 (65.6%)	21 (34.4%)	61 (100%)	
Negativo para VPH AR	4 (3.5%)	111 (96.5%)	115 (100%)	
PAPANICOLAU	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	*0.326
LIE bajo grado	8 (36.6%)	14 (63.4%)	22 (100%)	
LIE alto grado	26 (22%)	92 (78%)	118 (100%)	

ASCUS	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)	
AGUS	9 (28.1%)	23 (71.9%)	32 (100%)	
Cervicitis Crónica	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
TABACO				0.568
Fumadora social	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	
1 a 5 cigarrillos/semana	29 (25.2%)	86 (74.8%)	115 (100%)	
Más de 5 cigarrillos/semana	12 (26.6%)	33 (73.4%)	45 (100%)	
CONO LEEP	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7 (100%)	
CONO LEEP	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	0.645
SI	38 (25.9%)	109 (74.1%)	147 (100%)	
NO	6 (20.7%)	23 (79.3%)	29 (100%)	
CONO FRIO				0.476
CONO FRIO	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	
SI	5 (17.9%)	23 (82.1%)	28 (100%)	
NO	39 (26.4%)	109 (73.6%)	148 (100%)	
COLPOSCOPIA				*0.058
COLPOSCOPIA	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	
No ICA	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)	
Lesiones menores	8 (15.1%)	45 (84.9%)	53 (100%)	
Lesiones mayores	36 (29.3%)	87 (70.7%)	123 (100%)	
BIOPSIA				0.038*
BIOPSIA	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	
NIC 1	3 (9.7%)	28 (90.3%)	31 (100%)	
NIC 2	33 (27.7%)	86 (72.2%)	119 (100%)	
NIC 3	8 (32%)	17 (68%)	25 (100%)	
Cáncer in Situ	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	
NIVEL SOCIOECONOMICO				*0.326
NIVEL SOCIOECONOMICO	44 (25%)	132 (75%)	176 (100%)	
Marginal	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	
Bajo inferior	9 (23.1%)	30 (76.9%)	39 (100%)	
Bajo	31 (28.5%)	78 (71.5%)	109 (100%)	
Medio	4 (15.4%)	22 (84.6%)	26 (100%)	
Medio Alto	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)	
Alto	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)	

*p chi 2 *p Fisher*

b) Factores de asociación para recurrencia o persistencia post conización:

Las pacientes que tuvieron recurrencias y/o persistencia de lesiones displásicas cervicales postratamiento con cono leep, o cono frío, fueron un total de 44 casos.

Las características principales entre ellas fueron que tuvieron un grado de instrucción de secundaria incompleta en un 38.5%, correspondiente a 25

pacientes; un nivel socioeconómico bajo (definido por fuentes de INEI) hallado en el 28.5% (31 pacientes).

La edad en las cuales las pacientes que presentaron un mayor porcentaje de recurrencias y/o persistencia, fue mayor a 40 años, encontrándose en un 28.1%, correspondiente a 41 casos.

El inicio de relaciones sexuales entre 16 a 20 años, mostro recurrencia en 30.4% (42 pacientes).

El método anticonceptivo más usado que se asoció a recurrencias fue el anticonceptivo hormonal combinado (estrógeno y progesterona) en un total de 27 pacientes (33.8%)

Las pacientes que recurrieron o persistieron con lesiones displasicas cervicales tuvieron un VPH de alto riesgo (16 Y 18) positivo en 40 pacientes (65.6%).

Un total de 12 pacientes (26.6%) fumadoras de 1-5 cigarrillos al día son las que más se asociaron a recurrencia de lesiones.

Un número de 40 (44.9%) pacientes indicaron haber tenido más de 3 parejas sexuales, asociándose estas a recurrencias.

Posterior a ello se dicotomizó las variables evaluadas para poder identificar los probables factores de riesgo para recurrencias. Según regresión logística bivariada y análisis de χ^2 o prueba exacta de Fisher (*), tener una edad mayor a 40 años ($p < 0.03^*$) OR (3.5) [IC 1.01-12.22] y ser portadora de VPH de alto riesgo 16 y/o 18 ($p < 0.00^*$) OR (52.8) [IC 17-163] parecen incrementar este riesgo. Sin embargo, el haber iniciado relaciones sexuales tempranas, es decir menor a 20 años ($p < 0.01^*$) OR (0.17) [IC 0.04-0.77], haber tenido más de 3 parejas sexuales, ($p < 0.00^*$) OR (0.05) [IC 0.02-0.17] y el uso de método anticonceptivo estrogénico ($p < 0.02$) OR (0.42) [IC 0.21-0.85], al parecer no aumentan el riesgo. (Tabla 2)

Tabla 2. Factores asociados que conllevan a lesiones displásicas cervicales recurrentes y/o persistentes en el Hospital Sergio E. Bernales 2017

Factores Asociados	Si	No	Total	OR	(IC 95%)	
VPH DE ALTO RIESGO	44	132	176(100%)	52.8	17	163
SI	40(65.6%)	21(34.4%)	61 (100%)			
NO	4(3.5%)	111(96.5%)	115(100%)			
MAS DE 3 PAREJAS SEXUALES	44	132	176(100%)	0.05	0.02	0.175
SI	40 (44.9%)	49 (51.1%)	89 (100%)			
NO	4 (4.6%)	83 (95.4%)	87(100%)			
MAC CON ESTROGENO	44	132	176(100%)	0.42	0.21	0.85
SI	27(33.8%)	53(66.2%)	80(100%)			
NO	17(17.7%)	79(82.3%)	96(100%)			
INICIO TEMPRANO DE RELACIONES SEXUALES	44	132	176(100%)	0.17	0.04	0.77
SI	42(28.8%)	104(71.2%)	146(100%)			
NO	2(6.7%)	28(93.3%)	30(100%)			
EDAD	44	132	176(100%)	3.5	1.01	12.22
MAYOR a 40 años	41(28.1%)	105(71.9%)	146(100%)			
MENOR a 40 años	3(10.0%)	27(90%)	30(100%)			

Finalmente, al realizar el análisis de regresión logística multinomial de las variables encontradas en nuestro estudio, se encontró que ser portadora de VPH de alto riesgo 16 y/o 18 ORa (57.64) [IC 14.91-222.78] y haber tenido más de 3 parejas sexuales ORa (14.28) [IC 3.42-59.61] aumentan el riesgo de persistencia 57 veces más y 14 veces más respectivamente. Sin embargo, el factor edad mayor de 40 años se pierde al igual que las otras variables asociaciones. (Tabla 3)

Tabla 3: Factores de riesgo que conllevan a recurrencia y/o persistencia de la enfermedad en el Hospital Sergio E. Bernales 2017

Factores de Riesgo	Persistencia y/o recurrencia de lesiones displásicas					
	Si	No	OR (IC95%)		ORa (IC95%)	
VPH ALTO RIESGO	40	4	52.8	17.09-163.41	57.64	14.91-222.78
EDAD MAYOR A 40 AÑOS	41	03	3.5	1.01-12.22	0.81	0.14-4.87
MAS DE 3 PAREJAS SEXUALES	40	4	0.05	0.02-0.18	14.278	3.42-59.61
INICIO TEMPRANO DE RELACIONES SEXUALES	42	2	0.17	0.04-0.77	5.00	0.59-42.08
METODO HORMONAL CON ESTROGENO	27	11	0.42	0.21-0.85	1.99	0.62-6.39
ECONOMIA DE RIESGO	40	4	0.50	0.16-1.54	4.07	0.73-22.58
TABACO COMO RIESGO	15	29	0.75	0.36-1.56	1.07	0.31-3.74
GRADO DE INSTRUCCIÓN DE RIESGO	29	15	0.48	0.24-0.99	2.58	0.76-8.61

DISCUSIÓN

En la actualidad existen muchos estudios sobre la infección de VPH y cáncer de cérvix, como factor de dependencia; también se han estudiado los factores de riesgo que predisponen a esta patología, que es un problema de salud pública, sin embargo tenemos sólo algunos con respecto al seguimiento, postratamiento de las lesiones displásicas cervicales, se conoce que el porcentaje de recurrencia y/o persistencia de estas lesiones son de hasta un 25% y esto sucede en el 90% dentro de los dos primeros años, por ello la importancia de estudiar cuales son los que predisponen como factores de riesgo a que esta enfermedad mortal prevalezca.

Al desarrollar esta tesis y poder contrastar nuestros datos con la bibliografía tanto nacional e internacional para así, hallar los factores relacionados a recurrencia y/o persistencia de lesiones displásicas cervicales post tratamiento de cono (leep o frío). Por lo tanto, los factores asociados que conllevan a lesiones displásicas recurrentes, fueron variables estadísticamente significativas [$p < 0.05$]: Edad mayor a 40 años, tener una tipificación de VPH de alto riesgo, haber tenido más de 3 parejas sexuales, inicio relaciones coitales antes de los 20 años de edad, ser usuaria de método anticonceptivo con estrógeno y el grado de instrucción, siendo lo que describe la literatura universal, sin embargo estando descritas como factores de recurrencia y no encontrándose estadísticamente significativo [$p > 0.05$], las variables como: ser fumadora y el bajo nivel socioeconómico.

Después de encontrar las características de inclusión que necesitábamos en nuestro estudio y poder obtener las variables estadísticamente significativas relacionadas a recurrencia de enfermedad, se procedió a dicotomizar algunas de las variables para así poder obtener el ODD RATIO de cada una de ellas, obteniendo así, en nuestro estudio el factor de riesgo directo de asociación que buscan nuestros objetivos.

El cáncer de cuello uterino está relacionado etiológicamente con la infección persistente de VPH, encontrando que tener una tipificación de VPH de alto

riesgo como VPH 16 y VPH 18, aumenta de manera exponencial, es decir 57 veces (OR 57 con un IC (14-222)), siendo aún tratada con cono leep o cono frío. Lo que apoya nuestro trabajo con respecto al riesgo de recurrencia por VPHAR positivo, fue que, en un estudio analítico de casos y controles, descriptivo, retrospectivo y observacional, efectuado en el Hospital General Dr. Miguel Silva de la ciudad de Morelia, México entre enero de 2012 a junio de 2014 ³ el único factor de riesgo con diferencia estadísticamente significativa fue la persistencia de híbridos oncogénicos (VPH de AR) con un OR de 17.568 (8.33- 37.02); p=.0001.

La infección por un genotipo HPV de AR es una causa necesaria para el desarrollo de las lesiones precursoras de alto grado (HSIL) y carcinoma. Según Gaarenstron et al.¹⁸ la infección por HPVs de AR se asociaba con un riesgo relativo entre 8 y 11 de desarrollar una lesión preneoplásica. Koutsky et al. ⁵⁶ observaron que sólo los casos de LSIL que tenían infección por HPV de AR progresaban a lesiones preneoplásicas de alto grado (HSIL).

Según Muñoz et al ⁴⁵., Smith et al.³⁴ y Schiffman et al.³⁹, la infección por un genotipo viral de AR es uno de los factores más importantes implicados en la carcinogénesis cervical.

En algunos estudios realizados, no solo se ha valorado si existía infección por VPH, sino también si esta infección era por un único genotipo viral o si existía infección por varios genotipos de VPH y si esto implicaba una relación con el proceso carcinogénico. Según estadísticas mundiales la infección nutrigénica oscila entre 25-30% de los casos ⁸. Dal Bello et al. en 2009 ⁸⁵ concluyeron que las mujeres con infección multigenómica deberían ser sometidas a controles médicos más exhaustivos que las que presentaran una infección monogenómica, especialmente si la infección está causada por virus de alto riesgo. En nuestro estudio, no se pudo analizar los múltiples subtipos virales, solo mediante el test de cobas se pudo tipificar, si eran de bajo o alto riesgo.

Llegándose a la conclusión, que a pesar de la alta efectividad del cono leep/frío es necesario el seguimiento colpocitohistológico porque existe un riesgo alto de persistencia de la lesión.⁶

Ante el hecho de que la existencia previa de una lesión preneoplásica implica un riesgo de desarrollar posteriormente un carcinoma infiltrante en el área

anogenital, el tratamiento de la misma no implica que ese riesgo haya desaparecido, por lo que estas pacientes deberían seguir un protocolo de revisiones periódicas. Souter et al. en 2005 ²³ concluyeron que existe un incremento del riesgo de desarrollar un cáncer invasor 5 veces mayor que en la población general e incluso éste podría desarrollarse a lo largo de diez-veinte años tras el tratamiento de la lesión. Según otros autores, entre ellos Rivero et al. (2009)⁴¹, el riesgo podría ser hasta veinte veces mayor con respecto a mujeres con citología cérvicovaginal normal.

El principal objetivo del seguimiento en estas pacientes es el diagnóstico precoz de enfermedad residual o recurrente, hecho que evitaría el riesgo de progresión a carcinoma. Independientemente del tratamiento realizado y del estado de los bordes quirúrgicos de la pieza quirúrgica, se debería realizar un control periódico de estas pacientes. Según la bibliografía existe un 5-10 %²⁵ de casos tratados que presentarán persistencia o recidiva de su lesión tras el tratamiento a lo largo de los años ³⁵. Incluso Souter et al.⁶⁷, en un artículo publicado en 2006, estimaron que aproximadamente el 16% de los casos de carcinoma infiltrante de Inglaterra habrían sido tratados previamente por SIL.

Algunos autores han relacionado las cifras de la carga viral del HPV pre tratamiento con el riesgo de persistencia o recurrencia. Si la carga viral fuera mayor de 500 o 1000 URL existiría mayor riesgo de persistencia y/o recurrencia.⁵⁵

En nuestro caso no disponíamos de datos sobre la carga viral.

En un estudio elaborado en el año 2010 por García y Bautista en el año 2005, se realizaron un total de 26 cono leep en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el Servicio de Oncología Ginecológica y Mama ². Fue un estudio descriptivo, retrospectivo, comprendido entre los años 2003-2007, evaluándose 74 pacientes con diagnóstico de NIC.

Se obtuvieron como resultados de recurrencia que un 25,6% de las pacientes tenían 31 a 35 años, lo que contrastó en nuestro trabajo, que, al analizar las características sociodemográficas, encontramos a las mujeres mayores de 40 años con el mayor porcentaje de recurrencia en un 28.1%; sin embargo, no fue estadísticamente significativa como factor de riesgo para recurrencia. Así mismo, Carbajal y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 6 años

en el Instituto Nacional de Cancerología de México ³. En el cual se incluyeron a pacientes sometidas a tratamiento por cono leep entre los años 2006-2011, de las 636 pacientes, 95 (15%) eran menores de 30 años, 194 (31%) de entre 30 y 40 años, 165 (25%) de entre 41 y 50 años y, por último, 182 (29%) eran mayores de 50 años; obteniendo una media de edad de 44 años, y en nuestro trabajo recurrencia y/o persistencia fue en mayores de 40 años.

El 54,1% tenían bajo nivel socioeconómico, en nuestro trabajo el porcentaje fue similar en un 51.6% tuvieron un nivel socioeconómico bajo y bajo inferior, pero no se encontró como factor de riesgo para recurrencia y/o recidiva de enfermedad. Se conoce que, a más bajo nivel socioeconómico, menor educación y por lo tanto menos capacidad para poder educarse y ser consciente de la vulnerabilidad que poseen las mucosas genitales a la infección de VPH, es por ello que las pacientes optan por no usar un método de barrera durante el acto sexual, y cuando es portadora del virus, no son capaces de realizarse un control y seguimiento necesario para un tratamiento oportuno, evitándose así progresión a morbimortalidad.

Las mujeres estudiadas en nuestro trabajo tuvieron una edad promedio de inicio de relaciones sexuales a los 18,6 años, estos datos obtenidos son de gran importancia, ya que se conoce que el riesgo de NIC aumenta un promedio de 26 veces en mujeres que iniciaron su vida sexual activa en la adolescencia, lo que contrasta como en la mayoría de revisión como factor de riesgo para recurrencia, en nuestro trabajo no tiene una significancia estadística.

Como sabemos a mayor número de parejas sexuales, se tendrá más riesgo de infectarse con enfermedades de transmisión sexual de diversa índole y también el desarrollo de lesiones premalignas de cérvix, cabe resaltar que esto también está a dependencia del comportamiento sexual de la pareja. El estudio de García y colaboradores se encontró que 24,6% tuvo más de 3 parejas, y el de nosotros el 44.9% , siendo el doble en lo que respecta al factor de riesgo, siendo ésta una variable estadísticamente significativa para recurrencia.

En este mismo estudio de García y col ⁷. El 33,7% de las mujeres tuvo antecedente de un parto, en nuestro trabajo no se incluyó la paridad como

variable, y el 7,4% presentó infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana), en el nuestro no se encontró ningún caso ni control con VIH.

La agencia internacional de búsqueda de cáncer clasifica al hábito tabáquico como factor de riesgo para causar cáncer cervical, Applebey et al ¹⁶, realizó un estudio en el año 2006, identificando que el riesgo de padecer cáncer de cuello uterino aumenta en 1.5 veces más en fumadoras que no en fumadoras, dependiendo también el consumo de cigarrillos día. Olsen et al ³⁷, estudiaron la implicación del consumo de tabaco en cáncer, se sabe que la nicotina tiene efecto directo sobre la mucosa cervical, además de brindar cronicidad para la replicación del VPH.

McIntyre-Seltman K y colaboradores ⁸² publicaron en 2005 un estudio con 5060 mujeres con diagnóstico citológico de LEIBG o ASCUS y concluyeron que las fumadoras con infección por VPH-AR son, incluso, tres veces más propensas a evolucionar a NIC III o carcinoma de cérvix, que las no fumadoras.⁹⁹ En nuestro trabajo encontramos que el consumo de tabaco no fue una variable estadísticamente significativa a recurrencia, esto puede deberse a que, en la historia clínica, no está descrito si la paciente era fumadora pasiva, y esto pudo realizar un sesgo en la información.

Hoy en día se sabe que ser fumadora pasiva también es un factor de riesgo de replicación viral persistente ²⁹.

El uso de anticonceptivos hormonales combinados ha sido relacionado en muchos estudios casos-control con cáncer de cérvix y lesiones preneoplásicas, de mujeres con VPH de alto riesgo positivo, cuyo riesgo disminuye con el cese de su uso. Moodley et al ⁷⁵, sugirieron que las hormonas aumentan la expresión de E6 y E7 del VPH tipo 16, degrandando la expresión del gen P53, hecho que produciría un fallo en la apoptosis, con el siguiente riesgo de replicación constante viral y por ende el riesgo oncogénico.

En el año 2011 Marks et al ⁵⁶, realizó un estudio en 1070 mujeres tailandesas con uso prolongado de anticoncepción hormonal, demostrando persistencia del VPH, ya que este uso disminuía el aclaramiento del virus.

En nuestro estudio no se pudo encontrar una asociación significativa para recurrencia, pudiendo darse este resultado así, ya que, en la historia clínica, no

se incluyó el dato específico del tiempo de uso de estos métodos anticonceptivos; se conoce que el principal factor para riesgo de cáncer de cérvix y persistencia de estas lesiones postratamiento³⁴ es el uso prolongado mayor a 5 años, como punto de cohorte.

CONCLUSIONES

- El VPHAR, fue el factor de riesgo más importante para recurrencia y/o persistencia de lesión displásica cervical, pese a tratamiento de conización.
- Haber tenido más de 3 parejas sexuales, previo al tratamiento ablativo de cuello uterino, se encontró como factor de riesgo para lesión persistente.
- Tener un grado de instrucción de riesgo (analfabeta, primaria completa y secundaria incompleta), también pertenecer a un nivel socioeconómico (marginal, bajo inferior y bajo), no se asociaron a persistencia y/o recurrencia de lesión displásica cervical.
- El uso de anticoncepción hormonal a base de estrógenos, no conociendo el tiempo de aplicación de este, no se considera como factor de riesgo asociado a persistencia de lesiones cervicales.
- El ser consumidora de tabaco, tanto activa como de forma pasiva no se asocian a la persistencia de VPH y por lo tanto a recurrencia de enfermedad
- Se encontró que las pacientes que realizaban más recurrencia de lesión displásica cervical eran mayores de 40 años, más no se encontró como factor de riesgo para tal asociación.

RECOMENDACIONES

- Realizar estudios con mayor número de muestra y aumentar variables asociadas, para poder identificar mayor cantidad de factores de riesgo para recurrencia/persistencia de lesión displásica cervical postratamiento.
- Realizar un mejor proceso de datos en base a un correcto llenado de historias clínicas.
- Realizar estudio con tipificación exacta del virus de alto riesgo.
- Al tener identificados en una paciente VPHAR como único factor de riesgo, éste basta para hacer un seguimiento exhaustivo del paciente postratamiento, porque conlleva a mayor persistencia y/o recurrencia de lesión displásica cervical.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Minsa, guía técnica: Guía de práctica clínica para la prevención y manejo del cáncer de cuello uterino (resolución ministerial N° 1013-2016/minsa)
Disponible en:
www.minsa.gob.pe/descargas/Prevencion_salud/guia_tecnica_cancer_cuello_uterino.pdf
2. Leoyfred A, Rojas C, García L, Bautista M. Recidivas de lesiones pre-malignas de cérvix en pacientes tratadas con cono leep Servicio de Oncología Ginecológica y Mama, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú el 19 de febrero de 2010. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2010;55:39-43.
3. Carvajal J, Torres R, Gonzales A, Pérez D, Lasa F, Cantú D. Factores asociados a enfermedad residual en el cono central. [Gaceta Mexicana de Oncología Volume 14, Issue 1](#), January–February 2015, Pages 21-27.
4. Venegas G, Cardoza K, Alvarez M, Mariátegui J, Velarde C, Valdivia H., Benites V. Recurrencia/persistencia de neoplasia intraepitelial cervical posterior a cono LEEP en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Horizonte Medico. vol.17 no.1 Lima ene./mar. 2017 pag (6-10)
5. García H. Persistencia de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado de cérvix, posterior a tratamiento con electrocirugía-ASA (LEEP), en la clínica de colposcopia del Hospital Bertha Calderón del período de Enero 2013 a Diciembre del 2015. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Disponible en: www.repositorio.unan.edu.ni/3060/1/19389.pdf.
6. Merlos A, Vargas J, González G, Martínez M, Sereno-Coló J. Recidiva de lesión intraepitelial cervical en pacientes postresección de cono con asa diatérmica Artículo original Ginecología y Obstetricia México. 2016 feb;84(2):95-104.
7. Calderaro F, Delgado R, Medina F. Persistencia de lesión posterior a la conización por NIC III del cuello uterino: Revista Venezuela Oncología 2004, 16 (1): 28-33.
8. Palacio L, Lazcano E, Allen B. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud pública de México. 2009;51:208-19.

9. De Sanjose S, Quint W, Alemany L. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11:1048-56.
10. Creasman W, Philip J, DiSaia M. Preinvasive Disease of the Cervix. *Clinical Gynecology Oncology (Vol 8) Philadelphia El-sevier*; 2012, p. 1-30.
11. Moscicki A, Shiboski S. Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet.* 2004;364:1678-83.
12. Massad L, Einstein M, Huh W. Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.,* 17 (5 Suppl 1) (2013), pp. S1-S27.
13. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos Y. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.,* 98 (5 Pt 1) (2001), pp. 833-836.
14. Villasante A, Andía D, Mozo F. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.,* 112 (2011), pp. 225-228.
15. ParkRisk J. factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer *Gynecol Oncol.* (2007), pp. 39-44.
16. 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.
17. Zur Hausen H. Human Papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr top microbiol Immunol* 1977; 78:1-30.
18. Hills N. Lyon France: Human Papillomaviruses IARC, 2005.
19. Burden of cervical cancer globally. WHO/ICO Information Center on HPV and cervical cancer July 17, 2011. <http://www.who.int/hpvcentre/en//Accessed>.
20. Yang B, Bray F, Parkin D, Sellors J, Zhang Z. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: an evaluation using years of life lost. *Int J cancer* 2004; 109: 418-24.
21. WHO/ICO Information Centre on HPV and cervical cancer. HPV and cervical cancer in the 2007 report. *Vaccine* 2007; 25 (suppl 3): C1-230.

22. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 Cancer Incidence and mortality worldwide. IARC Cancer base number 10. [Http://globocan.iarc.fr,2008](http://globocan.iarc.fr,2008). Lyon, France: International agency for research on cancer, 2010.
23. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.
24. SEER Cancer Statistics. <http://seer.cancer.gov,2008> (Accessed July 19, 2011).
25. Cancer facts and figures 2010. American cancer society, 2010. <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-and-figures-2010> (Accessed May 31, 2011).
26. SEER Program-National cancer Institute, USA. <http://www.seerimscinilhgov/scientificSystems/1999>.
27. Cox T. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999;353:857-8.
28. Bosh F, de Sanjose S. Chapter 1: Human Papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of casuality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
29. Sasieni P, Adams J. Changing rates of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001; 357: 1490-3.
30. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S. Worldwide Human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its factors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 303-15.
31. Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population-based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339: b2968.
32. Chan P, Sung H, Sawaya G. Chances in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 765-73.
33. Bosh F, de Sanjose S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007; 23: 213-27.

34. Muñoz N, Castellsague X, de Gonzales AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 (suppl 3): S1-S10.
35. Fukuchi E, Sawaya GF, Chirenje M. Cervical human papillomavirus incidence and persistence in a cohort of HIV negative women in Zimbabwe. *Sex Transm Dis* 2009; 36:305-11.
36. Winer R, Hughes J, Feng Q. Condon use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-54.
37. Simon Val. *Human Papillomaviruses*. Lyon France: IARC, 2007.
38. Plummer M, Schiffman M, Castle P. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* 2007;195(11)1582–1589.
39. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer S. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 (Suppl 3) S42–S51.
40. Schiffman M, Bauer H, Hoover R. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958–964.
41. Richart R. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75:131–133.
42. Munoz N, Castellsague X, Berrington de Gonzalez A, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S3/1–S3/10.
43. Maddux H, Varia M, Spann C. Invasive carcinoma of the uterine cervix in women age 25 or less. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 1990;19:701–706.
44. Moscicki A, Schiffman M, Kjaer. Chapter 5: updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24S3:S42–S52.
45. Brewer C, Wilczynski S, Kurosaki. Colposcopic regression patterns in high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:617–621.
46. Trimble C, Piantadosi S, Gravitt P. Spontaneous regression of high-grade cervical dysplasia: effects of human papillomavirus type and HLA phenotype. *Clin Cancer Res* 2005;11:4717–4723.
47. Eddy D. Screening for cervical cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:214–226.

48. Kiviat N. Natural history of cervical neoplasia: overview and update. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1099–1104.
49. Ostor A. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186–192.
50. Kinney W, Manos M, Hurley L. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal Papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998;91:973–976.
51. Nanda K, McCrory D, Myers E. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med* 2000;132:810–819.
52. Wright T, Massad L, Dunton C, Spitzer M, Wilkinson E, Solomon D. 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct;11(4):223–239.
53. Kang S, Roh J, Kim J. A comparison of the therapeutic efficacies of large loop excision of the transformation zone and hysterectomy for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia III. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:387–391.
54. Kesic V, Dokic M, Atanackovic J. Hysterectomy for treatment of CIN. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7:32–35.
55. Lu C, Liu F, Kuo C. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. *Obstet Gynecol* 2006;107:830–835.
56. Kobak W, Roman L, Felix J. The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol* 1995;85:197–201.
57. Reich O, Pickel H, Lahousen M. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001;97:428–430.
58. Reich O, Lahousen M, Pickel H. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002;99:193–196.
59. Kalogirou D, Antoniu G, Karakitsos P. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *Eur J Gynaec Oncol* 1997;18:113–116.

60. Hellberg D, Nilsson S. 20-year experience of follow-up of the abnormal smear with colposcopy and histology and treatment by conization or cryosurgery. *Gynecol Oncol* 1990;38:166–169.
61. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *Br Med J* 2005;331:1183–1185.
62. Souter W, Butler J, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynecol* 2006;113:511–514.
63. Kreimer A, Guido R, Solomon. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:908–914.
64. Winer R, Kiviat N, Hughes J, Adam D, Lee S, Kuipers J. Development and duration of human papillomavirus lesions after initial infection. *J Infect Dis.* 2005; 191(5): 731-8.
65. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N. Environmental co-factors in Human Papillomavirus carcinogenesis. *Virus Res.* Nov 2002; 89 (2): 191-99.
66. Castellsagué X, Bosch F, Muñoz N, Meijer C, Shah K, de Sanjosé S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1105-12.
67. Winer R, Hughes J, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat N, Colmes K, et al. Condom use and the risk of genital HPV infection in young women. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2645-54.
68. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren A. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use are risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer.* 2000; 82: 1332-8.
69. Pérez S, Jurado IM, Moyano R, Hierro I, Gómez T, Olalla MA. Is there a clinical profile for patients with persistent HPV infection following conization? Sevilla: Póster 1-15. Congreso EUROGIN, Feb. 2015. Disponible en: http://www.eurogin.com/2015/images/pdf/eurogin_2015_abstracts_part_3.pdf.

70. Trimble C, Genkinger J, Burke A, Hoffman S, Helzlsouer K, DienerWest M, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 174-81.
71. Prokopczyk B, Cox J, Hoffman D, Waggoner S. Identification of tobaccospecific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89 (12): 295-303.
72. Szarewski A, Maddox P, Royston P, Jarvis M, Anderson M. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans' cells and lymphocytes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2001; 108 (3): 295-303.
73. Inamine M, Nagai Y, Mitsuhashi A, Nagase S, Yaegashi N. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. *Int J Clin Oncol.* 2012; 17 (5): 498-504.
74. Moreno V, Bosch F, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002; 359: 1085-92.
75. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011; 12 (11): 1023-31.
76. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002. 359: 1093-101.
77. Cortés J, Martín-Torres F, Ramón y Cajal JM, Gil A, Velasco J, Abizanda M, et al. Prevención primaria y secundaria de los cánceres de cuello y vulva: recomendaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol.* 2010; 53 (Supl 1): 1-19.
78. Samoff E, Koumans E, Markovitz L, Sternberg M, Sawyer M, Swan D, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol.* 2005; 162 (7): 668-75.
79. Smith J, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch F, Eluf-Neto J, et al. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94 (21): 1604-13.

80. Quint K, de Koning M, Geraets D, Quint W, Pirog E. Comprehensive analysis of Human Papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009; 114 (3): 390-4.
81. Rieck G, Fiander A. The effect of lifestyle, role of diet and nutrition factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20 (2): 227- 51.
82. Davies A, Smith G, Harbord R, Bekkering G, Sterna J, Beynon R, et al. Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (14): 961-73.
83. Puig-Tintoré L, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. *Prog Obstet Ginecol.* 2006; 49 (Supl 2): 5-62.
84. Vinokurova S, Wentzensen N, Kraus I, Klaes R, Driesch C, Melsheimer P, et al. Type-dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions. *Cancer Res.* 2008; 68: 307-13.
85. Wang S, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003; 31: 35-40.
86. Grodzki M, Besson G, Clavel C, Arslan A, Franceschi S, Birembaut P, et al. Increased risk for cervical disease progression of French women infected with the human papillomavirus type 16 E6-350G variant. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006. 15: 820-2.
87. Moberg M, Gustavsson I, Gyllensten U. Type-specific associations of human papillomavirus load with risk of developing cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer.* 2004; 112: 854- 9.
88. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma *Brit J Cancer.* 2005; 92: 891-4.
89. Ordi J, Puig-Tintoré L, Torné A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, et al. Contribución de la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo al estudio de las lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 441-5.
90. Clavel C, Masure M, Bory J, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of

- highgrade cervical lesions: as study of 7932 women. *Br J Cancer*. 2001; 89: 1616-23.
91. Hudelist G, Manavi M, Pischinger K, Watkins-Riedel T, Singer CF, Cubista E, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol*. 2004; 92: 873-80.
92. Ho GY, Bierman R, Beardsley L. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998; 338: 423-8.
93. Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al, por el HPV Study Group. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5- year follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2003; 158: 486-94.
94. Ozsaran A, Ates T, Dikmen Y, Zeytinoglu A, Terek C, Erhan Y, et al. Evaluation of the risk of cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant patients receiving immunosuppressive therapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999; 20 (2): 127-30.
95. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer*. 2007; 43 (6): 1085-91.
96. Coglianò V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005; 6: 204.
97. Arbyn M, Roelens J, Simoons-Schouten C, Buntinx F, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch PP, et al. Human papillomavirus testing versus repeat cytology for triage of minor cytological cervical lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28.

ANEXO 1:

Gráfico 1: Grado de instrucción y recurrencia post como leep/frio en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

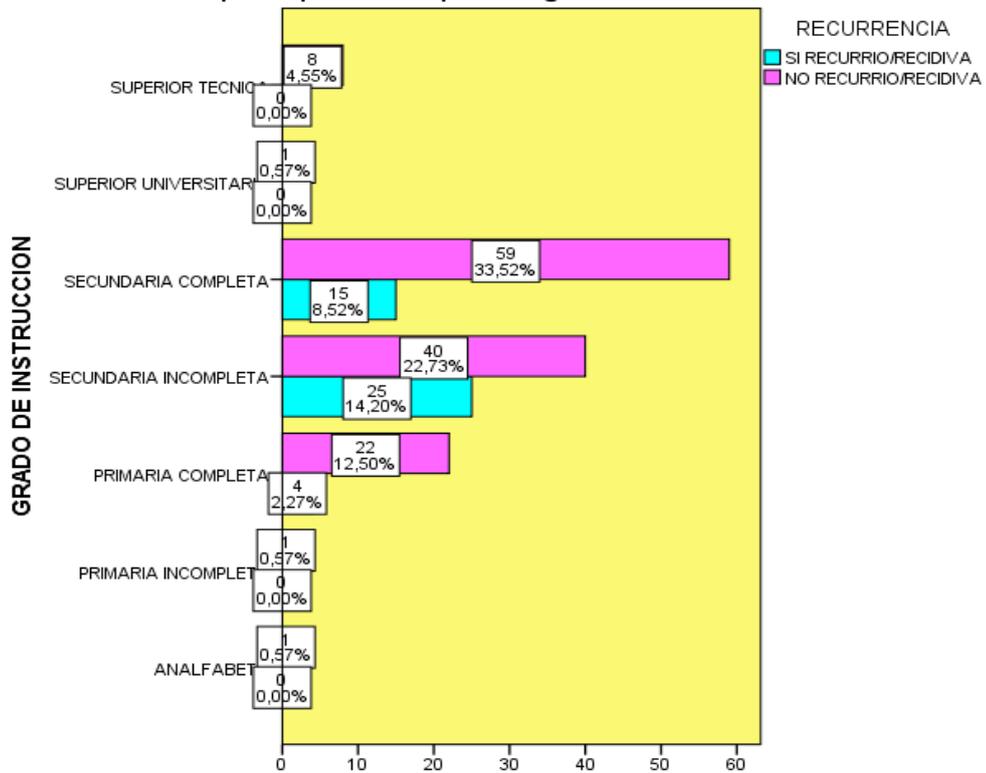


Gráfico 2: Edad de pacientes sometidas a como leep/frio en la Unidad de Colposcopia Hospital Sergio E. Bernales 2015

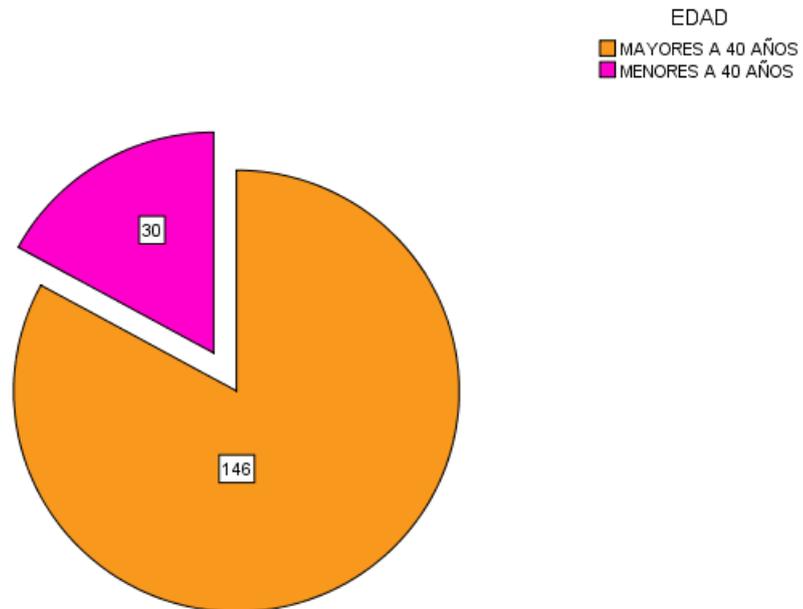


Gráfico 3: Edad de las pacientes que tuvieron recurrencia post cono leep/frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

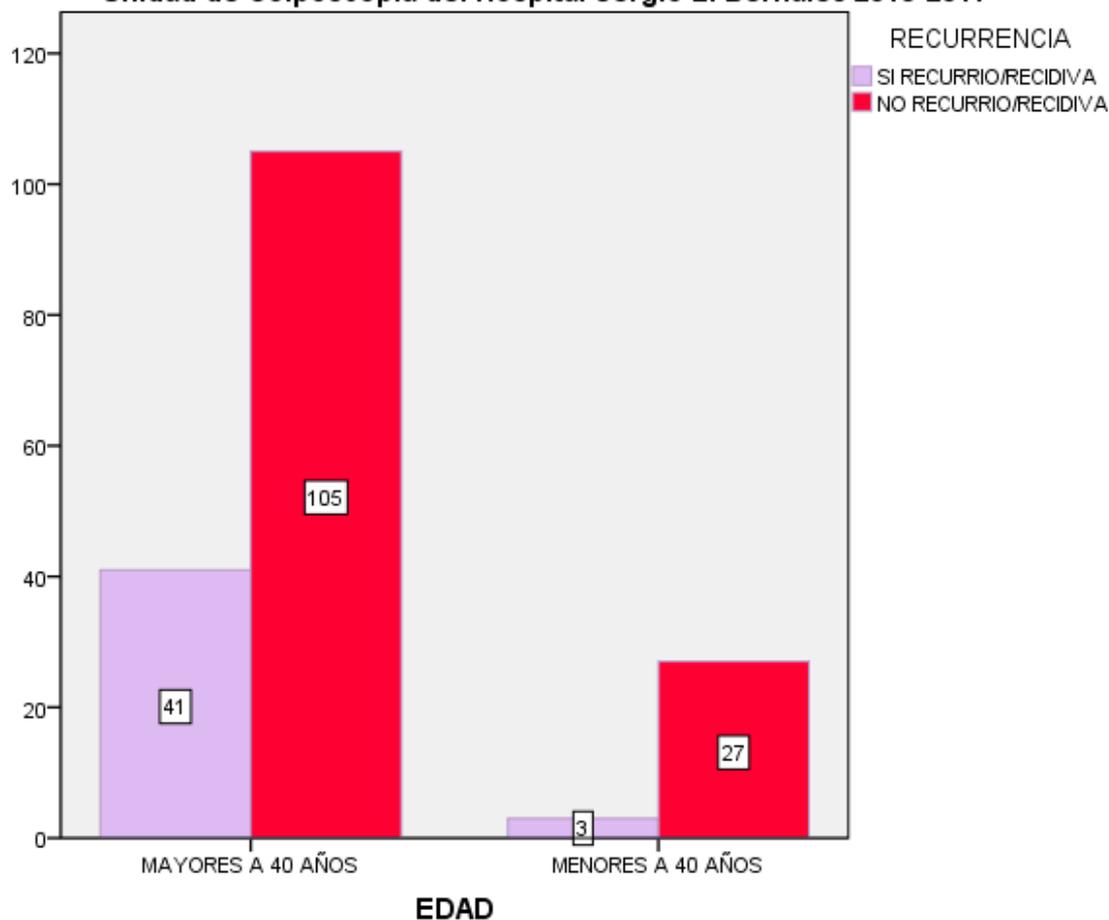


Gráfico 4: Número de parejas sexuales de pacientes sometidas a cono friolleep en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

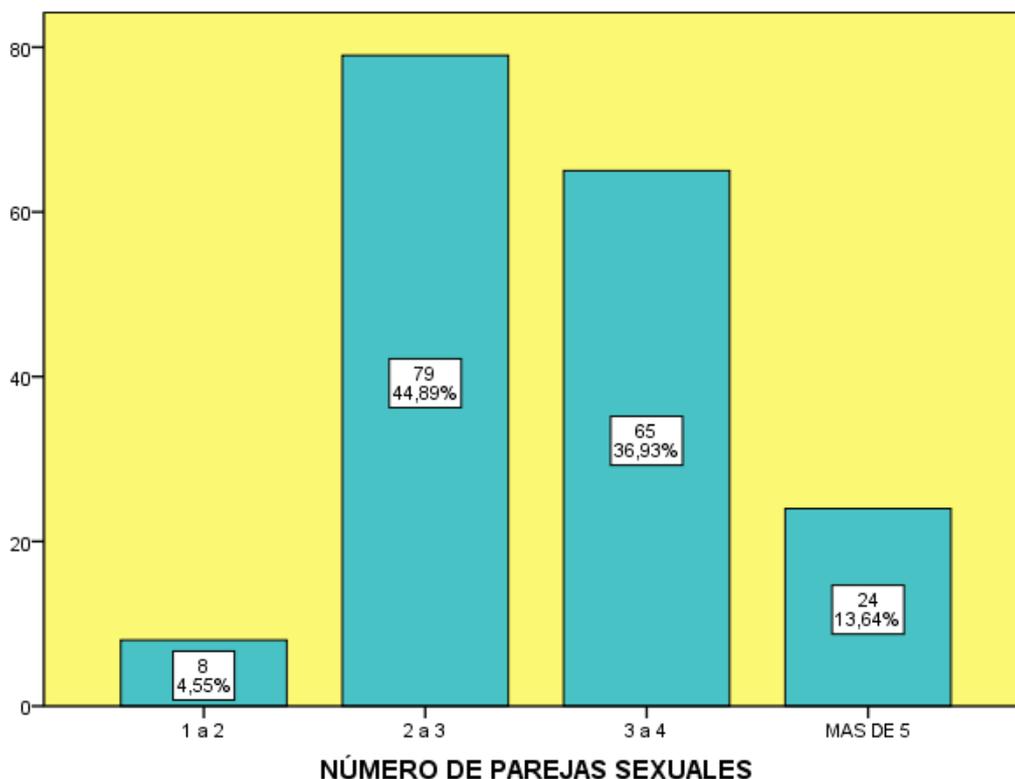


Gráfico 5: Número de parejas sexuales de pacientes que tuvieron recurrencia post cono leep/frío en la Unidad de Colposcopia Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

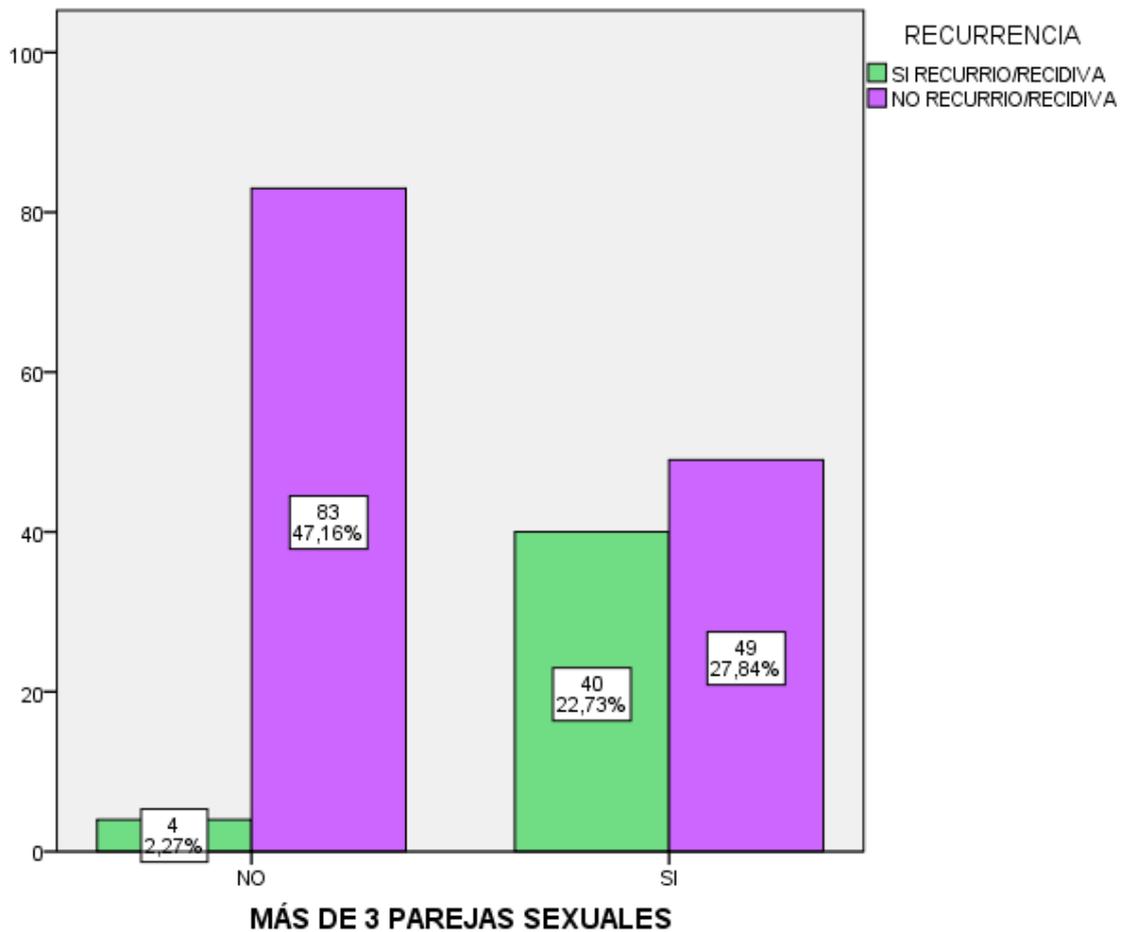


Gráfico 6: Pacientes portadoras de VPH de Alto riesgo en pacientes tratadas con cono leep/frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

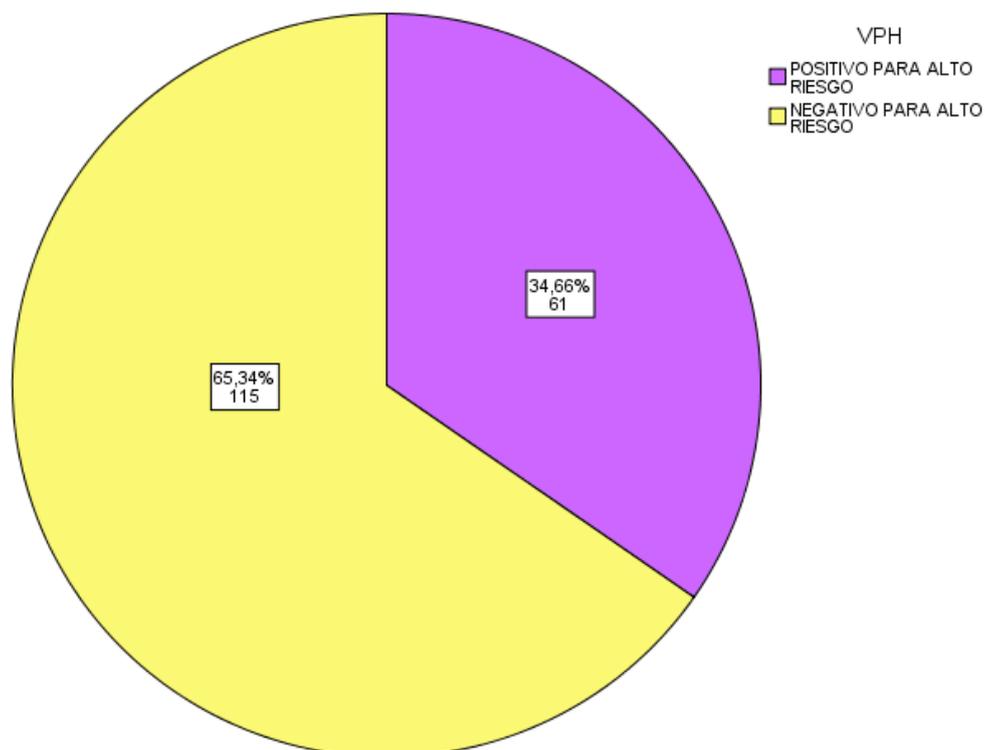


Gráfico 7: Pacientes portadoras de Virus de Papiloma de Alto riesgo y recurrencia post como leep/frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

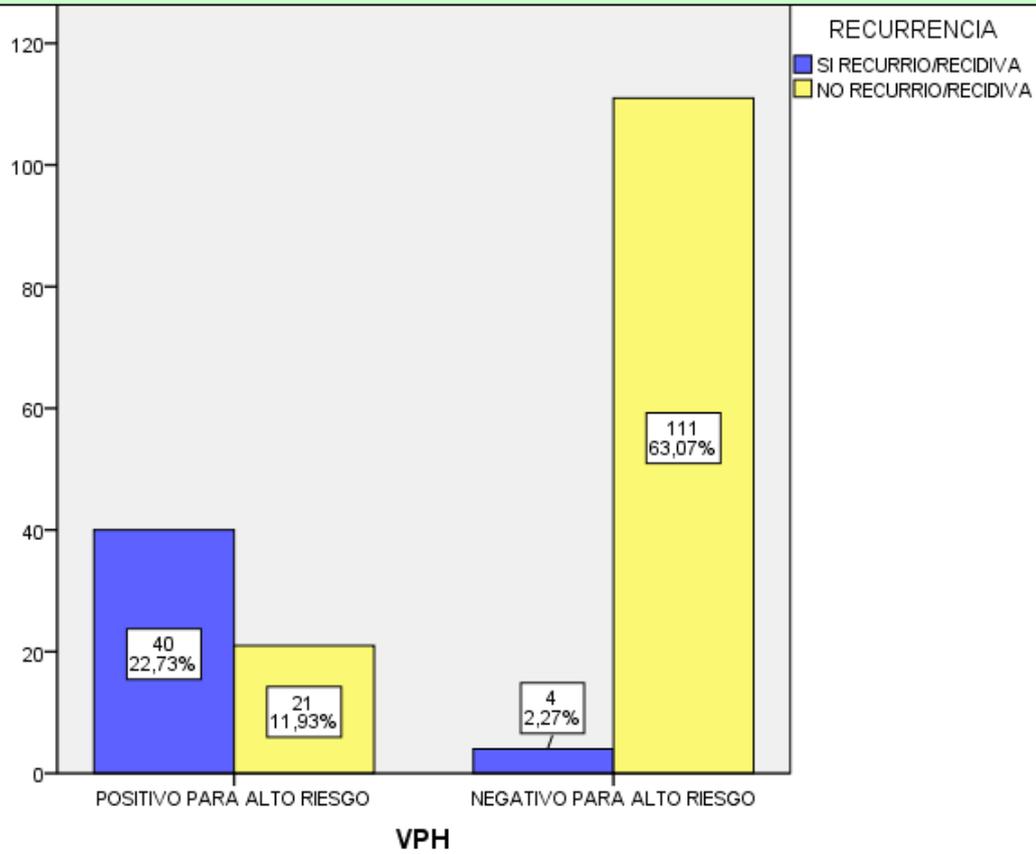


Gráfico 8: Nivel socioeconómico de las pacientes que presentaron recurrencia post como leep/cono frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

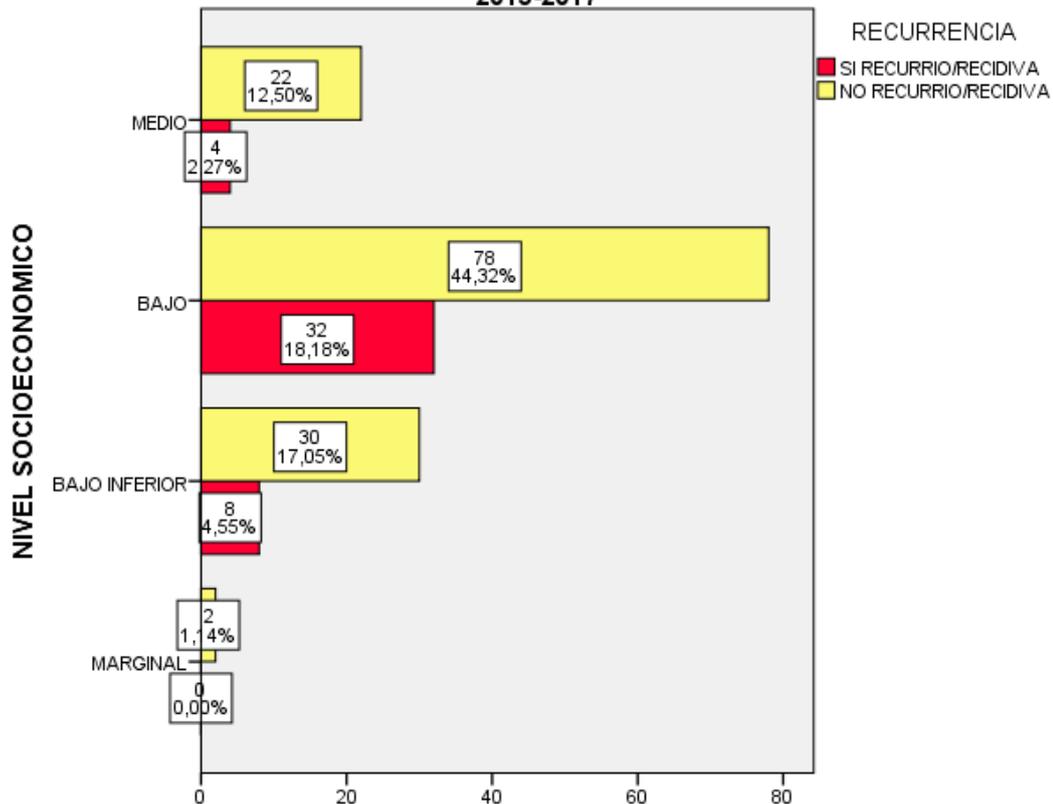


Gráfico 9: Uso de anticonceptivo con estrógeno y recurrencia post como leep/frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

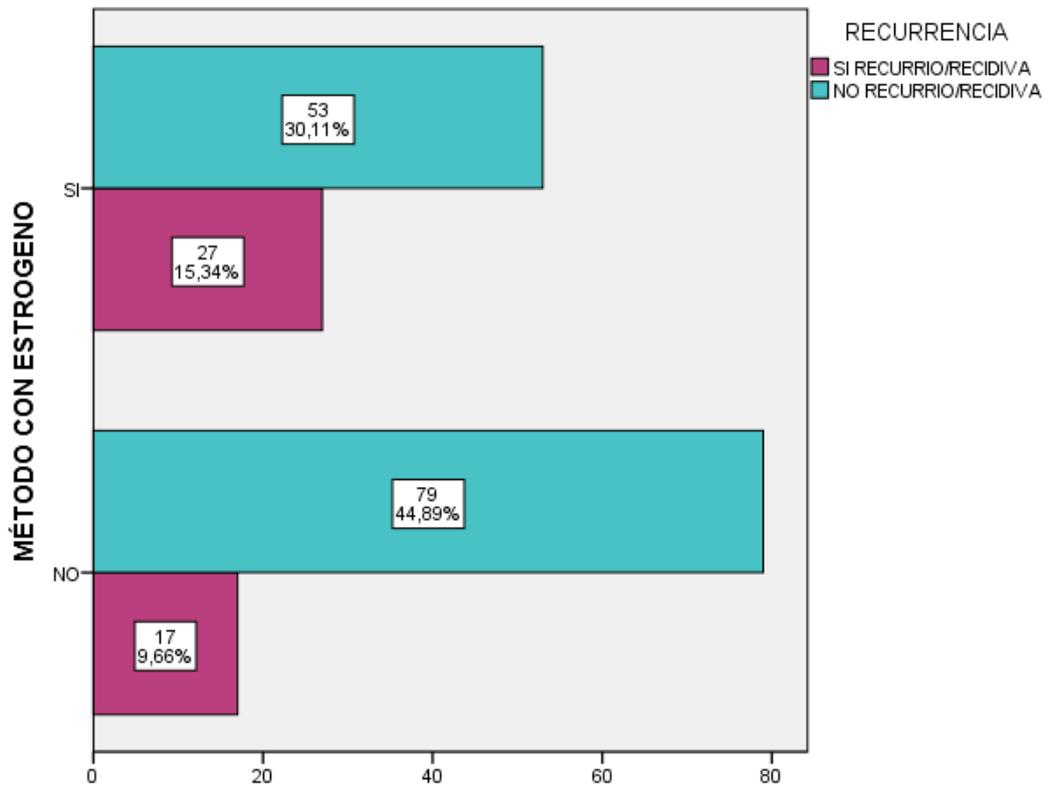


Gráfico 10: Pacientes fumadoras y recurrencia post como leep/frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017

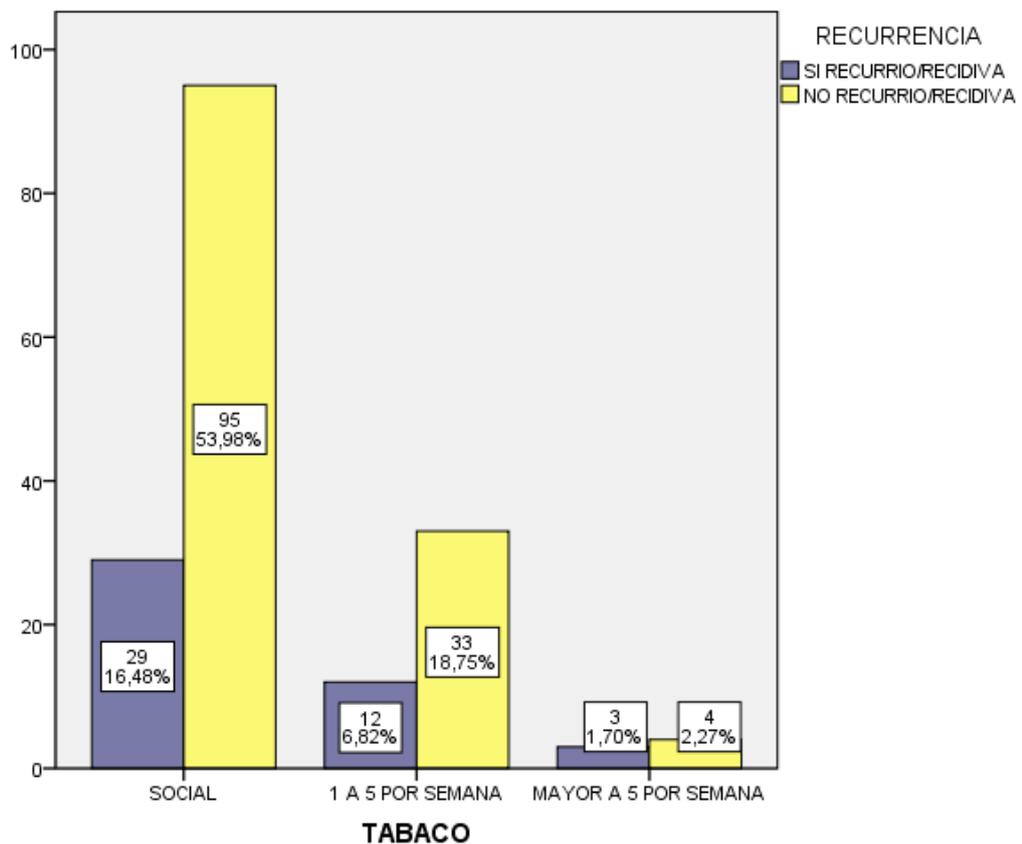
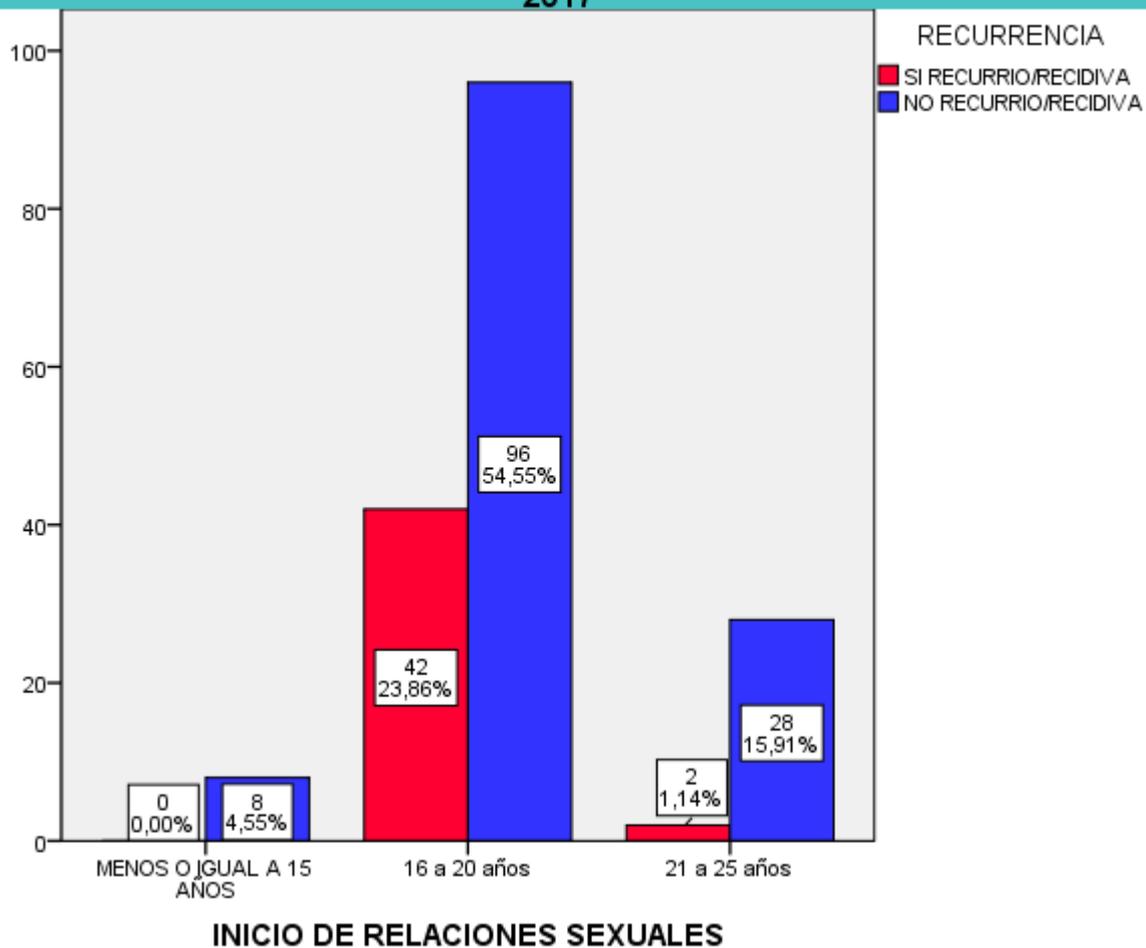


Gráfico 11: Edad de inicio de relaciones sexuales y recurrencia post cono leep/frío en la Unidad de Colposcopia del Hospital Sergio E. Bernales 2015-2017



Anexo 2: Hoja de Recolección de datos

Número de HC:

Características de las pacientes

Grado de instrucción:

1. Analfabeta
2. Primaria incompleta
3. Primaria completa
4. Secundaria incompleta
5. Secundaria completa
6. Superior universitaria
7. Superior técnica

Edad:

N° de parejas sexuales:

Inicio de relaciones sexuales:

Método Anticonceptivo:

1. Barrera
2. Hormonal oral
3. Hormonal inyectable
4. Hormonal Subcutáneo
5. DIU
6. Quirúrgico
7. Otros
8. Ninguno

Dispareunia

1. Si
2. No

VPH

1. Positivo para VPH alto riesgo
2. Negatividad para VPH alto riesgo

PAP

1. LIE bajo grado
2. LIE alto grado
3. ASCUS
4. AGUS
5. Cervicitis Crónica

TABACO

1. Social
2. 1-5 por semana
3. mayor a 5/ semana

CONO LEEP

CONO FRIO

COLPOSCOPIA

BIOPSIA

NIVEL SOCIOECONOMICO

RECURRENCIA