

**PREVALENCIA DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE ALTO GRADO EN
PACIENTES TAMIZADAS EN LA SUBRED NORTE DURANTE EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE LOS AÑOS 2018 Y 2020.**

Dra. María Alejandra Rodríguez Chaparro

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

DIVISIÒN DE POSTGRADOS

ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Universidad El Bosque

Bogotá, junio 2022

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

**PREVALENCIA DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE ALTO GRADO EN
PACIENTES TAMIZADAS EN LA SUBRED NORTE DURANTE EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE LOS AÑOS 2018 Y 2020.**

Investigador

Dra. María Alejandra Rodríguez Chaparro

Residente Ginecología y Obstetricia Universidad El Bosque

Correo: mrodriguezch@unbosque.edu.co – Teléfono: 310 308 9760

Asesor temático

Dr. Jairo Amaya Guío

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia – Maestro latinoamericano de la colposcopia

Correo: jaamayagu@unal.edu.co – Teléfono: 321 495 1491

Asesor Metodológico

Dr. Fernando Yaacov Peña

Médico epidemiólogo- investigación es posgrado Universidad El Bosque

Correo: fpenam@unbosque.edu.co – Teléfono: 313 394 8606

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Universidad El Bosque

Bogotá, junio 2022

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Nota de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por darme el soporte espiritual, de amor y de confianza que me ha reflejado día a día durante estos 4 años mediante la vida, la salud y mi valor más grande: Mi familia, quienes han hecho de este sueño personal una meta conjunta. Gracias familia y Especialmente a mi más grande soporte, amigo y colega, mi papá.

Estoy consciente además de lo afortunada ser parte de la Universidad El Boque, que con sus grandes profesores, instalaciones y convenios me permitieron desarrollarme profesionalmente desde el pregrado hasta hoy. Así mismo agradezco a cada profesor, enfermera, estudiantes y compañeros que hicieron parte de esta gran etapa.

Al Dr. Jairo Amaya por su pasión por esta profesión, por inspirarme a ser mejor persona y a dar lo mejor de la medicina desde el amor.

Tabla de contenido

1. Introducción	14
2. Marco Teórico.....	17
2.1 Definición	17
2.2 Epidemiología.....	19
2.3. Etiología.....	20
2.3.1 Factores de riesgo	20
2.3.1.1 Virus del papiloma humano	21
2.4 Historia natural de la enfermedad.....	21
2.4.1 Estructura viral y proteínas oncogénicas.	21
2.4.2 Ciclo celular viral.....	23
2.4.3 Persistencia y regresión de la infección por el virus del papiloma humano	25
2.5. Tamización de las lesiones preneoplásicas.....	26
2.5.1 Recomendaciones en la tamización	29
2.6 Tratamiento y seguimiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado.....	30
3. Estado del arte.....	37
4. Planteamiento del problema.....	39
3.1 Pregunta de investigación	40
5. Justificación	41
6. Objetivos	43
5.1 Objetivo General.....	43
5.2 Objetivos Específicos	43
7. Propósito	44
7. Metodología	45
7.1 Tipo y diseño de estudio.....	45
Estudio transversal, descriptivo con recolección retrospectiva de los datos de pacientes tamizadas para cáncer de cuello uterino en la subred norte, de la ciudad de Bogotá.....	45
7.2 Población y muestra.....	45
7.3 Criterios de elegibilidad.....	45
7.3.1 Criterios de inclusión	46

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

7.3.2 Criterios de exclusión:	46
7.4 Fuentes de información y recolección de datos:.....	46
7.5 Procedimiento para recolección e instrumento.....	47
7.6 Variables	47
7.7 Control sesgos y errores	51
7.8 Difusión de resultados	51
8. Materiales y métodos	52
9. Plan de análisis de datos.....	54
10. Aspectos éticos.....	55
11. Organigrama.....	56
12. Cronograma.....	57
13. Presupuesto.....	58
14. Resultados	59
5. Discusión.....	67
16. Conclusiones y recomendaciones.....	73
17. Bibliografía.....	75
18. Anexos.....	88

Lista de figuras

Figura 1. Lesión intraepitelial cervical de alto grado NIII -NIC III	19
Figura 2. Actividad oncogénica de las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano.....	25
Figura 3. Distribución de los resultados de las CCV en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.....	62
Figura 4. Frecuencia de hallazgos de las colposcopias en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.....	63
Figura 5. Prevalencia de NIC2+ según el resultado de las biopsias por grupos de edad en mujeres uterino en Bogotá. 2018-2020.....	64
Figura 6. Frecuencia de hallazgos de las biopsias en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.....	65
Figura 7. Comportamiento trimestral de las mujeres atendidas la tamización de cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.....	66

Lista de tablas

Tabla 1. Proteínas virales del Virus del Papiloma Humano.....	23
Tabla 2. Características de las técnicas escisionales y ablativas para el manejo de lesiones intraepiteliales de alto grado.....	32
Tabla 3. Características de las mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.....	60
Tabla 4. Análisis bivariado de las mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá con reporte NICII+ por biopsia. 2018-2020.....	66
Tabla 5. Análisis multivariado del riesgo en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá según el riesgo el resultado de la biopsia. Bogotá 2018-2020.....	68

Lista de siglas

CCV: Citología cervicovaginal

CKC: Conización con bisturí frío

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cáncer

LEEP: Escisión electroquirúrgica con asa

LIE: Lesión escamosa intraepitelial

LIE BG: Lesión escamosa intraepitelial cervical de bajo grado

LIE AG: Lesión escamosa intraepitelial cervical de alto grado

VPH: Virus del Papiloma Humano

NIC: Lesión Intraepitelial Cervical

NIC 1 Displasia Intraepitelial Cervical de bajo grado – displasia leve

NIC 2 Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado - displasia moderada

NIC 3 Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado- displasia severa – carcinoma in situ

OMS Organización Mundial de la Salud

RESUMEN

Las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado son aquellos cambios celulares en cérvix que aumentan el riesgo de la transformación oncogénica y el desarrollo del adenocarcinoma y carcinoma escamoso. Estas lesiones son altamente prevenibles y tratables lo que disminuiría significativamente la incidencia por cáncer de cuello uterino.

Objetivo: Determinar la prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte.

Metodología: Se realizó un estudio transversal de una cohorte femenina que accede servicios de tamización en la red pública/privada de la ciudad de Bogotá. Se realizó un análisis univariado de las características básicas de la población a partir de frecuencias para variables categóricas y medidas de tendencia central de variables numéricas. Así mismo se realizó un estudio bivariado del resultado final de la biopsia comparado con resultados negativos. Se compararon promedios con la prueba T de Student, mientras que las proporciones se compararon con la prueba Chi cuadrado; se consideraron diferencias estadísticamente significativas valores de $p \leq 0,05$. El procesamiento de información se realizó a partir de una hoja de cálculo administrada en Excel y posteriormente en Epi Info 7.

Resultados: Se identificaron 2144 registros, de los que se suprimieron 27 que se identificaron como duplicados, para una población de 2117 mujeres que se incluyeron en el análisis, se analizaron según variables establecidas donde se demostró que las edades entre 25 a 36 años tienen mayor

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

prevalencia de Lie alto grado con factores de riesgo asociados estadísticamente significativos como el número de compañeros sexuales (OR 1,48 (1,07-2,06) (p=0,07)) , el número de partos vaginales (OR 1,7 (1,08-2,61) (p= 0,020)) y factor protector la sexarquia tardía > 18 años (OR 0,71 (0,56-0,90) (p=0,006)) . No se pudo determinar el riesgo asociado al tabaquismo al igual que la relación con el esquema de vacunación.

Conclusión: La tamización son pruebas de mayor precisión en mujeres a partir de los 25 años de edad y teniendo en cuenta factores de riesgo individualizados podría diagnosticar lesiones intraepiteliales de cérvix de alto grado que de ser identificadas tempranamente favorecen una mejor estrategia de seguimiento y tratamiento, lo que impactaría en la disminución de la patología cervical oncológica.

Palabras clave: cáncer de cuello uterino, Virus del papiloma humano, citología, biopsia

ABSTRACT

High-grade cervical intraepithelial lesions are those cellular changes in the cervix that increase the risk of oncogenic transformation and the development of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.

Objective: To determine the prevalence of high-grade preneoplastic lesions in patients screened in the northern subnetwork.

Methodology: A cross-sectional study of a female cohort that accesses screening services in the public/private network of the city of Bogotá was carried out. A univariate analysis of the basic characteristics of the population was carried out based on frequencies for categorical variables and measures of central tendency of numerical variables.

Likewise, a bivariate study of the final result of the biopsy compared with negative results was made, averages were compared with Student's t-test, while proportions were compared with Chi-square test; statistically significant differences were considered p values ≤ 0.05 . The information processing was carried out from a spreadsheet managed in Excel and later in Epi Info 7.

Results: 2144 records were identified, of which 27 were deleted and identified as duplicates, for a population of 2117 women who were included in this exercise, were analyzed according to established variables where it was shown that ages between 25 and 36 years have a higher prevalence of high-grade Lie with statistically significant associated risk factors such as the number of sexual partners (OR 1,48 (1,07-2,06) ($p=0,07$)), the number of vaginal deliveries (OR 1,7 (1,08-

2,61) ($p= 0,020$) and the protective factor late sexarche > 18 years (OR 0,71 (0,56-0,90) ($p=0,006$)). The risk associated with smoking could not be determined, as well as the relationship with the vaccination schedule.

Conclusion: Screening is a more precise test in women over 25 years of age and, taking into account individualized risk factors, it could diagnose high-grade intraepithelial lesions of the cervix that, if identified early, favor a better follow-up and treatment strategy, which would have an impact on the reduction of oncological cervical pathology.

Keywords: cervical cancer, human papillomavirus, cytology, biopsy

1. Introducción

A pesar de los intentos de homogenización en la detección temprana del cáncer de cuello uterino los reportes para el 2018 de Globocan lo ubican como el cuarto cáncer más prevalente en las mujeres siendo la primera causa de muerte en menores de 35 años y alcanzando el 85% de mortalidad en países en desarrollo (1). En Colombia, la incidencia y mortalidad se estima en el 14,9 por cada 100.000 mujeres y el 7,4 por cada 100.000 casos respectivamente (1).

El VPH es un virus de doble cadena de DNA del cual se han identificado más de 200 genotipos agrupados en virus de bajo riesgo y alto riesgo, siendo los virus 16 y 18 los más prevalentes de este último grupo (1,2). La persistencia de la infección viral da origen a lesiones pre malignas que se identifican como lesión intraepitelial cervical (LIE), su confirmación es histológica y se reporta según el grado de displasia epitelial en leve, moderada y severa siendo los NIC1, NIC2 y NIC 3 correspondientemente (2). Las propiedades oncogénicas descritas para los virus de alto riesgo se relacionan con la persistencia y la progresión a cáncer, esto se presenta en el 70% de los casos hasta 10 años después de su identificación. Es por esta razón, que la detección temprana de las lesiones pre malignas permite ofrecer tratamientos que disminuyan el riesgo inmediato y hasta en un 30% a largo plazo de presentar cáncer cervicouterino (1,3).

Un estudio Americano realizado entre los años 2008 al 2016 mostró que la prevalencia de las lesiones intraepiteliales de alto grado suele ser más frecuente en grupos de edad temprana entre los 20 a los 24 años, resaltando que estos resultados varían por la implementación del esquema de vacunación para el VPH. Por lo tanto, la prevalencia de la infección por VPH y el riesgo de la aparición de lesiones pre neoplásicas tiende a ser mayor en este grupo de edad sin embargo la

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

mayoría de los reportes coinciden en que tan solo el 0,1% de los casos de cáncer de cuello uterino se producen antes de los 20 años, siendo aproximadamente 1 a 2 casos por cada 1.000.000 mujeres en un año entre los 15 a los 19 años (2).

Aun así, la regresión completa de las LEI AG en este grupo de edad es mucho más probable pues cuentan con una mejor respuesta inmunológica. Para Bekos C et al en el 2018 la regresión de las lesiones preneoplásicas en su cohorte estudiada alcanzó el 55% en un periodo de 6 meses aun con resultado positivo en el test de ADN VPH y una progresión del 13% a cáncer invasor (4). En la literatura el porcentaje de aclaramiento viral se describe del 85 al 90% en menores de 30 años en un periodo de tiempo entre los 8 a 25 meses, contrario a las pacientes que superan los 30 años en el cual la eliminación viral se reduce al 26% y acrecienta el riesgo de cáncer invasor al 30.1% (5).

En Colombia, no se cuenta con estudios suficientes que nos permitan relacionar la prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado según los grupos de edad, en el 2010 se publicó un estudio descriptivo con una clara limitación en el número de reportes, dentro de los resultados relevantes de este estudio se obtuvo que el 11% correspondió a cambios neoplásicos en edades entre los 25 a 29 años con mayor prevalencia de NIC III (6). datos contrarios a los reportados en la literatura, ya que para la the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer cervical entre los 21 a 29 años es del 0.6% (7).

Las técnicas de tamización empleadas son la citología cérvico vaginal que cuenta con una sensibilidad del 53.4 – 94.0% y especificidad del 43.6-97.0% (8) siendo su desventaja la tasa de falsos negativos, sin embargo, la efectividad de esta prueba se mejora con el uso de la prueba de ADN – VPH que cuenta con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98% para la identificación de NIC2+ (9). La confirmación de las lesiones relacionadas a los hallazgos

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

reportados por la citología cérvico vaginal y el riesgo según la presencia de VPH de alto riesgo se realiza mediante la inspección visual, para los países en vía de desarrollo se dispone de la técnica “ver y tratar” que consiste en la aplicación de ácido acético y Lugol para la identificación de lesiones intraepiteliales de cérvix, su sensibilidad es del 90% y su especificidad del 83% (10).

Por lo tanto, se pretende con este estudio determinar la prevalencia de las lesiones de alto grado de cérvix en los diferentes grupos de edad que consultan a un centro de referencia en la ciudad de Bogotá, Colombia

2. Marco Teórico

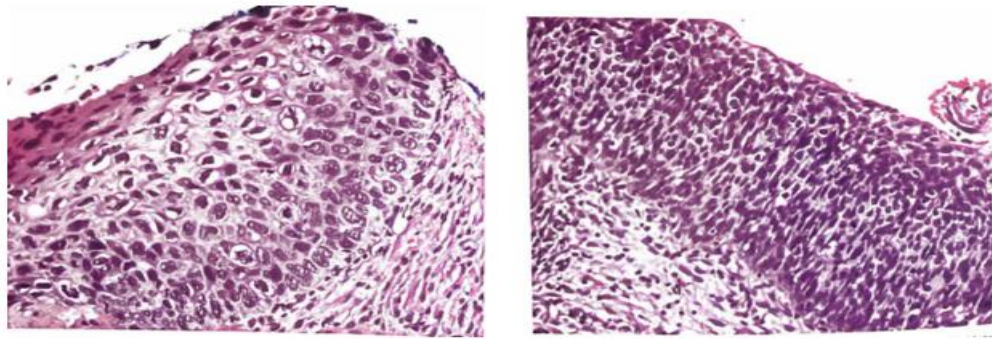
2.1 Definición

Las lesiones intraepiteliales cervicales se identifican a partir de un patrón de normalidad del epitelio escamo celular cervical caracterizado por la regularidad de sus 4 capas identificadas ascendentemente así: Capa Basal, Capa parabasal, Capa intermedia y Capa superficial. De estas capas la de mayor actividad mitogénica es la capa parabasal(11,12).

Las Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) presentan cambios en el tercio inferior del epitelio escamoso, esta alteración se conoce típicamente como “Coilocitosis” que se define como un aumento del núcleo hasta de tres veces en relación con el citoplasma, cromatina oscura que da el aspecto del núcleo de uvas pasas, halo perinuclear bien definido (11,13). Este ultimo no se ha considerado específico ya que también se ha observado en procesos inflamatorios.

Para las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) se diferencian aquellas con compromiso moderado denominadas NIC II y aquellas con compromiso severo denominadas NIC III / Carcinoma In situ. La diferencia radica en que la NIC II presenta una alteración de los dos tercios del epitelio escamoso con las características previamente descritas en las lesiones de bajo grado, o una marcada alteración que comprometa solo un tercio del epitelio, mientras que la NIC III compromete la totalidad del epitelio con marcada atipia celular (Imagen 1). El carcinoma in situ se identifica por las características de la NIC III y la ausencia de una capa celular superficial delgada y aplanada (11,13).

Figura 1. *Lesión intraepitelial cervical de alto grado NIII -NIC III. Izquierda Lesion intraepitelial de alto grado NIC II con características de coilocitosis. Derecha Lesión intraepitelial escamosa de alto grado NIC III con marcada atipia en los tres tercios del epitelio. Imagen tomada de Interpretación de biopsia de cuello uterino, Malpica, A.*



La confirmación histopatología de estos hallazgos se podría considerar el estándar de Oro para el diagnóstico(14,15). Aun así, la Colposcopia es una técnica que permite visualizar hallazgos sugestivos de estas lesiones, como se explicará en la siguiente sección (12,15). Se ha descrito dos escalas que se conocen como REID SCORE y SWEDE SCORE que cuentan con sensibilidad y especificidad sobre el 90% para la confirmación de estas lesiones , su confiabilidad aumenta en relación a un mayor puntaje obtenido aproximándose al 100% en sensibilidad y en factor predictivo positivo(14,16,17). Teniendo en cuenta estas escalas se puede resumir que las lesiones de bajo grado se caracterizan por tener una superficie lisa con borde externo irregular, cambios acetoblanco leves de aparición lenta y desaparición rápida, patrón vascular puntiforme o en mosaico, regular y captación parcial con Lugol. Y para las lesiones de alto grado se describen con superficie lisa con borde externo muy irregular, con cambios acetoblanco de aparición rápida y desaparición lenta, el patrón vascular con aspecto en mosaico, irregular y captación negativa con

Lugol. Hallazgos como superficie erosionada, ulcerada con cambios acetoblancos densos y vasos muy atípicos sugieren la presencia de una lesión invasiva(17,18).

2.2 Epidemiología

El cáncer de cuello uterino según la estadística global de cáncer del 2020 es el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres a nivel global, con una incidencia de 13,3 casos por cada 100.000 mujeres y una mortalidad de 7,3 mujeres por cada 100.000 casos(1). Se estima que hasta el 90% de las muertes por esta neoplasia se presenta en países de bajos ingresos lo que aumenta la mortalidad hasta 18 veces si se compara con los países ricos (1).

América del sur es la novena región con altas tasas de incidencia y mortalidad en la población global con 15,4 casos por cada 100 mujeres y 7,8 muertes por cada 100.000 casos siendo Paraguay el país con más casos reportados. Colombia es el noveno país con mayor incidencia de esta región, con 14,9 casos por cada 100.000 mujeres y mortalidad de 7,4 mujeres por cada 100.000 casos (1).

Los datos mencionados representan el comportamiento global de las regiones, sin embargo, la distribución de los casos se relaciona con la edad de la población femenina (2). Son varios los estudios que han coincidido en que la mayor prevalencia de enfermedad del cáncer de cuello uterino se presenta entre los 34 a 54 años de edad (2,2 a 2,3 casos por cada 100.000 mujeres) relacionándose con la capacidad de latencia y persistencia del VPH por 10 a 15 años después de la primo infección que generalmente se da antes de los treinta años y que el número de casos diagnosticados disminuye considerablemente después de los 60 años, se ha reportado que sólo el 0,9% de la incidencia de cáncer de cuello uterino corresponde a pacientes que se encuentran sobre los 74 años de edad (3,19).

La implementación de programas de prevención primaria como la vacunación contra el virus de papiloma humano (VPH) y de prevención secundaria como la tamización con pruebas de ADN – VPH y citología cérvico-vaginal para la identificación temprana de lesiones pre cancerosas y cáncer de cérvix han disminuido hasta en un 75% la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en los últimos 50 años (8).

2.3. Etiología

2.3.1 Factores de riesgo

El riesgo de presentar una lesión pre neoplásica ó cáncer de cuello uterino esta predominantemente relacionado con el inicio de la actividad sexual ya que eso conlleva a la transmisión y el contagio por el virus del papiloma humano (VPH) (2). Este virus se ha descrito hasta en el 90% de las mujeres sexualmente activas y en el 67% de los reportes histopatológicos de las mujeres con carcinoma in situ (2). Según el International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cáncer en su publicación en el 2007 se enlistaron 11 factores de riesgo siendo el primero la persistencia de infección por VPH, otros de los factores relacionados son la edad de inicio de las relaciones sexuales, los estudios se basan en el grupo de edad entre los 18 y los 21 años aumentando el riesgo cáncer de cérvix 1,5 veces entre los 18 a los 20 años y 2,0 en los menores de 18 años (2,9). Eso as su vez predispone al aumento del número de compañeros sexuales lo que aumenta el riesgo de neoplasia 2,0 veces con dos parejas sexuales y 3,0 veces más hasta con seis parejas sexuales (10). Existen otras condiciones predisponentes que se debe tener en cuenta en el momento de evaluar el riesgo de malignidad en la mujer como el tener una pareja sexual de alto riesgo (que su pareja haya tenido múltiples parejas sexuales o una enfermedad de transmisión sexual conocida,

incluyendo el VPH), antecedente de otras enfermedades de transmisión sexual, antecedente de lesiones vaginales o vulvares por VPH, tabaquismo pesado (RR: 1,5), la inmunosupresión, y el estrato socioeconómico bajo (2,8,9)

2.3.1.1 Virus del papiloma humano

El virus del papiloma Humano es un virus de ADN de doble cadena sin envoltura que facilita la especificidad celular por las células de los epitelios escamosos, mucosos y cutáneos generando una respuesta proliferativa y alteración de la estructura de los tejidos que compromete (3).

Su clasificación se ha organizado según la familia, el género, la especie y el genotipo. La familia corresponde al grupo de virus capaces de infectar animales como aves y mamíferos incluyendo al hombre, se agrupan como papillomaviridae y estos a su vez se diferencian según su capacidad oncogénica en virus de alto grado y bajo grado (3,20). El género, corresponde a los grupos evolutivos estudiados, se conocen como α , β , γ , μ y ν , siendo el α el más grande con 64 virus capaces de comprometer el epitelio de las mucosas (3,21). El β que tiene compromiso predominantemente cutáneo y los γ , μ y ν que se han descrito solo en patología benigna. La especie son los diferentes virus descritos de los cuales se generan los genotipos que son virus con una diferencia mínima del 10% entre ellos específicamente en la región codificante del gen L1. Actualmente, se conocen más de 200 virus descritos que son los responsables del 85% de la infección de toda la población (21).

2.4 Historia natural de la enfermedad

2.4.1 Estructura viral y proteínas oncogénicas.

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

El virus del papiloma humano se compone de una cápside icosaédrica formada por 2 proteínas estructurales sin envoltura nuclear, estas proteínas están codificadas por 6 de los 8 genes de ADN con los que cuenta el virus y se denominan E por ser las proteínas tempranas y L por ser las proteínas tardías por sus siglas en inglés (3,21,22) (Tabla 1.)

Tabla 1. Proteínas virales del Virus del Papiloma Humano.

Fuente: los autores. Adaptada y autorizada de Santos-López et al, 2015.

PROTEINAS ESTRUCTURALES	
PROTEÍNA	FUNCIÓN
E1	Acción helicasa. Actúa en la replicación celular
E2	Mantiene la acción helicasa, la replicación celular y transfiere copias de ADN.
E4	Cambio conformacional de los filamentos de membrana citoplasmática y peri nuclear. Favorece la exocitosis del virión.
E5	Mantiene inactiva la respuesta inmunológica sobre la nueva partícula viral.
E6	Activación de proliferación en el ciclo celular normal y acción carcinogénica. Actúa sobre <u>P53, BAK</u> .
E7	Activación de proliferación en el ciclo celular normal y acción carcinogénica. Actúa sobre <u>P21, P27, PRB, Complejo Ciclinas</u> . Generadora de <u>aneuploidia</u> .
PROTEINAS NO ESTRUCTURALES	
PROTEÍNA	FUNCIÓN
L1	Proteína principal de la cápside induce producción de anticuerpos.
L2	Permite la unión, entrada y transporte de virus a la célula.

.Las proteínas tempranas (E) se agrupan por su funcionalidad en E1 Y E2 encargadas de la replicación del genoma viral y E5,E6,E7 que participan en la replicación oncogénica (21). Las proteínas tardías (L) son el componente estructural de la cápside viral prevaleciendo LI en el 95% y L2 en el 5%. En el ciclo celular normal se encuentran tres puntos de control denominados G1, G2 y S mediadas por complejos CDK-Ciclinas, la proteína reguladora del retinoblastoma (RB) y proteínas reguladoras específicas que evitan la continuación del ciclo y actúan como reguladores celulares negativos en caso de presentarse un error en la activación del ciclo como lo son la proteína P16, P21 y las proteínas por P27, P53 Y TGF-B (factor de crecimiento transformante beta) que detectan errores en las fases de amplificación y replications reguladas (21,23).

2.4.2 Ciclo celular viral

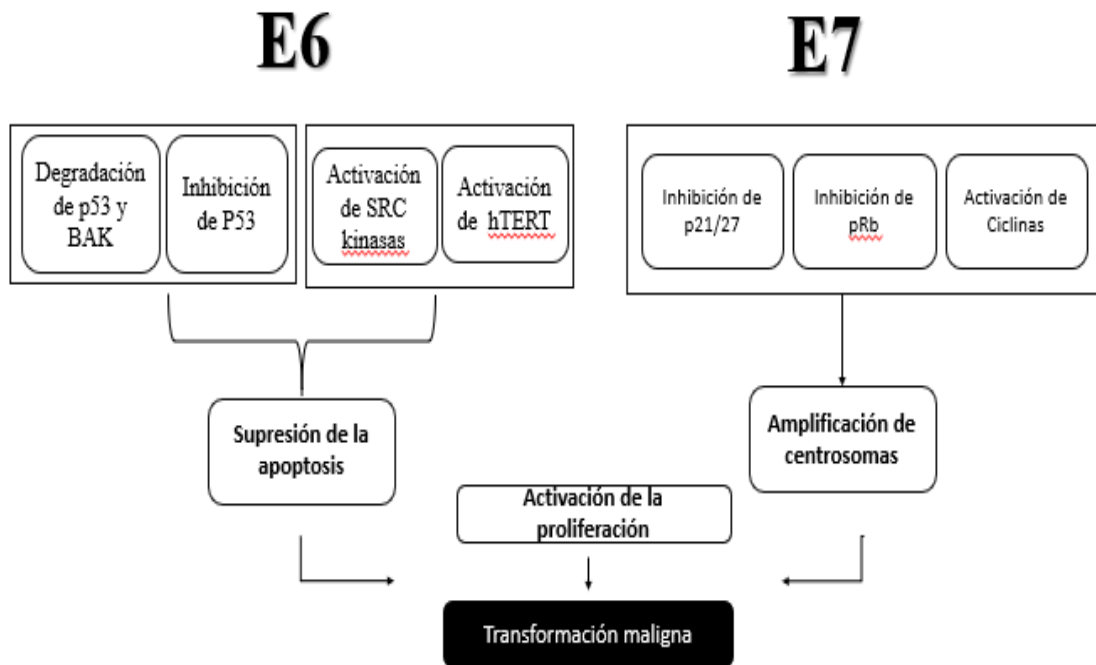
El ciclo celular está determinado por dos fases, una fase temprana y una fase tardía, siendo esta última la de mayor relevancia en el desarrollo de la enfermedad oncológica (3).

La FASE TEMPRANA esta mediada por la actividad de las proteínas E1, E2,E6 y E7, esta actividad celular se inicia al incorporarse el virus en el núcleo de la célula hospedera de la capa basal del exocervix, activando su capacidad replicativa impulsada por las proteínas E1 y E2 inicialmente y que se aseguran de mantener la replicación y supervivencia viral mediante la activación de las proteínas E6 y E7 (Figura 2.). De estas dos acciones iniciales se obtendrán de 50 a 100 copias episomales por cada núcleo infectado (3,24). La razón de esta replicación masiva es porque su capacidad de activación es inversa a la concentración viral, se ha visto que las proteínas virales se expresan en menor concentración para así evadir la respuesta inmune sin la necesidad de disminuir la capacidad replicativa y de infección celular, así mismo retrasando la formación de cromatina generando mayor amplificación viral (21,22,25). La FASE TARDIA se relaciona con

los genotipos de alto riesgo, en esta última fase existe una replicación del ADN viral primitivo que posteriormente conformará el virión. A pesar que las proteínas de etapa temprana E1, E2 parecen a esta primera etapa indicada por su nombre, tiene acción replicativa sin embargo es potenciada por efecto de la proteína E4 Y E5 sobre la amplificación del genoma viral. Se ha visto además que estas dos proteínas de fase tardía regulan el control postranscripcional mediante vías de proteína quinasa (SRPK1) remodelando la conformación de las proteínas de membrana que favorecen la liberación viral con mayor facilidad y cantidad así mismo disminuyendo la actividad de las proteínas de histocompatibilidad evadiendo así la respuesta inmunológica y los mecanismos de apoptosis (21–23).

Figura 2. Actividad oncogénica de las proteínas E6 y E7.

Fuente: Los autores



2.4.3 Persistencia y regresión de la infección por el virus del papiloma humano

Teniendo en cuenta los mecanismos anteriormente mencionados del ciclo viral y los cambios celulares secundarios, la respuesta inmunológica según la edad juega un papel fundamental en la respuesta ante estas interacciones y en la protección contra el desarrollo de lesiones pre neoplásicas de alto grado (18). La infección por el VPH es mucho más prevalente en menores de 30 años con un pico de infección entre los 15 a 25 años que se relacionan con el inicio y el comportamiento sexual activo de la población. Sin embargo, tiene una capacidad de eliminación sobre el 95% antes de los 30 años (18). Es por esto, que la tamización se ha sugerido a partir de esta edad por la alta posibilidad de persistencia y progresión de lesiones en cérvix a carcinoma escamo celular con mayor porcentaje en mujeres con edades entre los 40 y 45 años independiente del tipo histológico(26). Siguiendo esta última premisa, los estudios demuestran que la edad es tal vez el factor de riesgo más influyente sobre la infección persistente del VPH, ya que en la población con edades sobre los 30 años la persistencia de una lesión intraepitelial de bajo grado es menor del 30% y la posibilidad de desarrollo de carcinoma escamo celular es menor del 7%. Mientras que en los grupos de edad sobre los 40 y 60 años la posibilidad de progresión a una neoplasia alcanza el 32% (27).

En el metaanálisis publicado por Loopik et al, en donde se analizaron 89 estudios la regresión de las Neoplasias intraepiteliales de alto grado a los 12 , 24 y 56 meses para NIC 2 fueron del 55 % (95 % IC = 50-60, I2 = 85 %), 23 % (95 % IC = 19-28, I2 = 83 %) y 19 % (IC 95% = 15-23, I2 = 88%) respectivamente y para NIC 3 28% (IC 95% = 17-41, I2 = 68%), 67% (IC 95% = 36-91, I2 = 84%) y 2% (IC 95% = 0-25, I2 = 95%)(28). Con estos datos para las NIC 2 se plantean conductas conservadoras e individualizado que coinciden con la definición de persistencia por la OMS con

un máximo de tiempo hasta de dos años, sobre todo en pacientes sobre los 25 años o menos. Contrario a esto en las NIC3 se recomienda el manejo inmediato ya que los mecanismos neoplásicos pueden variar biológicamente (29).

2.5. Tamización de las lesiones preneoplásicas

La detección de las lesiones pre neoplásicas actualmente se basan en 3 pruebas de tamización: la citología cervicovaginal, la prueba de ADN- VPH y la colposcopia(14,30). Otras herramientas descritas como lo es la microscopia electrónica a pesar de tener una alta especificidad, su sensibilidad no es suficiente y la implementación en la práctica clínica carece de utilidad, seguido a esto las pruebas de inmunohistoquímicas no se han establecido dentro de la tamización, si no con pruebas complementarias que aumenten la sensibilidad de una prueba de tamización inicial(14).

Desde la aplicación *de la citología cervicovaginal* la incidencia de cáncer cervical se ha disminuido más de un 50% impactando positivamente en la reducción de la mortalidad hasta en un 70% (31). El uso de esta prueba para la identificación de lesiones pre neoplásicas del cérvix NIC 2 alcanza una sensibilidad desde el 46 al 96% y para NIC 3 del 39% al 85% La especificidad para los dos grados de lesión endocervical es del 86 al 98% según el metaanálisis de Cochrane del 2017 (32). Uno de los aspectos a debatir sobre el uso de la citología es la implementación de la prueba en base líquida , sin embargo los estudios comparativos no demuestran diferencias significativas entre la sensibilidad y especificidad, se ha descrito una leve disminución de muestras insatisfactorias y la facilidad para el procesamiento de pruebas complementarias en el caso de la tamización inicial con co-test que corresponde a la tipificación con ADN-VPH seguido del procesamiento de la citología(32,33). Situación que podría disminuir la desventaja respecto al impacto clínico sobre la

tasa de falsos negativos que alcanza hasta el 70% siendo estimada en un 15% en sitios confiables y a su vez respecto al costo beneficio de esta prueba (33).

El *Test de ADN-VPH*: Esta prueba molecular consiste en la amplificación de fragmento de ADN viral específicos identificando una región que puede incluir cualquiera de sus proteínas tempranas o tardías. En términos generales la sensibilidad se ha descrito con el 90% y la especificidad del 98% para la identificación de NIC2+(34). Los metaanálisis comparativos con la citología cervicouterina demuestran mayor rendimiento en términos de aumento de la sensibilidad del 72% al 84% y valores predictivos positivos cercanos al 100%(34,35). Otras de las ventajas descritas por otros autores como Ronco, et al en el 2014 sobre el uso del ADN- VPH son: reducción significativa de cáncer cervical invasivo en un 60-70%, aumento en el intervalo de seguimiento hasta de 2.5 años, aunque en la actualidad se conoce el intervalo de 5 años ante una prueba negativa con valores estadísticamente significativos ((OR 0.45)(0.25-0.81)(36). para el seguimiento el uso de esta prueba molecular no tuvo impacto en el número de biopsias. Lo que si genero fue mayor estrés y ansiedad ante resultados positivos, sin otro evento adverso relacionado(8,36). La implementación simultanea del test de ADN-VPH y la citología han sido debatibles, puesto que los metaanálisis más sobresalientes han demostrado que el comportamiento de la sensibilidad de estas dos pruebas e los grupos de edad no presenta una variación significativa describiéndose entre el 52% y el 94% para la citología y el 61% y 100% para el test de VPH en la identificación de lesiones de cérvix de alto grado (NICII +)(32). Aun así podría justificarse el uso del Co-test basados en la premisa que la identificación de un VPH de alto grado podría conllevar a procedimientos insuficientes si no se cuenta con un reporte de citología y a su vez la seguridad de tener un VPH negativo comparado

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

con una citología normal y ue esta cuenta con un valor dos veces mayor de falsos negativos sobre el test de VPH(32,37).

Por último la *Técnica de inspección visual de Cuello uterino: Colposcopia* consiste en la visualización con ácido acético (VIA) y la visualización con Lugol (VILI), esta técnica consiste en la realización de una serie de pasos que involucra una adecuada visualización del cérvix, la aplicación de ácido acético al 2% que marca las áreas de mayor densidad celular característico de las lesiones pre malignas, la aplicación de Lugol que marca la normalidad de las células ricas en glucógeno(38,39). La sensibilidad ha sido reportada superior para el VILI comparado con el VIA 88% versus 78% respectivamente y el uso de las dos técnicas aumenta la sensibilidad a un 90% con una especificidad del83% sugiriendo que el VILI es la prueba visual más útil (17,34). Si se compara con otros métodos de tamización como el Test de ADN- VPH las diferencias en sensibilidad y especificidad de determinan dentro de un total de pacientes no significativo , la especificidad es más alta en las técnica de VIA – VILI (34). Esto con alta calidad en la determinación de los verdaderos positivos y los falsos negativos siendo estos últimos superiores (5 pacientes de más) en comparación con el tes de ADN VPH. Comparando a la citología cérvico uterina, esta última ha demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad sobre la técnica de inspección visual 0.84 (95% IC 0.76–0.90) 0.88 (95% IC 0.79–0.93) y 0.77 (95% IC 0.66–0.85) and 0.82 (95% IC 0.67–0.91) respectivamente (34). por lo tanto esta técnica puede ser útil en áreas donde el acceso a la tamización se dificulte, pero para lograr una mayor confiabilidad se debe complementar con pruebas con mayor sensibilidad (40). En Colombia el instituto nacional de cancerología de Colombia publicado en 2010 esta técnica alcanza una tasa de detección de 2,00 con un IC 95% (1,41-2,83) se contempla como una cifra muy baja teniendo en cuenta que el número

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

de servicios de ginecología habilitados era bajo y no contaba en su mayoría con colposcopio y además menos del 50% de las pacientes con alteración en la citología continuaban la remisión a valoración colposcópica (38). La técnica de inspección visual permite la toma de biopsias dirigidas detectando NIC 2+ entre el 61 a 82% si se asegura al menos dos muestras, una de la lesión descrita y otra de un área aleatorizada (41). El número de biopsias se relaciona con un aumento proporcional de la identificación de lesiones de alto grado puesto que la toma de hasta 3 muestras alcanza el 96% de identificación de las lesiones. La toma de un área de apariencia normal beneficia hasta en un 30 % más de identificación de lesiones de alto grado (41). Es por esto que se considera que la confirmación histopatológica es la regla de oro diagnóstica.

2.5.1 Recomendaciones en la tamización

El objetivo principal de la tamización a nivel global es disminuir los casos de incidencia del cáncer de cuello uterino y por consiguiente las tasas de mortalidad(29). El objetivo planteado por la OMS con el modelo 90-70-90 busca para el 2030 que los casos en el mundo de cáncer cervical tengan una incidencia de 4 casos por cada 100.000 mujeres al año, este modelo consiste en lograr la vacunación contra el VPH en el 90% de las niñas a los 15 años, lograr que las mujeres sean tamizadas con un test de alto rendimiento en el 70% de ellas y que el 90% de las pacientes a quienes se les haya identificado enfermedad cervical sean tratadas(29).

Para poder tener una adecuada orientación en la tamización, se ha recomendado que en mujeres jóvenes (menores de 25 años) se debe insistir en un adecuado asesoramiento sobre prácticas sexuales seguras y completar el esquema de vacunación, ya que la posibilidad de desarrollar una lesión neoplásica cervical en este grupo de edad es del 0.1%(31,42). sin embargo, no todos los países son homogéneos en determinar la edad de inicio y la edad de finalización de la tamización,

las guías americanas (ASCCP) recomiendan el inicio de tamización a los 21 años de edad aun sin factores de riesgo y consideran esta herramienta en edades mas tempranas ante el diagnostico de VIH(7). La edad limite es hasta los 65 años con un esquema de tamización negativo previamente, a esta recomendación le sigue las guías de práctica clínica mexicanas quienes recomiendan el inicio de tamización desde los 21 años de edad o 3 años posteriores al inicio de vida sexual, independiente de edad (43). Contrario a esto en Canadá el inicio de la tamización se sugiere desde los 25 hasta los 70 años de edad basándose en los estudios de riesgo de desarrollo de lesiones pre neoplásicas (44). La misma premisa la usa España, Colombia, Brasil y Argentina con límite de edad hasta los 65 años, siendo coherentes con estudios donde el reporte de NIC3- Carcinoma in situ en estos grupos de edad es de 0,28% con tamizaje previo negativo(7,42,45,46).

2.6 Tratamiento y seguimiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado.

Se han descrito tres opciones terapéuticas de las lesiones pre malignas de alto grado (NIC2+) en países en vía de desarrollo que incluyen las técnicas ablativas correspondientes a la crioterapia y la electro cauterización y las técnicas escisionales como la conización con bisturí frío (CKC) y la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) (47,48). Las características de las técnicas escicionales y ablativas se describen a continuación y se representan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características de las técnicas escicionales y ablativas para el manejo de lesiones intraepiteliales de alto grado. Fuente adaptada por el autor.

Técnica escicional	Técnica ablativa
<ul style="list-style-type: none"> • Permite el estudio histológico de la muestra. • Permite descartar infiltración y da información sobre los márgenes de la lesión. • Se realiza con anestesia local, por lo <u>tanto</u> se considera procedimiento ambulatorio. • Es de bajo costo y de fácil reproducción 	<ul style="list-style-type: none"> • No permite el estudio histológico • No permite descartar infiltración y no da información sobre los márgenes. • Tratamiento menos selectivo en comparación con la técnica <u>escicional</u> • Es de bajo costo, no requiere electricidad y es de fácil reproducción

La crioterapia es un método ablativo que genera una crionecrosis (cristalización y deshidratación intra y extracelular que genera desnaturalización de proteínas y estasis venosa) a una temperatura de -20°. Para el uso de este método se debe tener en cuenta que: 1. La lesión se cuente en el exocérvix exclusivamente y sea visible en su totalidad 2. Lesiones de no más de 2 cm , ya que la criosonda disponible alcanza los 2.5 cm 3. Que la Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) este confirmada por biopsia o colposcopia y por último que no haya signos de cáncer invasor ni alteración glandular (49,50). Contrario a lo anterior la electro cauterización es una abrasión y desnaturalización celular mediante calor (47).

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

La Escisión electro quirúrgica con asa (LEEP) consiste en el uso de radiofrecuencia que logra el corte del tejido alcanzando los 100°C y por encima de esta temperatura es capaz de generar coagulación por deshidratación celular. Y La conización con bisturí frío Es la extracción del tejido en forma de cono mediante el uso de un bisturí(49).

La implementación de estas técnicas se ha estimado sobre las tasas de recurrencia de la enfermedad, de enfermedad residual y de las complicaciones en relación al sangrado y alas complicaciones obstétricas futuras en caso de deseo de paridad, especialmente sobre el riesgo de parto pretérmino (9,51). Este último factor ha sido el determinante para lograr delimitar el uso de alguna de las opciones terapéuticas disponibles. Dentro de los estudios comparativos de las técnicas ablativas entre la crioterapia y la ablación láser se incluyeron 567 pacientes, donde se analizaron los resultados inmediatos y durante el seguimiento de las pacientes, este reporte sugiere que existe una tendencia a presentar menor enfermedad residual , menor número de márgenes positivos con la crioterapia, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 2.75 IC 95% (0.68-11.11) vs RR 1.37,IC 95% (0.65-2.88)(9). Las complicaciones como mayor volumen de sangrado, mayo dolor perioperatorio tampoco presentaron diferencia estadística. La ventaja sobre la electrocoagulación se basó únicamente en la disminución significativa del riesgo de presentar infección y flujo vaginal (RR 0.30, 95% CI 0.12 - 0.77. Se aclara además que esta técnica al no ser escisional no representaría un alto riesgo para un desenlace obstétrico negativo teniendo en cuenta el riesgo de parto pre término(9).

Contrario a lo mencionado, los procedimientos escisionales independiente de la técnica usada muestran un aumento global en el riesgo de parto pretérmino entre las 34 y 37 semanas(9). los datos descritos determinan que el riesgo antes de las 37 semanas es hasta del 10,7% comparado

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

con las pacientes que no se sometieron a tratamiento escisional (5,4%) con un riesgo relativo 1,78 (IC 95% (1,60 - 1,98)), y los peores desenlaces se presentaron en los casos con parto menor a las 32 semanas, siendo este riesgo para pacientes tratadas con procedimientos escisionales de 2,40 veces mayor (1,92 - 2,99)(51,52)

Otro factor relacionado a estos procedimientos es la relación con la profundidad de la escisión. El metaanálisis presentado por Kyrgiou et al, demostró que las pacientes con una resección mayor de 10 mm de profundidad tienen 2.31 veces mayor riesgo de presentar parto pretérmino antes de las 37 semanas(52).

Comparando a las diferentes técnicas escisionales con radiofrecuencia, láser y bisturí frío se determinó que entre el uso de conización laser comparado con la escisión mediante radiofrecuencia no hubo diferencias en el riesgo de enfermedad residual (RR 1.24, 95% CI 0.77 to 1.99) a pesar que las técnicas con radiofrecuencia muestran un aumento en el reporte de márgenes endocervicales y exocervicales positivos pero en comparación con la conización con bisturí frío (RR 29.00, 95% CI 1.79 - 468.90 (9). Tampoco hay diferencias entre estas técnicas sobre el dolor perioperatorio RR 4.34, 95% CI 0.25 - 75.67) ni en el sangrado postoperatorio RR 1.41, 95% CI 0.72 to 2.76. Respecto a la profundidad del tejido la técnica de ablación láser mostro mayor compromiso (MD 0.27, 95% CI 0.19 to 0.35), lo que se considera una desventaja sobre el desenlace obstétrico futuro de la paciente en caso de presentarse un embarazo (9,51).

Estos datos sugieren un mejor resultado con el uso de conización por radiofrecuencia, además porque en el seguimiento de estas pacientes, los reportes inadecuados mediante colposcopia se disminuyeron en aquellas pacientes manejadas con radiofrecuencia, una de las limitantes para el uso seguro de esta técnica se basó en los datos anteriormente referidos sobre los márgenes de la

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

lesión , sin embargo esto tiene variaciones entre los profesionales que realizan el procedimiento y en términos generales no hay evidencia significativa entre las dos técnicas, es por eso que la seguridad ha tomado mucha fuerza respecto a las futuras complicaciones obstétricas ya que las conizaciones con bisturí frío mostraron un riesgo relativo de 2.310 (1.459-3.657) comparado con las técnicas de radiofrecuencia (LLETZ 1.511(1.138-2.005) LEEP 1.048 (0.587-1.840)) Y LÁSER 1.373 (0.98-1.925) (9)

El metaanálisis presentado por Kyrgiou et al, demostró que las pacientes con una resección mayor de 10 mm de profundidad tienen 2.31 veces mayor riesgo de presentar parto pretérmino antes de las 37 semanas (51,53). comparando a las diferentes técnicas escisionales con radiofrecuencia, láser y bisturí frío se determinó que entre el uso de conización láser comparado con la escisión mediante radiofrecuencia no hubo diferencias en el riesgo de enfermedad residual (RR 1.24, 95% CI 0.77 - 1.99) a pesar que las técnicas con radiofrecuencia muestran un aumento en el reporte de márgenes endocervicales y exocervicales positivos pero en comparación con la conización con bisturí frío (RR 29.00, 95% CI 1.79 - 468.90. Tampoco hay diferencias entre estas técnicas sobre el dolor perioperatorio RR 4.34, 95% CI 0.25 - 75.67) ni en el sangrado postoperatorio RR 1.41, 95% CI 0.72 - 2.76. Respecto a la profundidad del tejido la técnica de ablación láser mostró mayor compromiso (MD 0.27, 95% CI 0.19 - 0.35), lo que se considera una desventaja sobre el desenlace obstétrico futuro de la paciente en caso de presentarse un embarazo(9,53).

El seguimiento de las pacientes tratadas por lesiones cervicales de alto grado se ha planteado con las tres técnicas de tamización disponibles pruebas moleculares de ADN, test de Papanicolau y Co-test que involucra las dos primeras pruebas mencionadas. La elección del seguimiento ideal se ha

basado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica que se han considerado como la herramienta que permite orientar la toma de decisiones de los profesionales de la salud ante situaciones expuestas a variables tanto poblacionales como económicas y tecnológicas (6). Como primera medida se debe considerar que la aparición de las lesiones es reincidente en el 5-15% de las pacientes con un tratamiento sin evidencia de lesión residual, este riesgo aumenta en relación con estudios complementarios como el test de ADN- VPH que de ser positivo el riesgo de la persistencia de NIC2+ es de 32,7 veces mayor comparado con un reporte negativo que significa un riesgo de 0.9. en el caso de las pacientes con márgenes positivas el riesgo se traduce en 29,7 veces más en comparación con 6,1 veces de aquellas con resección completa de la lesión. Es por esto que el uso del cotest ha demostrado mayor reducción de riesgo ya que supera los desenlaces de pacientes en seguimiento sólo con ADN-VPH (RR: 2.4 – 3,7).

La recomendación entonces se resume en toma de cotest a los 12 meses post tratamiento, en caso de contar solo con Test de ADN VPH se tomará a los 12 meses de ser un reporte negativo se toará citología cada 3 años y en caso de ser un resultado positivo se emitirá a realizacion de colposcopia. En el caso de contar con citología se da la alternativa de toma a los 12 y 24 meses de ser negativas continuar con el esquema cada 3 años pero de presentar un reporte anormal se remitirá inmediatamente a colposcopia(31).

A pesar de esto existen limitaciones en la adherencia a las recomendaciones clínicas que se establecen para cada población mediante las guías de práctica clínica (GPC), en nuestro país no se cuenta con muchos estudio que revelen esta información pero un estudio del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia en el 2010 (INC) dio a conocer que el 27% de las mujeres con anormalidad en la citología cérvico vaginal dada por lesiones de alto grado, no continuaron con el

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

seguimiento diagnóstico y terapéutico requerido secundario a múltiples factores sociodemográficos, lo que nos impulsa a considerar sistemas de atención basados en regulaciones competentes (6).

3. Estado del arte

Las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado son aquellos cambios celulares en cérvix que aumentan el riesgo de la transformación oncogénica y el desarrollo del adenocarcinoma y carcinoma escamoso. Existen muchos factores de riesgo asociados, pese a esto, en primer lugar se describe la persistencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) (10,42), definiéndose como la identificación de la infección hasta por dos años, esta definición es igualmente aplicable para la persistencia de lesiones cervicales secundarias a esta infección (4). Para la ciudad de Bogotá existe un reporte del 2011 en relación a la prevalencia de la infección por VPH en los diferentes grupos de edad, reportaron que el 69% de las infecciones se encuentran entre los 25 a 44 años de edad seguidos del 37% en grupos entre los 45 y 64 años de edad (54). Esto podría coincidir con hallazgos citológicos anormales en estos grupos de edad, pero no se cuenta con estudios suficientes en relación a la prevalencia de las lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en estos grupos de edad en la ciudad de Bogotá. En el 2010, el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, realizó un estudio descriptivo retrospectivo donde incluyeron 4.957 pacientes de las localidades del sur de la ciudad de Bogotá, dentro de los resultados relevantes se reportó que el 11% correspondió a cambios neoplásicos en edades entre los 25 a 29 años con mayor prevalencia de NIC III datos contrarios a los reportados en la literatura, ya que para la The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer cervical entre los 21 a 29 años es del 0.6% (6,7). Esta cohorte estudiada con factores de riesgo como el estrato socioeconómico bajo, la baja asistencia a los programas de prevención primaria y secundaria como lo son la vacunación y las herramientas de tamización (Citología, Test de ADN-VPH), la multiparidad, y sexarquía temprana, hacen parte de las características propias de

poblaciones en áreas en vía de desarrollo lo que predispone a la al aumento del riesgo de desarrollo de cáncer cervical. (55) Ting et al en el 2010 lograron resumir los datos mundiales de la prevalencia de lesiones intraepiteliales (LIE) de alto y bajo grado y demostraron que los datos en países subdesarrollados asociados a ciertos de factores de riesgo como la edad presentaban una mayor prevalencia de Lesiones de alto grado en grupos de edad menores a los 30 años, especialmente entre los 25 y 30 años, datos concordantes con los escasos reportes de la ciudad de Bogotá, Colombia. Sin embargo, el pico máximo de aparición de estas lesiones se observó sobre los 40 años (55,56). La posibilidad de encontrar lesiones de alto grado en pacientes jóvenes cada vez toma más interés puesto que se ha validado con mayor seguridad la relación de la infección por VPH y su persistencia en el desarrollo de las lesiones pre neoplásicas, la utilidad de conocer el subtipo viral permite tomar acciones más estrictas y continuas en la identificación de hallazgos malignos en edades y rangos de tiempo más tempranos. (57) Esta premisa se ha desarrollado en estudios como el de Brotherton en el 2012 donde evaluaron 317 mujeres con NIC III diagnosticado por biopsia dentro de las cuales el 70% de los resultados positivos para VPH con subtipo 16 se encontró en el rango de edad entre 16 a 25 años y una tendencia a la disminución de la prevalencia de HPV 16 con el aumento de la edad. Estos comportamientos de detección varían y se han demostrado disminuciones significativas en los metanálisis sobre el impacto de la vacunación en la reducción de lesiones NIC2+ en la población en general (56,57)

4. Planteamiento del problema

La toma de decisión sobre el tratamiento y seguimiento de las lesiones premalignas de cuello uterino se han establecido a partir de la confirmación histológica de NIC 1+ basados en las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2015 y la estadificación del riesgo individual de desarrollo de cáncer establecido por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) en el 2019. En Colombia actualmente se direcciona según las recomendaciones de la Guía de práctica clínica del Ministerio de Salud de 2014.

La evidencia disponible respecto a las diferentes técnicas de tratamiento sugiere un enfoque individualizado de la paciente, aun así las directrices generales de las diferentes guías mencionadas han propuesto edades óptimas de tamización e intervención respecto al verdadero riesgo de desarrollo de lesiones preneoplásicas de alto grado y de cáncer escamocelular específicamente (32). La American Cancer Society, la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology y la American Society for Clinical Pathology sugieren el inicio de tamización a partir de los 21 años de edad con toma de citología y la toma del test de AND-VPH a partir de los 30 años hasta los 65 años (8,31). Contrario a la Guía de práctica clínica del ministerio de salud en Colombia donde la tamización se inicia a partir de los 25 años de edad con citología y a partir de los 30 años hasta los 65 años con test de ADN- VPH y citología en caso de requerirla (46). Siguiendo con la guía nacional y la relación con la alta prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) en las pacientes menores de 25 años y la posibilidad de eliminación viral y regresión de lesiones pre malignas de cérvix no se sugiere una tamización en menores de 25 años (7,46). Sin embargo,

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

existen escenarios clínicos como las consultas en planificación familiar y escenarios sociales relacionados al comportamiento sexual de las pacientes jóvenes que generan una remisión temprana para el inicio de la tamización contra cáncer de cuello uterino.

En la Subred Norte se dispone de las diferentes técnicas de tamización, tratamiento y seguimiento que aseguran buenos puntos de práctica clínica, sin embargo, en el país no se cuenta con estudios que demuestren la edad ideal para iniciar la tamización teniendo en cuenta la posibilidad de progresión y regresión de las lesiones intraepiteliales de algo grado y de la infección por VPH en los diferentes grupos de edad. Es por esto que este estudio busca evaluar la utilidad de la tamización basados en la edad de las pacientes y así orientar objetivamente las políticas de salud pública relacionadas

3.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020?

5. Justificación

El desarrollo del cáncer de cuello uterino está precedido por lesiones que van desde la atipia celular hasta los diferentes grados de displasia celular del epitelio cervical, terminología que ha sido descrita desde los años cincuenta y que se incluyó en el año 1990 en los sistemas de notificación de anormalidad celular, determinando que las lesiones de alto grado tienen relación directa con el desarrollo del carcinoma invasor de cérvix (19,20).

Las técnicas disponibles para el manejo y seguimiento de las lesiones pre malignas están disponibles desde hace más de 50 años e iniciaron con la propuesta terapéutica usando criocirugía y tratamientos ablativos con láser que conllevaron a una gran evolución 20 años después con la incursión de la radiocirugía y la inclusión de herramientas de seguimiento como las técnicas moleculares de detección del virus del papiloma humano (VPH) (58). Las indicaciones de uso de estas técnicas se han modificado con el propósito de generar impacto poblacional que disminuya la tasa de incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, se conceptuaba que la limitación en las metas era secundaria a la baja cobertura de las pruebas lo cual se ha controvertido con los reportes demográficos que demuestran que el acceso al tamizaje de cáncer de cuello uterino es superior al 90% en Colombia (46,54). Teniendo en cuenta esto, se debe dar un uso óptimo de estas herramientas con base en el riesgo de desarrollo de cáncer cervicouterino, el cual depende de factores como la edad, el estado inmunológico, la infección por el virus del papiloma humano (VPH), enfermedades metabólicas como la diabetes, el tabaquismo y enfermedades de transmisión sexual entre otros. De estas características la edad juega un papel fundamental en la respuesta ante la infección del VPH y la posibilidad de regresión persistencia y

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

progresión, lo cual permite identificar los grupos de edad que requieren inicio de tamización y aquellas en que la toma de decisiones difiere buscando disminuir el número de procedimientos innecesarios (7).

Es por esto que este estudio busca relacionar los factores de riesgo, especialmente la edad como herramienta para el inicio y el seguimiento de la tamización de las pacientes en los diferentes grupos de edad.

6. Objetivos

5.1 Objetivo General

Determinar la prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020.

5.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas de la población incluida en el estudio.
- Describir los resultados de la citología de las mujeres que fueron sometidas a tamización en el periodo comprendido entre enero de 2018 y diciembre de 2020.
- Describir los resultados de la colposcopia/biopsia de las mujeres con citología anormal remitidas a colposcopia de acuerdo con el grupo de edad.
- Determinar los factores de riesgo asociados a nic2+ de acuerdo al resultado de la biopsia.

7. Propósito

El propósito del estudio es determinar la prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto grado de cérvix en los diferentes grupos de edad y determinar factores de riesgo asociados que permitan individualizar los esquemas de tamización contra en cáncer de cuello uterino en la población atendida en la subred norte y así intervenir temprana y oportunamente disminuyendo la incidencia y mortalidad de cáncer de cuello uterino en Colombia.

7. Metodología

7.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio transversal, descriptivo con recolección retrospectiva de los datos de pacientes tamizadas para cáncer de cuello uterino en la subred norte, de la ciudad de Bogotá.

7.2 Población y muestra

Universo: Pacientes de género femenino que fueron tamizadas para cáncer de cuello uterino en la Subred Norte de la ciudad de Bogotá.

Población blanco: Pacientes atendidas en el centro de colposcopia de la Subred norte.

Población de estudio: Pacientes atendidas en el centro de colposcopia de la Subred norte con reporte de lesiones de alto grado de cérvix durante los años 2018 al 2020.

Tamaño y selección de la muestra: Previa autorización del Comité de investigación y Ética de la Subred Norte de la ciudad de Bogotá, (ver anexo 1.) se revisarán las historias clínicas de las pacientes de género femenino atendidas en el servicio de colposcopia de la Subred Norte con reporte anormal en la citología, se incluirán las pacientes con reporte ASC-US, ASC-H, LIE BAJO GRADO, LIE ALTO GRADO. El número de la muestra será por conveniencia que asegure la confiabilidad del estudio.

7.3 Criterios de elegibilidad

7.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes femeninas tamizadas entre los 21 y 65 años de edad
- Pacientes con reporte de citología anormal: ASC-US, ASC-H, LIE BAJO GRADO Y LIE DE ALTO GRADO.
- Pacientes con reporte de colposcopia y reporte de biopsia con Neoplasia intraepitelial de cérvix de alto grado (NIC II- NIC III – carcinoma escamocelular, adenocarcinoma- carcinoma invasivo)

7.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 21 años y mayores de 65 años
- Pacientes sin reporte histopatológico de biopsia cervical
- Datos de historia clínica incompletos.

7.4 Fuentes de información y recolección de datos:

Se identificaron en los registros las pacientes entre 21 a 65 años con resultados anormales en la citología, que hayan sido sometidas a realización de colposcopia y biopsia cervical con reporte de Neoplasia intraepitelial de alto grado (NIC II- NIC III – carcinoma escamocelular, adenocarcinoma- carcinoma invasivo). Adicionalmente se incluirá información personal de las pacientes incluyendo: documento de identificación, régimen en salud, edad, resultado de citología, resultado de colposcopia, resultado de biopsia y conducta de seguimiento. Estos datos serán organizados con el instrumento adjunto (anexo 1).

La recolección de información se hizo mediante instrumento diseñado para el registro de variables sociodemográficas, antecedentes obstétricos, antecedente de vacunación contra VPH, así como

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

sexarquia, número de compañeros sexuales, tabaquismo, infección por VIH. Se registró el resultado de los diferentes procedimientos realizados en la tamización (CCV) y la confirmación diagnóstica de estas pacientes (colposcopia + biopsia). Los datos se recolectaron de los registros de historia clínica diligenciados en el momento de la consulta posterior al diligenciamiento del consentimiento informado. Los resultados se reportaron de acuerdo a la clasificación Bethesda (ver anexo 2).

7.5 Procedimiento para recolección e instrumento

La información para este estudio fue tomada de las historias clínicas de formato digital y resultados de laboratorio, para lo cual se usó el instrumento que se establece en el anexo 1, para recolectar la información de la base de datos, en la cual se incluyeron datos personales de la paciente (Edad, tipo documento, número de documento, nacionalidad, régimen de salud, procedencia), historia obstétrica (perfil ginecológico, edad gestacional, número de controles prenatales, diabetes gestacional y antecedente de preeclampsia), patologías de base (Hipertensión arterial crónica, diabetes gestacional, enfermedades autoinmunes), vía del parto, criterio diagnóstico de PES y desenlaces maternos.

7.6 Variables

Nombre de variable	Definición	Codificación Tipo
Edad	Número de años cumplidos	16 a 99 Cuantitativa

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Gestaciones	Número de embarazos Sexo como se identificada	0 a 99 cualitativa
Paridad	Número de partos con productos mayor de 500 gramos	0 a 99
Abortos	Número de partos con productos menores de 500 gramos	0 a 99
Sexarquia	Edad en años de la primera relación Sexual	0 a 99
Parejas Sexuales	Número de parejas sexuales en la vida	0 a 99
Infección por VPH	Identificación de infección por VPH mediante test ADN-VPH	1. Si 2. No
Infección por VIH	Diagnóstico previo de infección por VIH	1. Si

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

		2. No
Tabaquismo	Número de cigarrillos por Día	0 – 99
Vacunación VPH	Historia de Vacunación contra VPH	1. Si 2. No
Resultado de citología	Resultado de anormalidades en células escamosas y glandulares	1. ASC-US 2. ASC-H 3. LIE-BG 4. LIE-AG 5. Lesión escamosa de alto grado sospechosa de infiltración 6. Carcinoma escamo celular invasivo 7. Células endocervicales atípicas sospechosa de malignidad

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

		<p>8. Células endometriales atípicas sospechosa de malignidad</p> <p>9. Adenocarcinoma endocervical in situ</p> <p>10. Adenocarcinoma endometrial</p> <p>11. Otras neoplasias</p>
Colposcopia	Hallazgos colposcópicos	<p>1. NORMAL</p> <p>2. LIEBG</p> <p>3. LIEAG</p> <p>4. CARCINOMA ESCAMOCELULAR</p> <p>5. ADENOCARCINOMA</p>
Biopsia	Resultado de biopsia tomada en colposcopia	<p>1. NIC1</p> <p>2. NIC 2</p> <p>3. NIC 3</p>

		3. Carcinoma micro infiltrante 4. Adenocarcinoma In Situ 5. Adenocarcinoma 4. Negativa
--	--	---

7.7 Control sesgos y errores

Se realizó una recolección sistemática y secuencial según el periodo de tiempo establecido para el análisis de la información reduciendo con los datos de las pacientes atendidas en el servicio de colposcopia de la subred integrada de servicio Norte Ese, la información fue recolectada por un mismo investigador lo que disminuye el riesgo de error.

Por su parte, la identificación de factores de riesgo podría tener sesgos de información en la medida que la medición de condiciones como el tabaco, fueron medidas de manera dicotómica, sí o no, con lo que la posibilidad de identificar un efecto sobre la presencia de NIC2+ se diluye en un fenómeno medido de forma imprecisa.

7.8 Difusión de resultados

Se realizará una socialización de los resultados con los integrantes del servicio de Ginecología y Obstetricia de la Sub red Norte Y su divulgación en el congreso nacional de Ginecología Y obstetricia. Se propondrá además su publicación en una revista indexada.

8. Materiales y métodos

Se realizó un estudio transversal de una población femenina que accede servicios de tamización en la red pública de la ciudad de Bogotá durante el 01 de enero del 2019 hasta el 31 de diciembre 2021. Se incluyen todas las mujeres que asisten y que se realizan citología cervicovaginal (CCV), independiente del resultado. Posteriormente se realiza el análisis sobre los resultados anormales de la CCV, se excluyen los registros duplicados y aquellos en los que se identificó información faltante en relación a CCV, colposcopia o reporte de biopsia.

La recolección de información se hizo mediante instrumento diseñado para el registro de variables sociodemográficas, antecedente de vacunación contra VPH, antecedente de otras enfermedades de transmisión sexual como VIH, antecedentes obstétricos, así mismo datos como sexarquia y número de compañeros sexuales. Se registró el resultado de los diferentes procedimientos realizados en la tamización (CCV) y la confirmación diagnóstica de estas pacientes (colposcopia / biopsia). Los resultados se reportaron de acuerdo a la clasificación Bethesda. Los datos se recolectaron mediante el registro de historias clínicas previa autorización del comité de ética médica. Se presenta la prevalencia de lesiones de alto riesgo (NIC II, NIC III, Carcinoma, carcinoma invasivo y adenocarcinoma) por año y por grupo de edad. Posteriormente se realiza un análisis univariado de las características básicas de la población a partir de frecuencias para variables categóricas y medidas de tendencia central de variables numéricas. Se presenta el comportamiento temporal de estas consultas y la oportunidad desde la CCV hasta la realización de la colposcopia y posteriormente hasta la entrega de resultados de la biopsia, seguido de un análisis bivariado en relación a las pacientes con reporte de NIC2+.

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Una vez se concluye el presente estudio, la base de datos permanecerá bajo custodia del servicio de Ginecología y Obstetricia de la institución y solo mediante autorización previa del Comité de Ética en Investigación Institucional se podrá utilizar para futuros estudios o complemento de futuras investigaciones.

9. Plan de análisis de datos

Para las variables cuantitativas se obtendrán medidas de centralización y dispersión como media, desviación estándar, varianza, para las variables cualitativas se obtendrán frecuencias, porcentajes y se realizarán gráficos.

Se estimará la prevalencia de las lesiones identificadas en los resultados histopatológicos identificados en las biopsias. Se realizará un análisis por subgrupos en el que se estimará la significancia de las diferencias entre el subgrupo de mujeres con resultados NIC2, NIC 3, Carcinoma In situ, carcinoma infiltrante y adenocarcinoma según la biopsia en comparación con resultados negativos, inflamatorio, atrofia y NIC1. Estas estimaciones se harán en virtud de la distribución de variables cuantitativas (T de student y U de Mann Whitney) y el cumplimiento de supuestos para variables cualitativas (Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher). De acuerdo a los resultados de este análisis bivariado se optará por la construcción de un modelo de regresión logística múltiple para el ajuste de las asociaciones. Todos los análisis estadísticos se realizarán con el paquete estadístico STATA o IBM. - SPSS (versión 31) y con la ayuda de la hoja de cálculo de Excel.

10. Aspectos éticos

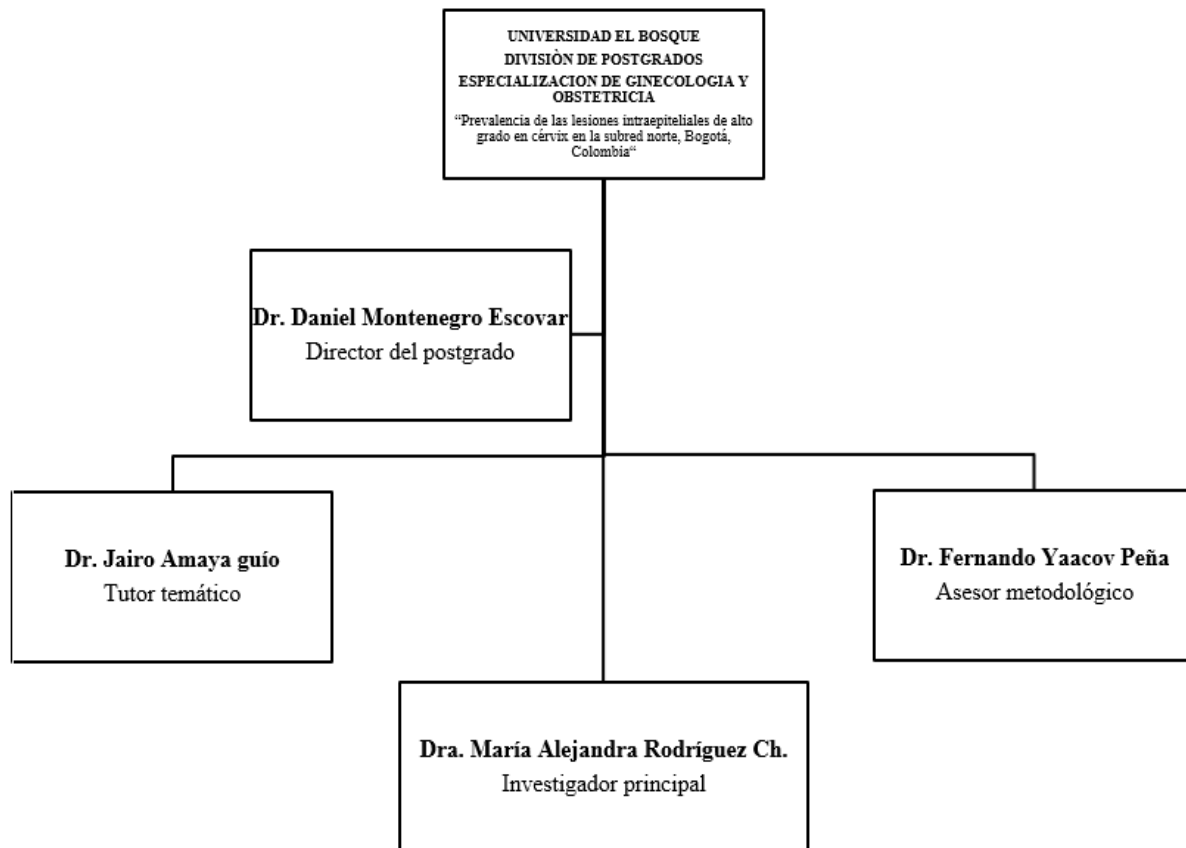
Los investigadores declaran que están familiarizados con las normas para investigación en seres humanos basados en el Código de Núremberg, el Reporte Belmont y la Declaración de Helsinki.

Se contó con previa autorización del Comité de ética en investigación de la Subred Norte E.S.E. Presentándose así el anteproyecto el día 06 de abril de 2022 con aprobación el 29 de abril 2022 mediante el acta 59 CEI. (ver anexo 2)

Se garantizará la confidencialidad de la información obtenida en las historias clínicas, no se modificará información de la base de datos, ni de las historias clínicas de las pacientes incluidas. Se realizará este estudio teniendo presente el no faltar a los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía para las pacientes. Al no realizarse ningún tipo de intervención en las pacientes, y por tratarse de un estudio retrospectivo de evaluación de historias clínicas, no se requiere consentimiento informado ya que el estudio no representa ningún riesgo para las pacientes.

La evaluación de las historias clínicas se realizará según los parámetros establecidos en la resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud (normas científicas, técnicas y administrativas en la investigación en salud) considerándose un estudio sin riesgo por ser de carácter documenta.

11. Organigrama



12. Cronograma

ACTIVIDAD	MES 1-2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
Realización de anteproyecto					
Presentación a comité de investigación					
Construcción de instrumento de recolección final					
Recolección de la información					
Análisis					
Discusión y conclusiones					
Presentación					
Difusión y utilización de los resultados					

13. Presupuesto

RUBROS/FUENTE	CANTIDAD	VALOR	VALOR TOTAL
INDIVIDUAL			
RECURSO HUMANO			
Investigador principal	40 horas/mes	50.000	2.500.000
Tutor epidemiológico	20 hora / mes	30.000	900.000
Tutor clínico	20 horas/mes	40.000	1.200.000
Bioestadístico	1		
Total, personal	4		
RECURSO FISICO			
Equipo: Computador portátil	1	3.000.000	3.000.000
Papelería: CD	2	10.000	20.000
Papelería: Impresión trabajo de grado	1	50.000	50.000
Internet	1	150.000	150.000
Análisis estadístico	1	500.000	500.000
TOTAL, GENERAL	10	3.800.000	8.320.000

14. Resultados

Se identificaron 2144 registros, se suprimieron 27 que se identificaron como duplicados, para una población total de 2117 mujeres que se incluyeron en el análisis final. El promedio de edad fue de 39,3 años (DE: 14,7 años). Las características de esta población se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. *Características de las mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.*

Variable	Valor
Año de tamización n (%)	
2018	922 (41,9)
2019	754 (35,9)
2020	441 (22,2)
Edad en años	
Promedio (DE)	39,8 (11,9)
Grupos de edad n (%)	
De 20 a 29años	537 (25,4)
De 30 a 39 años	506 (23,9)
De 40 a 49 años	533 (25,2)
De 50 a 59 años	425 (20,1)
De 60a 69 años	115 (5,4)
Antecedentes personales n (%)	
Prevalencia de tabaquismo	92 (4,35)
Promedio de Edad sexarquia (DE)	17,7 (2,9)
Promedio de parejas sexuales (DE)	2,8 (1,6)
Vacunación para VPH	154 (7,3)
Infección por VIH	1 (0,05)
Antecedentes ginecobstétricos n (%)	

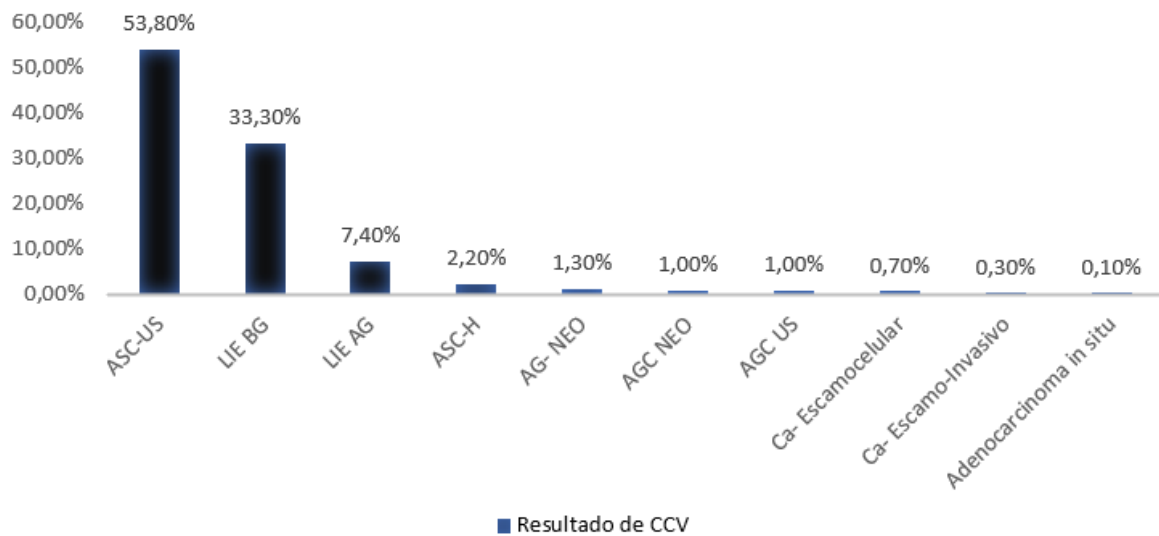
Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Promedio de Gestaciones (DE)	2,3 (1,7)
Promedio de Paridad (DE)	2,2 (1,6)
Promedio de Abortos* (DE)	1,4 (0,7)
Aseguradora	
Capital salud	1865 (88,2)
Unicajas	140 (6,6)
Fondo financiero	28 (1,3)
Cruz blanca	24 (1,1)
Salud vida	9 (0,4)
Otras (16)	51 (2,4)
Sitio de toma (>76 cons)	
Suba	233 (11,2)
Chapinero	154 (7,4)
Calle 80	142 (6,8)
Colcan	132 (6,4)
Emaus	111 (5,4)
Quirigua	110 (5,3)
La gaitana	108 (5,2)
Bellavista	99 (4,7)
San cayetano	98 (4,7)
Bachue	96 (4,3)
La española	89 (4,3)
San cristobal	78 (3,7)
Alamos	76 (3,6)
Otros puntos	561 (26,5)

* Entre quienes han tenido al menos un aborto (n=430)

En relación a los resultados de la CCV, se incluyeron 2117 con resultado de anormalidad, el comportamiento según el resultado se expone en la siguiente figura:

Figura 3. Distribución de los resultados de las CCV en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.



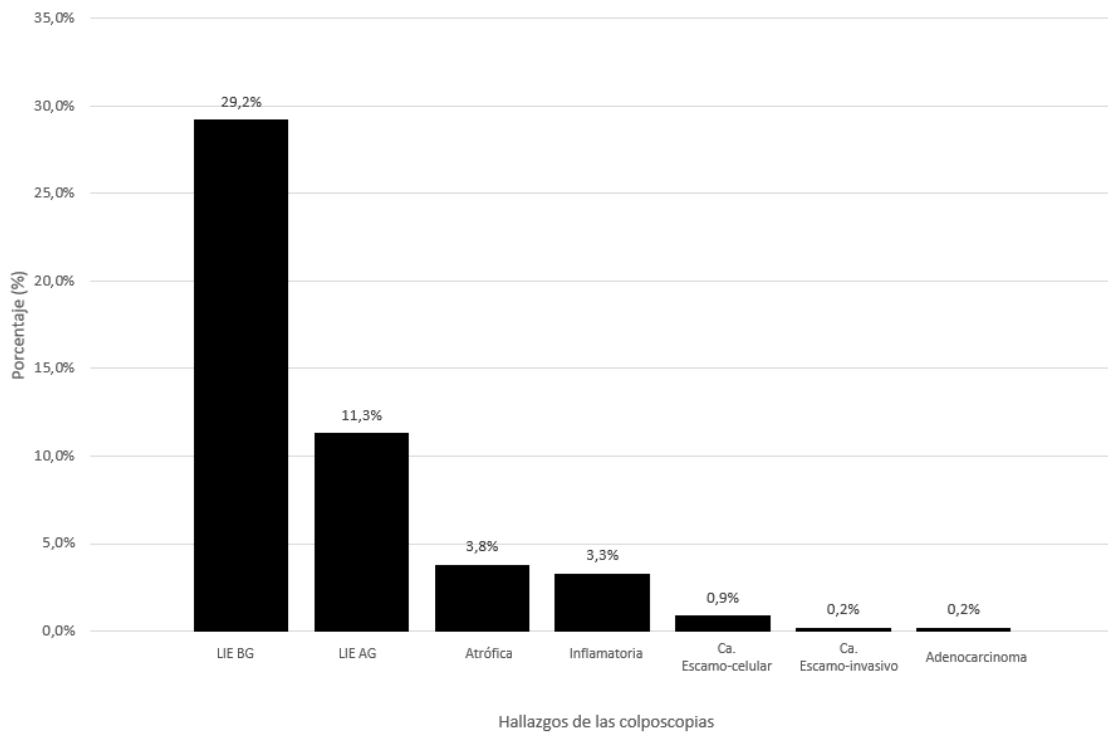
De los hallazgos relacionados con anomalía en las células escamosas, se identificó que 1139 (53,8%) corresponde a ASCUS, mientras que 704 (33,3%) corresponde a LEI de bajo grado, 156 (7,4%) a LEI de alto grado. Sólo 23 casos (1,1% de todas las mujeres con algún hallazgo de tipo escamoso) correspondieron a carcinoma cervical. Respecto a los hallazgos de células glandulares (49 mujeres), se identificó que se registran atipias endocervicales sospechosas de malignidad en 28 casos; Los hallazgos indeterminados de glándulas endocervicales se registraron en otras 21 mujeres. Se identificó además que tan solo en 237 mujeres (11,2%) se realizó tipificación molecular con test de ADN - VPH, de estas 187 con resultado positivo (78,9%).

En cuanto a la oportunidad diagnóstica, se estimó un promedio de 63 días (DE= 84 días) desde la realización de la citología, hasta la realización de la colposcopia. La oportunidad desde la

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

colposcopia hasta el resultado de la biopsia fue en promedio de 20,6 días (DE= 13,6 días). Los resultados de las colposcopias se describen en la figura No 4.

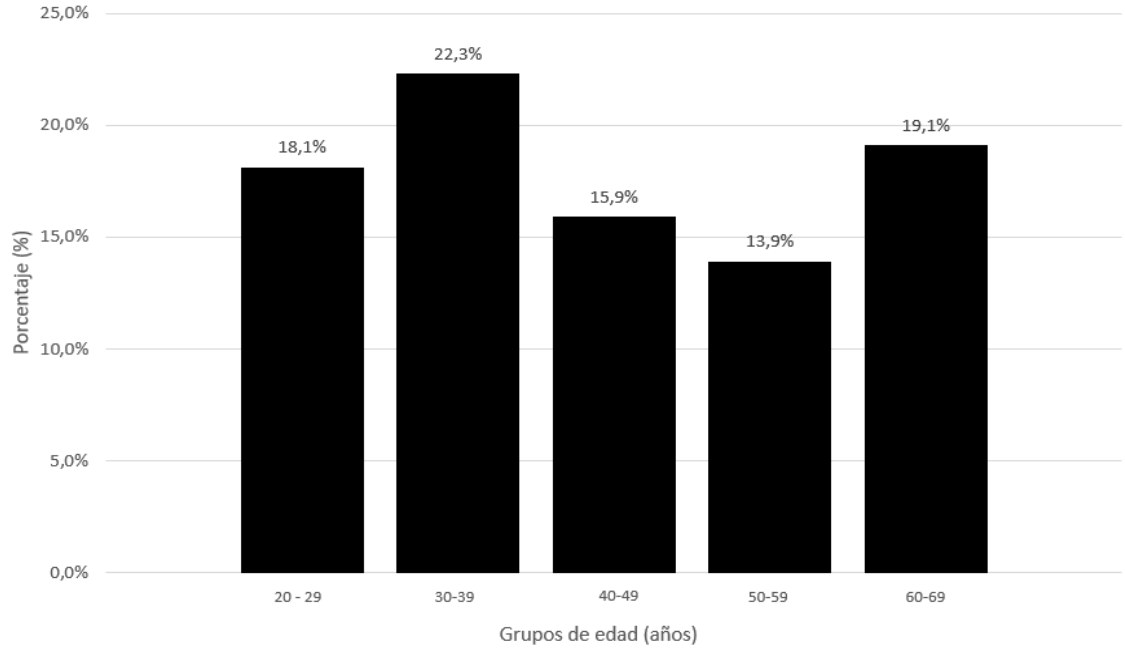
Figura 4. Frecuencia de hallazgos de las colposcopias en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.



Entre las 2117 mujeres que fueron tamizadas, se identificaron 376 mujeres (17,7%) con diagnóstico de NIC II, NIC III, carcinoma, carcinoma invasivo o adenocarcinoma, consideradas como NIC2+.. La prevalencia por grupos de edad se presenta en la figura 5.

Figura 5. Prevalencia de NIC2+ según el resultado de las biopsias por grupos de edad en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.

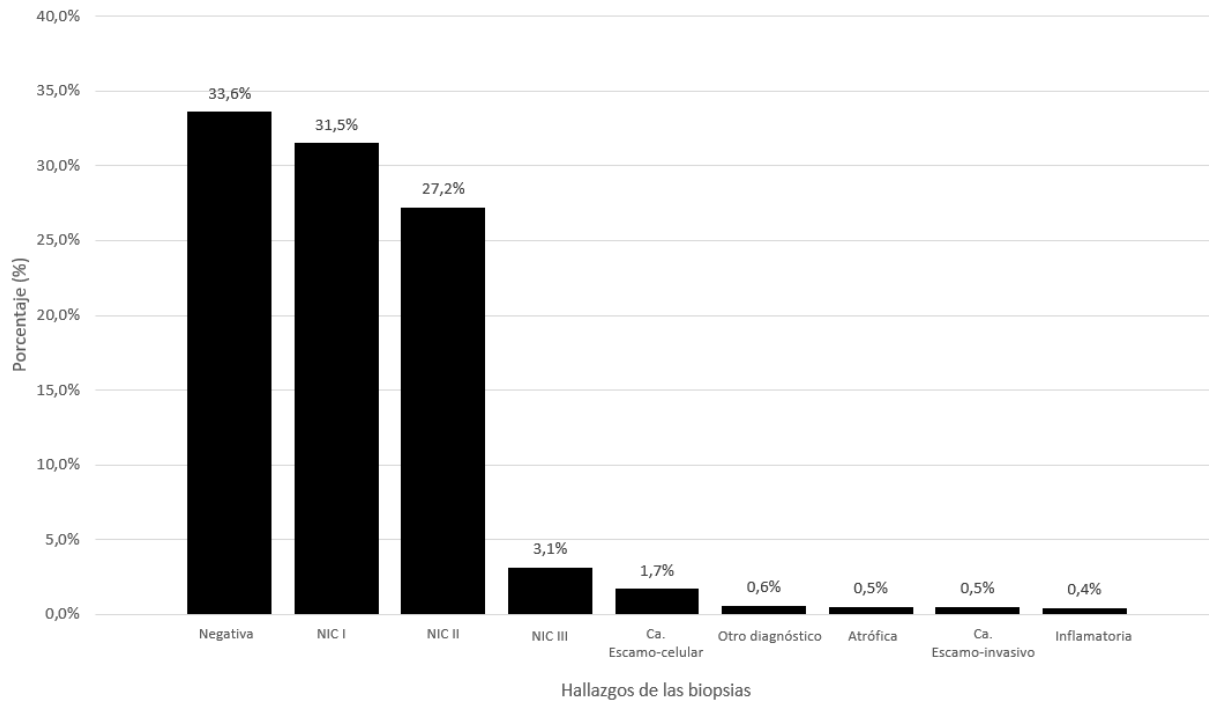
Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra



En los resultados de las 1129 biopsias realizadas (53,3%), se identificó que 379 (33,6%) tuvieron un reporte negativo, mientras que 355 (31,5%) reportaron NIC I, 306 (27,1%) NIC II y 35 (3,1%) NIC III. Sólo en 29 mujeres (1,7% de todas aquellas sometidas a biopsia) se confirmó el diagnóstico de carcinoma escamocelular, y en 6 casos (0,5%) se detectó este mismo con característica invasiva. El adenocarcinoma se detectó en 10 mujeres (0,9%).

Figura 6. *Frecuencia de hallazgos de las biopsias en mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.*

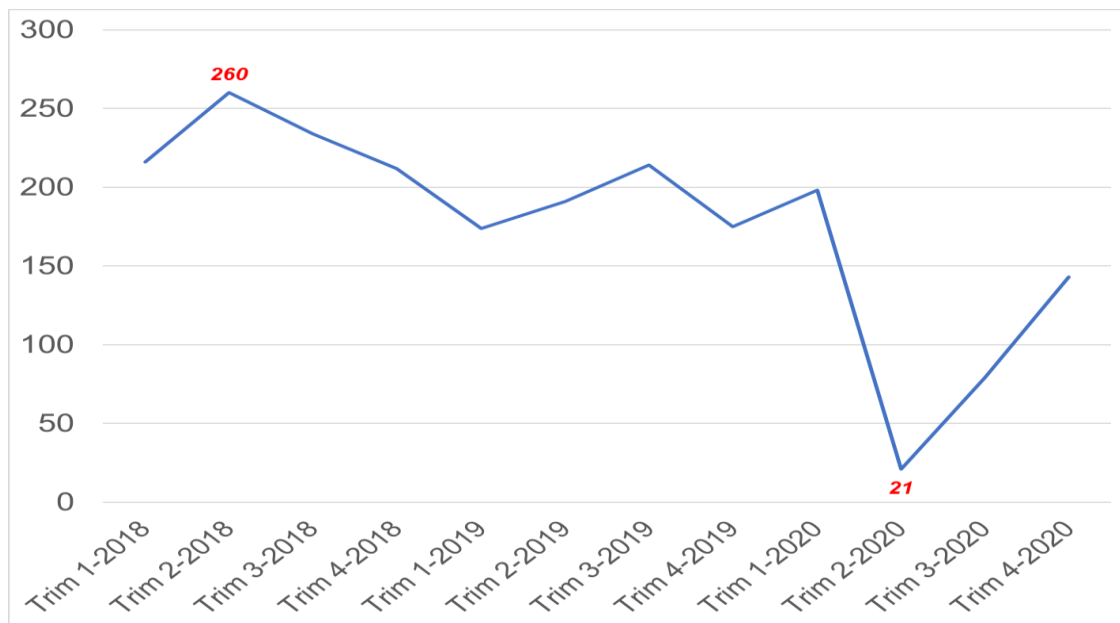
Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra



En promedio, se atendieron 58,8 pacientes mensuales, lo que equivale a cerca de 176,4 pacientes por cada trimestre, sin embargo, el volumen de pacientes captadas fue tan alto como 260 pacientes en el segundo trimestre del 2018 y tan bajo como 21 pacientes en el segundo trimestre de 2020, punto en el que se inició el confinamiento por la pandemia de COVID-19. La descripción trimestral de atenciones se describe en el siguiente gráfico.

Figura 7. *Comportamiento trimestral de las mujeres tamizadas contra de cáncer de cuello uterino en Bogotá. 2018-2020.*

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra



A continuación, se presenta el análisis bivariado en la que se exploran diferencias estadísticas que se aproximen a los factores de riesgo asociados a presentar lesiones NIC2+ confirmados por biopsia.

Tabla 4. Análisis bivariado de las mujeres tamizadas para cáncer de cuello uterino en Bogotá con reporte NIC 2+ por biopsia. 2018-2020.

Variable	Bajo riesgo (n= 1741) (%)		Alto riesgo (n=376) (%)		Valor p
Año de tamización					0,025
2018	743	(42,7)	179	(47,6)	
2019	643	(36,9)	111	(29,5)	
2020	355	(20,4)	86	(22,9)	
Promedio de edad (DE)	40,1	(12,1)	38,9	(11,4)	0,085
Grupos de edad					0,011
De 20 a 29años	440	25,3%	97	(25,8)	
De 30 a 39 años	393	22,6%	113	(30,1)	
De 40 a 49 años	448	25,8%	85	(22,6)	
De 50 a 59 años	366	(21,0)	59	(15,7)	
De 60a 69 años	93	(5,3)	22	(5,8)	

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Antecedentes personales					
Prevalencia de tabaquismo	71	(4,1)	21	(5,6)	0,194
Promedio de Edad sexarquia (DE)	17,8	(3,1)	17,4	(2,3)	0,012
Promedio de parejas sexuales (DE)	2,8	(1,6)	2,9	(1,5)	0,206
Vacunación para VPH	134	(7,7)	20	(5,3)	0,107
Infección por VIH	0	(0,0)	1	(0,3)	0,031
Antecedentes gineco – obstétricos					
Promedio de Gestaciones (DE)	2,3	(1,7)	2,5	(1,8)	0,016
Promedio de Paridad (DE)	2,1	(1,6)	2,3	(1,7)	0,112
Promedio de Abortos* (DE)	1,4	(0,7)	1,2	(0,5)	0,049
Aseguradora (5 primeras)					
Capital salud	1543	(88,6)	322	(85,6)	0,035
Unicajas	113	(6,5)	27	(7,2)	
Ffd	23	(1,3)	5	(1,3)	
Cruz blanca	22	(1,3)	2	(0,5)	
Salud vida	6	(0,3)	3	(0,8)	
Otras (16)	34	(1,9)	17	(4,5)	
Prueba de VPH	194	(11,1)	43	(11,4)	0,870
Resultado positivo	147	(75,7)	40	(93,0)	0,012

Tabla 5. *Análisis multivariado del riesgo de NIC2+ en mujeres atendidas la tamización de cáncer de cuello uterino en Bogotá de la biopsia. Bogotá 2018-2020.*

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Variable	OR crudo (IC95%)	Valor p	OR ajustado (IC95%)	Valor p
Edad				
≤26 años	0,33 (0,21-0,51)	≤0,001	0,34 (0,22-0,51)	≤0,001
Entre 26 y 35 años	1	-	1	-
≥ 36 años	0,49 (0,38-0,63)	≤0,001	0,51 (0,39-0,65)	≤0,001
Sexarquia ≥18años	0,69 (0,54-0,87)	0,001	0,71 (0,56-0,90)	0,006
≥2 parejas sexuales	1,67 (1,21-2,3)	0,001	1,48 (1,07-2,06)	0,017
Partos vaginales				
Ninguno	1	-	1	-
De 1 a 3	1,21 (0,91-1,62)	0,169	1,2 (0,90-1,64)	0,191
De 4 a 6	1,52 (0,99-2,3)	0,040	1,7 (1,08-2,61)	0,020
Más de 6	3,47 (0,86-12,3)	0,023	3,7 (1,13-11,8)	0,022
Consumo de tabaco	1,39 (0,8-2,3)	0,193	1,46 (0,87-2,4)	0,145
Vacunación	0,67 (0,39-1,1)	0,107	0,63 (0,38-1,05)	0,078

R cuadrado= 0,033; valor de p = ≤0,001

5. Discusión

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

Este estudio tuvo la finalidad de determinar la prevalencia de las lesiones preneoplásicas de alto grado (NIC2+) del cuello uterino en una cohorte de la ciudad de Bogotá y su distribución por grupos de edad. Se analizaron durante el periodo 2018 al 2020 a 2117 mujeres con anomalía en la citología, estos resultados correspondieron al 5% del total de la población tamizada en la subred norte en ese periodo de tiempo. Esta información coincide con uno de los estudios en la población colombiana presentado por Bravo M et al, 2008 en Popayán, donde la anomalía de la citología se estimó entre el 6-11% (1).

En los resultados de este estudio las lesiones reportadas como NIC2+ se presentaron en el 17,7% de las mujeres analizadas que correspondió a 376 pacientes atendidas. Siguiendo la distribución por grupos de edad se evidenció que los resultados de biopsia con reporte NIC2+ fueron predominantes en el grupo de edad entre 26 a 36 años con el 54.13%, porcentaje superior al previamente descrito por González et al, 2009 en población Bogotá, en quienes los cambios neoplásicos cervicales en el grupo entre 25 a 29 años fueron del 11% siendo la mayor proporción en su cohorte estudiada y en quienes también aseguraron que las lesiones NIC III tienen una mayor prevalencia (1,2% para cada uno) en los grupos jóvenes de 25-29 y 30-39 años (2). Estos datos son contrarios a lo que tradicionalmente se ha encontrado en la literatura, ya que en una de las cohortes con mayor población estudiada en Estados Unidos en el 2016 reportaron que la mayor incidencia de cáncer de cérvix se diagnostica entre los 30 a 39 años hasta en el 78%, seguido de una muy menor proporción (16,0%) en menores de 30 años (3). Al igual que para Liu, Y. et al 2020 en donde analizaron desde el 2009 al 2019 a 3134 pacientes donde la tasa de incidencia de lesiones intraepiteliales de alto grado se presentó en Las mujeres de 35 a 49 años (4). Sin embargo, si se compara los resultados de este estudio con análisis realizados en población latinoamericana, se

coincide en que el mayor riesgo de incidencia de cáncer de cuello uterino ha presentado un incremento del 20% desde el 2012 en grupos de edad entre 26 a 30 años, como lo publica Caroporrás, 201, aclarando que este aumento puede deberse al aumento en el número de población tamizada, sin embargo, el riesgo se describe en edades inferiores a los 30 años (5). Otro de los estudios en población latinoamericana que refuerza la premisa del riesgo del desarrollo de lesiones intraepiteliales de alto grado en grupos de mujeres con edad inferior a los 30 años se realizó en Perú, donde se describió el incremento de la patología cervical maligna en mujeres entre 25 a 29 años con el 16,0%. Son cada vez más los autores que refieren que se está presentado un aumento de casos de cáncer de cuello uterino y que la tamización temprana ha permitido establecer que ese aumento se ha presentado en el 10% en mujeres jóvenes entre los 20 a 29 años (6). Existen datos similares en población europea donde este aumento del riesgo porcentual anual se ha estimado entre 3.6 a 6.7% para el desarrollo de NIC2+ a partir de los 25 años hasta los 65 años (7).

En el análisis bivariado de esta investigación en relación a los factores de riesgo asociados a las lesiones NIC2+ se encontró principalmente que las mujeres con Sexarquia menor a los 18 años presentan mayor riesgo para el desarrollo de lesiones de alto grado, siendo un resultado estadísticamente significativo. Estos datos presentados son concordantes con el estudio prospectivo de casos y controles presentado por Plummer et al, 2012 en colaboración con la International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer quienes determinaron que el riesgo de lesión intraepitelial de alto grado aumenta 2,4 veces más en menores de 18 años y aumenta significativamente si la sexarquia se reduce a los 16 años (8,9). Aun así, el punto de corte en relación a la sexarquia se ha debatido, pues la mayoría de los reportes científicos contrario a este estudio han apuntado a que el riesgo en relación al primer debut sexual esta sobre los 16 años, así

lo expone Louis et al, 2009 quienes realizaron un análisis combinado de estudios de casos y controles en 8 países en vía de desarrollo en donde compararon la edad de inicio de la primera relación sexual y la edad del primer parto , reportando que el riesgo de cáncer cervicouterino invasivo aumenta 2,4 veces mas en aquellas mujeres con sexarquia y paridad menor a los 16 años en comparación con mujeres con inicio de relación sexual en edades superiores a los 21 años(10) estos datos son similares a los analizados por Flores et al,2008 un estudio de casos y controles con 595 mujeres analizadas donde el riesgo de presentar NIC2+ en pacientes con sexarquia menor a los 16 años se aumentó 2,17 veces (11). Lo favorable del resultado de este estudio en comparación con otros autores es que el valor estadístico de la sexarquia sobre los 18 años es de comportamiento protector lo que permitió estimar riesgos en las edades fuera de este rango.

Otro factor de riesgo asociado demostrable en este estudio fue el número de compañeros sexuales, para la IARC a partir de 2 compañeros sexuales el riesgo se incrementa 2 veces y 3 veces más a partir de 6 parejas sexuales para el desarrollo de cáncer cervicouterino (12). En este estudio se encontró que tener dos o más parejas aumento en una 48% el riesgo de NIC2+. Otros datos similares los presentó Liu y col. Quienes realizaron un metaanálisis en identificando que las mujeres que tenían múltiples parejas sexuales (>3) tenían un riesgo incrementado del 82 % de presentar displasia cervical y del 53% para el desarrollo de cáncer cervical (14).

Respecto a la paridad, específicamente el número de partos vaginales en este estudio mostró que el tener 3 o más partos por vía vaginal aumenta el riesgo 1.7 veces si se compara con un número menor a este rango y presenta un aumento significativo mayor en aquellas pacientes con más de 6 partos vaginales hasta 3,7 veces. Para la IARC y la OMS en el 2020 está causalidad se ha debatido debido a que su impacto se relacione con alteraciones hormonales, remodelación cervical fisiología

o secundaria a traumatismo por el parto, estos datos respaldados por ocho estudios en más de tres continentes coinciden con este estudio en que las mujeres con 3 o más partos vaginales tienen 2.6 veces más de riesgo de cáncer cervical si se compara con mujeres nulíparas y que la paridad de parto vaginal ≥ 6 aumenta hasta 3,8 veces el riesgo (15)

Contrario a los datos científicos en relación al tabaquismo que describen que el riesgo de aparición de lesiones cervicales asociado a este factor ambiental es dos veces mayor, pero en este estudio no se encontró asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de lesiones cervicales preneoplásicas, sin embargo, se aclara que la limitación de este estudio se debió a que la recolección de datos no fue específica para la frecuencia, cantidad y temporalidad del tabaquismo para definir tabaquismo pesado que es la condición que se ha asociado, por lo cual resulta ser un dato impreciso.

La vacunación no demostró datos estadísticamente significativos, sin embargo, los valores de P sugieren una tendencia a disminuir su valor lo que podría relacionarse a su efecto protector sobre la patología oncológica cervical. En esta población valdría la pena realizar estudio con una mayor proporción de pacientes vacunadas para poder determinar una verdadera causalidad.

Dentro de los datos adicionales analizados en este estudio se encontró que la colposcopia como prueba de tamizaje en este estudio tuvo una sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de lesiones NIC2+ del 84,31% y 67,36% respectivamente. Teniendo en cuenta esto y comparando los reportes en la literatura con el estudio de Maiman et al, la sensibilidad de la colposcopia fue similar con el 83% y la especificidad fue significativamente menor a la de este estudio con el 20% para la identificación de lesiones de alto grado (16). Para otros autores como McAdam et al, quienes analizaron 496 mujeres declararon que la sensibilidad y la especificidad de la colposcopia fue superior con el 99% y 77% respectivamente para la identificación de NIC2+ si se compara con

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

los resultados de este estudio, sin embargo la ventaja de este estudio se basa en que se obtuvo una mayor población estudiada (17). El valor predictivo de la colposcopia en general se ha reportado mayor especialmente sobre los valores predictivos negativos independiente de la toma de biopsia, lo cual es concordante con los demostrados en este estudio donde el VPP fue del 35.86 Y VPN 95.2. Se sabe que las diferencias entre los estudios respecto al rendimiento de la colposcopia se han atribuido a condiciones operador dependiente en donde la habilidad, la calidad, la interpretación y la clasificación de las lesiones puede variar (18).

Otro dato adicional, fue el comportamiento del programa de tamizaje durante la pandemia. Se identificó que la mayor población de pacientes fue atendida en el año 2018 que correspondió al 41.9% de las mujeres analizadas, los años siguientes presentaron una disminución del 22.2% para el 2020, comportamiento que pudo relacionarse a las medidas preventivas de confinamiento por la pandemia por Covid- 19. Los datos de este estudio demuestran que hasta 60 % de las tamizaciones se pospusieron y se continuó con tamización durante el 2020 menor al 30 %. Estos datos son similares a los presentados por Song et al,2020 quienes evidenciaron una actividad en programas de prevención menor del 30% de lo establecido en años anteriores hasta un año después del levantamiento de las restricciones. Esto podría impactar en la totalidad de las lesiones pre cáncer descritas en este estudio ya que se considera que pudieron no identificarse algunos casos, no tratarse o haber progresado a un cáncer invasor que se haya descrito en esta población

Concluyendo, se destaca que a partir del modelo de regresión logística multivariado aplicado a esta población se pudo demostrar que las pacientes entre 26 y 35 años de edad tienen mayor riesgo de presentar lesiones intraepiteliales de alto grado con una significancia estadística si se compara con los grupos de edad fuera de este rango. Al ser una enfermedad con alto impacto en salud

pública, el cáncer de cuello uterino está relacionado con condiciones de pobreza, deficiencia en el acceso a pruebas de tamizaje y al tratamiento de lesiones detectadas; la mayor parte de los casos y las muertes por esta enfermedad, particularmente en países en desarrollo, ocurren en mujeres jóvenes, de estrato socioeconómico bajo y en muchos casos, madres cabeza de familia (19,20). Como se trata de esta población estudiada. Se cuenta globalmente con las estrategias de tamizaje y a pesar de su recomendación enfocada en mujeres de 30 y 49 años, la implementación de la prueba de detección del Virus del Papiloma Humano (VPH) como prueba de alta presión y que ha demostrado una disminución la prevalencia y la mortalidad por CCU debería aplicarse en la población con mayor riesgo (19,21,22). En este caso se refuerza la necesidad de su implementación a partir de los 25 años de edad, ya que se ha recomendado que de estar disponible se considera como primera opción de tamizaje (15,23) y más en Colombia que hacemos parte de un pequeño grupo que cuenta con una guía de práctica clínica basada en la evidencia y actualizada (12). Es por esto que se debe tener en cuenta que a pesar de contar con lineamientos se debería realizar ajustes según las características poblacionales y los riesgos individualizados de cada país.

16. Conclusiones y recomendaciones

El cáncer cervical continúa siendo un gran desafío para los países en vía de desarrollo ya que la población considerada vulnerable por nivel educativo inferior, baja o nula educación sexual, limitaciones en el acceso a pruebas de tamización y tratamiento de lesiones pre malignas predisponen a un aumento sustancial de esta enfermedad (1). Su importancia radica en que se posiciona entre las principales causas de muerte por cáncer en la población femenina especialmente en regiones como sur América (1, 38). En Colombia se cuenta con un programa organizado conocido como el Programa Nacional para el Control y Detección Precoz de Cáncer de Cuello Uterino, que a través de los años alcanzo coberturas superiores al 90% impactando en la disminución de nuevos casos y muertes por esta patología (38).

El objetivo de una tamización efectiva es el impacto sobre las tasas de mortalidad. La estimación del riesgo de una lesión de alto grado y la aparición de lesiones cancerosas en cérvix depende de factores como la infección y persistencia del VPH, el estado inmunológico, enfermedades de transmisión sexual asociadas y comportamientos socioculturales relacionados con la sexarquia, el número de compañeros sexuales y la multiparidad (56). En este estudio se demostró que existe una mayor prevalencia de lesiones pre neoplásicas de alto grado y de cáncer cervical en mujeres entre los 25 a 36 años contrario a lo tradicionalmente encontrado en la literatura que lo relaciona a partir de los 30 años y edades superiores (8). Este grupo de edad demostró además una asociación significativa a factores de riesgo como el número de parejas sexuales, la sexarquia menor a los 18 años y la multiparidad a partir de 3 partos vaginales.

Teniendo en cuenta que las mayores incidencias de infección por el virus del papiloma humano ocurren en edades tempranas y que se pudo representar en este estudio un mayor riesgo de aparición de lesiones preneoplásicas y de cáncer cervical en menores de 30 años, es importante resaltar que

la introducción de la prueba de ADN- VPH sería recomendable a partir de los 25 años de edad ya que de ser una prueba disponible su aplicación en esta población se traduciría en la mejora del desempeño de los programas de tamización de alta calidad como lo es el establecido en Colombia que además de su alta cobertura cuenta con el desarrollo de guías de práctica clínica actualizadas y basadas en evidencia, lo que representaría un impacto en la disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad por cáncer de cuello uterino.

Se recomienda el desarrollo de estudios posteriores que busquen evaluar el cumplimiento de las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica y así asegurar intervenciones oportunas desde la cobertura, la disponibilidad y la oportunidad de las acciones preventivas primaria (vacunación) y secundaria (tamización) hasta el diagnóstico de lesiones pre neoplásicas y neoplásicas en cérvix y su tratamiento.

17. Bibliografía

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2007;120(4):885-91.
3. Ramírez-Pineda AT, González MI, Castañeda-Vargas KM, Agudelo-Fernández MC, López-Urán C, Sánchez-Vásquez GII. Vista de Filogenia y oncogénesis del virus del papiloma humano: una aproximación translacional al descubrimiento de biomarcadores para la detección de lesiones precancerosas de cérvix | *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* | revista ciencias naturales, revista acceso abierto, revista ciencias exactas, revista ciencias biomédicas, revista open access, revista científica, revista ciencias del comportamiento, revista ciencias físicas, revista ciencias de la tierra. *Rev Acad Colomb Cienc Ex Fis Nat.* septiembre de 2019;43(108):351-65.
4. Bekos C, Schwameis R, Heinze G, Gärner M, Grimm C, Joura E, et al. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep.* 23 de abril de 2018;8:6383.

5. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol.* octubre de 2016;128(4):e111-30.
6. González M, Murillo R, Osorio E, Gamboa Ó, Ardila J. Prevalencia de anomalías citológicas e histológicas de cuello uterino en un grupo de mujeres en Bogotá, Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2010;14(1):22-8.
7. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* abril de 2013;17(5 Suppl 1):S1-27.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Updated Guidelines for Management of Cervical Cancer Screening Abnormalities [Internet]. [citado 20 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/10/updated-guidelines-for-management-of-cervical-cancer-screening-abnormalities>
9. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO, Keep SL. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 de junio de 2010;(6):CD001318.
10. Ortiz Serrano R, Uribe Pérez CJ, Díaz Martínez LA, Dangond Romero YR. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 30 de junio de 2004;55(2):146-60.
11. Malpica A, Euscher ED. Interpretación de Biopsia del Cuello uterino. 2.^a ed. Amolca; 2016.

12. Reich O, Girardi F, Tamussino K. Burghardt's Primary Care Colposcopy. 2.^a ed. Alemania: Thieme; 2017.
13. De la Torre FE. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología Revista latinoamericana*. 2008;46(4):332-42.
14. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kühne-Heid R, Nindl I, et al. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer*. 2000;89(6):529-34.
15. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, Gass P, Kehl S, Renner SK, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 1 de febrero de 2019;299(2):525-32.
16. Safoorah A, Kanagal D, D'Cunha P. Colposcopic analysis of cervical lesions using popular scoring systems: Reid versus Swede. *Arch Gynecol Obstet*. 1 de noviembre de 2021;304(5):1253-8.
17. Nazeer S, Shafi MI. Objective perspective in colposcopy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 de octubre de 2011;25(5):631-40.
18. Amaya J, Restrepo S. Tamizaje para cáncer de cuello uterino: cómo, desde y hasta cuándo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 30 de marzo de 2005;56(1):59-67.

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

19. Stang A, Hawk H, Knowlton R, Gershman ST, Kuss O. Hysterectomy-corrected incidence rates of cervical and uterine cancers in Massachusetts, 1995 to 2010 | Elsevier Enhanced Reader. *Annals of Epidemiology*. 2014;24(2014):849-54.
20. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25(S1):2-23.
21. Vonsky M, Shabaeva M, Runov A, Lebedeva N, Chowdhury S, Palefsky JM, et al. Carcinogenesis Associated with Human Papillomavirus Infection. Mechanisms and Potential for Immunotherapy. *Biochem Mosc*. julio de 2019;84(7):782-99.
22. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci*. 1 de septiembre de 2017;131(17):2201-21.
23. Boer MA de, Peters LAW, Aziz MF, Siregar B, Cornain S, Vrede MA, et al. Human papillomavirus type 16 E6, E7, and L1 variants in cervical cancer in Indonesia, Suriname, and The Netherlands. *Gynecol Oncol*. 1 de agosto de 2004;94(2):488-94.
24. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, Nader L, McCance DJ. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. *EMBO J*. 15 de abril de 1996;15(8):1950-60.
25. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 15 de mayo de 2015;53(S2):166-71.

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

26. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-9.
27. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* abril de 1993;12(2):186-92.
28. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JRM. The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis. [Miscellaneous Article]. *J Low Genit Tract Dis.* julio de 2021;25(3):221-31.
29. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OPS/OMS sobre tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino [Internet]. Washington, DC; 2014. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/9996/9789275318331_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
30. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Romanidis C, Bothou A, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. :6.
31. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis.* abril de 2020;24(2):102-31.
32. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population.

Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 [citado 6 de enero de 2022];(8). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008587.pub2/full/es>

33. Schiffman M, Solomon D. Liquid-Based Cytology vs Conventional Cytology in Detecting Cervical Cancer—Reply. *JAMA*. 17 de marzo de 2010;303(11):1034-5.
34. Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, Mustafa AA, Wiercioch W, Kehar R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. *Int J Gynecol Obstet*. 2016;132(3):259-65.
35. García DA, Cid-Arregui A, Schmitt M, Castillo M, Briceño I, Aristizábal FA. Highly Sensitive Detection and Genotyping of HPV by PCR Multiplex and Luminex Technology in a Cohort of Colombian Women with Abnormal Cytology. *Open Virol J*. 17 de junio de 2011;5:70-9.
36. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 8 de febrero de 2014;383(9916):524-32.
37. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, et al. Primary Screening for Cervical Cancer Based on High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 Genotyping, in Comparison to Cytology. *PLoS ONE*. 20 de marzo de 2015;10(3):e0119755.
38. Gamboa O. ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE ESTRATEGIAS DE TAMIZACIÓN PARA CÁNCER DE CUELLO UTERINO EN COLOMBIA. :287.

39. Estrategia VER y TRATAR «Técnicas de inspección visual VIA VILI» - Instituto Nacional de Cancerología [Internet]. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/estrategia-ver-tratar-tecnicas-inspeccion>
40. Catarino R, Schäfer S, Vassilakos P, Petignat P, Arbyn M. Accuracy of combinations of visual inspection using acetic acid or lugol iodine to detect cervical precancer: a meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(5):545-53.
41. Wentzensen N, Walker JL, Gold MA, Smith KM, Zuna RE, Mathews C, et al. Multiple biopsies and detection of cervical cancer precursors at colposcopy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de enero de 2015;33(1):83-9.
42. ACOG. *Obstet Gynecol.* octubre de 2016;128(4):923-5.
43. Salud S de. Programa de Acción Específico Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013 - 2018 [Internet]. [gob.mx](http://www.gob.mx). [citado 5 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/programa-de-accion-especifico-prevencion-y-control-del-cancer-de-la-mujer-2013-2018-9275>
44. Canadian Task Force on Preventive Health Care | Cervical Cancer (2013) [Internet]. [citado 5 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/cervical-cancer/>
45. Instituto Nacional de Câncer (Brazil). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2011.

46. Ministerio de Salud Colombia, Instituto Nacional de Cancerología -ESE- Colombia. Guía de práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino [Internet]. Ministerio de Salud y protección Social; 2014. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/CA/gpc-lesiones-precancerosas-cuello-uterino-completa.pdf>
47. Hurtado-Roca Y, Becerra-Chauca N, Malca M. Efficacy and safety of cryotherapy, cold cone or thermocoagulation compared to LEEP as a therapy for cervical intraepithelial neoplasia: Systematic review. *Rev Saúde Pública*. 12 de marzo de 2020;54:27.
48. Lee KC, Jung CK, Lee A, Jung ES, Choi YJ, Park JS, et al. A Comparison of Surepath(TM) Liquid-Based Smear with a Conventional Smear for Cervicovaginal Cytology-with Reference to a Histological Diagnosis. *Korean J Cytopathol*. 18(1):20-8.
49. Guía Cáncer de Cuello Uterino - Instituto Nacional de Cancerología [Internet]. [citado 17 de enero de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/informacion-sobre-cancer-para-profesionales/guias-protocolos-1/otras-guias/guia-cancer-cuello-uterino>
50. Prendiville W. DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. *Clin Obstet Gynecol*. septiembre de 1995;38(3):575-6.
51. Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaïdi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [citado 17 de enero de

2022];(11).

Disponible

en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012847/full/es>

52. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ*. 18 de septiembre de 2008;337:a1284.
53. Zhuang H, Hong S, Zheng L, Zhang L, Zhuang X, Wei H, et al. Effects of cervical conisation on pregnancy outcome: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. enero de 2019;39(1):74-81.
54. Vorsters A, Bosch FX, Bonanni P, Franco EL, Baay M, Simas C, et al. Prevention and control of HPV infection and HPV-related cancers in Colombia- a meeting report. *BMC Proc*. 22 de junio de 2020;14(Suppl 9):8.
55. Ting J, Kruzikas DT, Smith JS. A global review of age-specific and overall prevalence of cervical lesions. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. octubre de 2010;20(7):1244-9.
56. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis*. 15 de diciembre de 2004;190(12):2077-87.
57. Brotherton JM, Tabrizi SN, Garland SM. Does HPV type 16 or 18 prevalence in cervical intraepithelial neoplasia grade 3 lesions vary by age? An important issue for postvaccination

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

- surveillance [Internet]. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.11.161>. Future Medicine Ltd London, UK; 2012 [citado 5 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fmb.11.161>
58. (PDF) Williams. Ginecología 2a ed booksmedicos | Fernando Campos Vidal - Academia.edu [Internet]. [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.academia.edu/36179694/Williams_Ginecologia_2a_ed_booksmedicos
59. Bravo de Insuasty M, Erazo JV, Álvarez AM, Casas MI, Ortiz de Collazos O, Álvarez-Soler J. Prevalencia de anormalidades en la citología cervical en tres grupos poblacionales de mujeres en Popayán, Colombia 2003 - 2005. Rev Colomb Obstet Ginecol. 30 de septiembre de 2008;59(3):190-8.
60. Pelkofski E, Stine J, Wages NA, Gehrig PA, Kim KH, Cantrell LA. Cervical Cancer in Women Aged 35 Years and Younger. Clin Ther. marzo de 2016;38(3):459-66.
61. Liu Y, Ang Q, Wu H, Xu J, Chen D, Zhao H, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes and precancerous cervical lesions in a screening population in Beijing, China: analysis of results from China's top 3 hospital, 2009–2019. Virol J. diciembre de 2020;17(1):104.
62. Porras NC. Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015. Acta Médica Costarric [Internet]. 19 de julio de 2020 [citado 9 de junio de 2022];59(1). Disponible en: http://actamedica.medicos.cr/index.php/Acta_Medica/article/view/949

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

63. Velázquez C, Kawabata A, Rios-González CM. Prevalence of precursor lesions of cervical cancer and sexual/reproductive antecedents of natives of Caaguazú, Paraguay 2015-2017. *Rev Salud Publica Parag.* 30 de diciembre de 2018;8(2):15-20.
64. Orumaa M, Leinonen MK, Campbell S, Møller B, Myklebust TÅ, Nygård M. Recent increase in incidence of cervical precancerous lesions in Norway: Nationwide study from 1992 to 2016. *Int J Cancer.* 15 de noviembre de 2019;145(10):2629-38.
65. Plummer M, Peto J, Franceschi S, ; on behalf of the International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Time since first sexual intercourse and the risk of cervical cancer. *Int J Cancer.* 1 de junio de 2012;130(11):2638-44.
66. for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group, Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagué X, Herrero R, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer.* abril de 2009;100(7):1191-7.
67. Flores YN, Bishai DM, Shah KV, Lazcano-Ponce E, Lörincz A, Hernández M, et al. Risk factors for cervical cancer among HPV positive women in Mexico. *Salud Pública México.* febrero de 2008;50(1):49-58.
68. Liu ZC, Liu WD, Liu YH, Ye XH, Chen SD. Multiple Sexual Partners as a Potential Independent Risk Factor for Cervical Cancer: a Meta-analysis of Epidemiological Studies. *Asian Pac J Cancer Prev.* 18 de mayo de 2015;16(9):3893-900.

Prevalencia de lesiones preneoplásicas de alto grado en pacientes tamizadas en la subred norte durante el periodo comprendido entre los años 2018 y 2020. Rodríguez Chaparro Ma. Alejandra

69. 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. *The Lancet*. marzo de 2002;359(9312):1093-101.
70. Maiman M, Chen P. Prevalence, Risk Factors, and Accuracy of Cytologic Screening for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with the Human Immunodeficiency Virus. :7.
71. McAdam M, Sakita J, Tarivonda L, Pang J, Frazer IH. Evaluation of a Cervical Cancer Screening Program Based on HPV Testing and LLETZ Excision in a Low Resource Setting. Masucci MG, editor. *PLoS ONE*. 7 de octubre de 2010;5(10):e13266.
72. Allameh T, Department of Obstetrics and gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran, Kalatehjari M, Department of Obstetrics and gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. The Values of Colposcopy in Patients with the Diagnosis of the High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in Routine Papanicolaou Test. *J Obstet Gynecol Cancer Res*. 1 de julio de 2022;7(4):279-85.
73. Herrero R. Eliminación del cáncer de cérvix en América Latina. En: *Salud Pública de México*. 2018. p. 621-3.

18. Anexos

Anexo 1. Formato de recolección de datos

Nombre de variable	Definición	Codificación Tipo
Edad	Número de años cumplidos	16 a 99 Cuantitativa
Gestaciones	Número de embarazos Sexo como se identificada	0 a 99 cualitativa
Paridad	Número de partos con productos mayor de 500 gramos	0 a 99
Abortos	Número de partos con productos menores de 500 gramos	0 a 99
Sexarquia	Edad en años de la primera relación Sexual	0 a 99
Parejas Sexuales	Número de parejas sexuales en la vida	0 a 99
Infección por VPH	Identificación de infección por VPH mediante test ADN-VPH	1. Si 2. No
Infección por VIH	Diagnóstico previo de infección por VIH	1. Si 2. No
Tabaquismo	Número de cigarrillos por Día	0 – 99
Vacunación VPH	Historia de Vacunación contra VPH	1. Si 2. No
Resultado de citología	Resultado de anomalías en células escamosas y glandulares	1. ASC-US 2. ASC-H 3. LIE-BG 4. LIE-AG 5. Lesión escamosa de alto grado sospechosa de infiltración 6. Carcinoma escamo celular invasivo 7. Células endocervicales atípicas sospechosa de malignidad 8. Células endometriales atípicas sospechosa de malignidad 9. Adenocarcinoma endocervical in situ 10. Adenocarcinoma endometrial 11. Otras neoplasias
Colposcopia	Hallazgos colposcópicos	1. NORMAL 2. LIEBG 3. LIEAG 4. CARCINOMA ESCAMOCELULAR 5. ADENOCARCINOMA
Biopsia	Resultado de biopsia tomada en colposcopia	1. NIC1 2. NIC 2 3. NIC 3 4. Carcinoma micro infiltrante 5. Adenocarcinoma In Situ 5. Adenocarcinoma 4. Negativa