



FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico

**Condiciones clínicas de la gestación en pacientes con lesiones
escamosas intraepiteliales de cérvix tratadas mediante
escisión electroquirúrgica con asa, SOLCA – Cuenca, 2005 –
2015**

Autora: Karina Saavedra Quezada

Director: Dr. Hernán Neira Maldonado

Asesor Metodológico: Dr. Jaime Vintimilla Maldonado

Cuenca, Ecuador

2017

RESUMEN

Antecedentes: La neoplasia cérvico-uterina ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial y primero en Ecuador. La incidencia anual en EE.UU. es del 4% para lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y 5% para alto grado. La escisión electroquirúrgica con asa elimina la zona de transformación y una porción de endocérvix. No se evidencia alteraciones en la fertilidad, pero se asocia con riesgos obstétricos a futuro, tales como aborto, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo (serie de casos). Con una población de 91 pacientes con diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales tratadas con conización LEEP, entre 20 y 45 años, que presentaron una gestación posterior al procedimiento y consultaron en el departamento de oncología ginecológica en SOLCA, de enero 2005 a enero 2015. Se excluyeron gestantes en curso y aquellas con limitación para la obtención de datos.

Resultados: Nivel de instrucción secundaria (60.5%), residentes en zonas urbanas (74.7%), multíparas (92.3%) con una media de 3 gestas. Edad promedio al momento del LEEP de 29.7 años y una variante citológica H-LIE (83.5%). La mediana de intervalo global entre conización y gestación fue de 12 meses. 20 pacientes presentaron un aborto, 59 llevaron una gestación a término (promedio 39 SEG), 10 pretérmino (promedio 34.5 SEG) y 2 postérmino. Respecto a la vía de parto predominó la cesárea (56.3%).

Conclusiones: El LEEP destaca en menores de 30 años, multíparas, residentes en zonas urbanas, con citología positiva para H-LIE. La mayoría lleva una gestación a término, optando como vía de parto la cesárea. Entre las complicaciones más frecuentes se ubican el aborto y parto pretérmino.

Palabras clave: efectos adversos conización, neoplasia cervical intraepitelial, resultado embarazo

ABSTRACT

Gestation clinical conditions in patients with squamous intraepithelial lesions of the cervix treated by Loop Electrosurgical Excision Procedure, SOLCA - Cuenca, 2005 - 2015

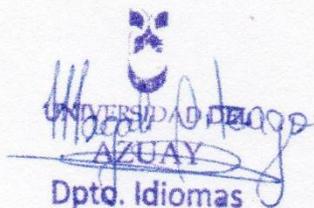
Background: Cervical-uterine neoplasm occupies the second place in frequency worldwide, and first place in Ecuador. The annual incidence in the USA is 4% for low grade intraepithelial squamous lesions, and 5% for high grade squamous lesions. Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) removes the transformation zone and a portion of the endocervix. There is no evidence of impaired fertility, but it is associated with future obstetric risks, such as abortion, membranes premature rupture, and preterm delivery.

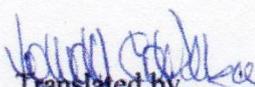
Methodology: A descriptive study was carried out (case series) with a population of 91 patients diagnosed with intraepithelial squamous lesions treated with LEEP conization, between 20 and 45 years of age, who presented a gestation after the procedure and consulted in the department of gynecological oncology in SOLCA, from January 2005 to January 2015. Pregnant women and those with difficulties for obtaining data were excluded.

Results: Level of secondary education (60.5%), residents in urban areas (74.7%), multiparous (92.3%) with an average of 3 pregnancies. 29.7 average age at the time of the LEEP, and a cytological variant H-LIE (83.5%). The median global interval between conization and gestation was 12 months. 20 patients had an abortion, 59 had a term gestation (average 39 weeks gestational age or WGA), 10 preterm (average 34.5 WGA) and 2 post-term gestations. Cesarean section (56.3%) predominated in the mode of birth.

Conclusions: LEEP stands out in women under 30 years of age, multiparous, residents in urban areas, with positive cytology for H-LIE. The majority have a term gestation, choosing a cesarean section as the delivery mode. Among the most frequent complications are abortion and preterm delivery.

Keywords: adverse effects conization, cervical intraepithelial neoplasia, pregnancy outcome




Translated by,
Lic. Lourdes Crespo

INTRODUCCIÓN

Se puede constatar cómo el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix y su posterior tratamiento local mediante escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) para muchas pacientes se ha convertido en una probabilidad de “problemas en la fertilidad”, motivando a una preocupación exagerada al momento de concebir, o en el más dramático de los escenarios a evadir una futura gestación, sin valorar a priori los efectos secundarios del tratamiento en lo que respecta al campo obstétrico.

Entonces, ¿cuáles son las condiciones clínicas de la gestación en pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix tratadas mediante escisión electroquirúrgica con asa, SOLCA – Cuenca, 2005 - 2015?

Para dar contestación a la pregunta planteada, se diseñó como objetivo general determinar las condiciones clínicas de la gestación en pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix tratadas mediante escisión electroquirúrgica con asa, que consultaron en el departamento de oncología ginecológica de SOLCA – Cuenca, durante 2005-2015; así como tres objetivos específicos, primero, describir las características generales del grupo de estudio (nivel de instrucción, residencia habitual y número de gestas); segundo, establecer la edad en la que se realizó el procedimiento LEEP, diagnóstico citológico, tiempo entre el procedimiento LEEP y la gestación, edad gestacional post-conización LEEP; por último, determinar las complicaciones durante la gestación post-conización LEEP (insuficiencia cervical, aborto, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino) así como vía de parto.

La neoplasia cérvico-uterina hoy en día ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial y primero en Ecuador. A pesar de ser una neoplasia de fácil diagnóstico tamizada a través de un Papanicolaou (PAP) test, con precio accesible y terapéutica eficiente, en pleno siglo XXI se reporta una mortalidad

que alcanza los 270000 casos mundiales anuales, es decir, 800 por día. A nivel nacional, cobra 724 vidas anuales, 60 mensuales, 17 semanales y 2 diarias (1). En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer – EE.UU, introdujo la clasificación para citología cervical mediante la categorización del sistema de Bethesda. Este sistema se ha actualizado varias veces, como Bethesda 1991, Bethesda 2001 y Bethesda 2014. Esta nueva sistematización divide a los reportes del PAP en dos grandes grupos, el primero con un informe en el que no existe lesión intraepitelial o neoplasia maligna, y el segundo el que presenta anomalías de células epiteliales; subdividiéndose este último en tres subgrupos (2):

- Célula escamosa
 - Anormalidades en epitelio plano/escamoso (ASC)
 - De significado incierto (ASC-US)
 - No puede descartarse H-LIE (ASC-H)
 - Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-LIE)
 - Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-LIE)
 - Carcinoma de células escamosas
- Célula glandular
 - Células glandulares atípicas (endocervicales/endometriales) (AGC)
 - Células glandulares atípicas, probablemente neoplásicas
 - Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
 - Adenocarcinoma
- Otros
 - Presencia de células endometriales en mujer de más de 45 años (3)

La incidencia anual estimada en los Estados Unidos de neoplasia intraepitelial de cérvix (NIC) entre las mujeres que se someten a la detección del cáncer de cuello uterino es del 4% para L-LIE y 5% para H-LIE. Las lesiones de alto grado suelen ser diagnosticados en mujeres de 25 a 35 años de edad, mientras que el cáncer invasivo es más comúnmente diagnosticado después de los 40 años,

normalmente de 8 a 13 años después del diagnóstico de una lesión de alto grado (4).

NIC es una condición premaligna del cuello uterino. Las mujeres con NIC de bajo grado tienen un bajo potencial para el desarrollo de tumores malignos de cuello uterino, mientras que aquellas con lesiones de alto grado están en alto riesgo de progresión a la malignidad. En el manejo de las mujeres con NIC, el objetivo es prevenir la posible progresión a cáncer invasivo, evitando el sobretratamiento de lesiones que puedan regresar (5).

L-LIE combina una neoplasia intraepitelial de cérvix de bajo grado (NIC 1) y cambios asociados al virus papiloma humano (HPV) (3); con una posibilidad de regresión a un estado normal del 60%, persistencia del 30%, progresión a H-LIE del 10% y a cáncer invasor del 1% (6). Por su parte, H-LIE incluye NIC 2 con inmunotinción p16 positiva, NIC 3 y carcinoma in situ (CIS) (3). NIC 2 describe una posibilidad de regresión del 40-58%, progresión a NIC 3 del 22% y 5% a CIS; mientras que NIC 3 presenta una tasa de regresión del 32-47% y un 12-40% de progresión a CIS (5).

Hay dos enfoques para el manejo de NIC: la observación continua (con la citología cervical, prueba para el HPV y colposcopia) y el tratamiento con escisión o ablación de la zona de transformación del cuello uterino (que contiene la transición del epitelio escamoso del ectocérvix al epitelio glandular del endocérvix) un procedimiento diagnóstico y terapéutico; o menos comúnmente, la histerectomía, una opción para las mujeres que son tratadas de forma incompleta con la escisión o que tienen NIC recurrente (5).

El tratamiento mediante LEEP se conoce como biopsia de cono o conización cervical, ya que normalmente consiste en la eliminación de una muestra en forma de cono que incluye la zona de transformación y una porción de endocérvix (7), lo que permite obtener una muestra del tejido para análisis histopatológico de la lesión y se lo puede llevar a cabo en un consultorio médico. En cuanto a su

manejo postoperatorio, autores recomiendan evitar el acto sexual y no colocar absolutamente nada en el canal vaginal por lo menos alrededor de dos a cuatro semanas, con un control posterior a las seis semanas, valoración citológica y colposcopia a los cuatro meses, es importante que no sea antes debido a la presencia de leucocitos, desechos y células de metaplasia (8).

Para la mayoría de las mujeres con NIC 2 o 3 y colposcopia adecuada, se sugiere el tratamiento con escisión en lugar de la ablación (crioterapia), así como para aquellas con NIC 2 o 3 recurrente, colposcopia inadecuada o que necesita toma de muestras endocervicales por resultados inconsistentes en la citología frente a colposcopia, ya que proporciona una muestra para diagnóstico debido a que tienen un alto riesgo de progresión a enfermedad invasiva. Para las mujeres con NIC 1 que persiste durante al menos dos años pueden continuar en seguimiento o someterse a un LEEP (7).

En cuanto a complicaciones tardías de LEEP se describe estenosis e insuficiencia cervical; sin embargo la tasa de incidencia es mucho menor que frente a una conización con bisturí frío, y los principales factores de riesgo para ello implicaron que la incisión describiera una profundidad mayor a uno o dos centímetros y un estado postmenopáusico (8).

A nivel de función reproductiva no se evidencia alteraciones en la fertilidad, hay pocos estudios sobre cuánto tiempo las mujeres deben esperar para concebir después del tratamiento; sin embargo, se sugiere un intervalo de tres meses o más a partir de un procedimiento de escisión para la concepción de un embarazo (7). Los riesgos obstétricos a futuro se asocian con un aumento en la tasa de abortos durante el primer trimestre, riesgo incrementado de pérdida de la gestación durante el segundo trimestre antes de las 24 semanas, ruptura prematura de membranas (RPM) (7) y un parto pretérmino después de las 34 semanas, sobre todo en aquellas con infecciones vaginales por clamidia (9), causa importante de morbi-mortalidad perinatal, con una incidencia del 8 al 10% en la población en general (10). Respecto a la vía de parto, no hay evidencia de

que el tratamiento tenga impacto en las tasas de parto vaginal o cesárea (11). Por otra parte, las gestantes que alcanzan un embarazo mayor a 20 semanas presentan una edad gestacional media de 38 semanas y un peso promedio del recién nacido de 3272gr (12).

Los mecanismos por los que después de la escisión afectan a la función reproductiva no han sido investigados a fondo. La hipótesis con respecto a la fisiopatología se centra en la eliminación de tejido o en el impacto causado por la destrucción tanto de glándulas cervicales como estroma. La eliminación o destrucción de una gran parte de la matriz de colágeno, que constituye el estroma cervical, puede disminuir la resistencia a la tracción, permitiendo de este modo que se dilate el cuello uterino prematuramente durante el embarazo (11).

Tanto la eliminación de tejido y la pérdida de glándulas cervicales aumentan potencialmente el riesgo de infección ascendente. Un cuello uterino corto puede predisponer a la migración de bacterias, aumentando el acceso desde la vagina hasta la cavidad uterina, alterando además las funciones del moco cervical como una barrera potencial para la infección ascendente. Algunos datos sugieren que las mujeres que se han sometido a tratamiento de NIC tienen mayor riesgo de invasión microbiana del líquido amniótico, un factor de riesgo para parto pretérmino y sepsis neonatal (11).

La cicatrización del cuello uterino después del tratamiento puede conducir a una pérdida de la plasticidad de cuello uterino. Esto puede hacer que las membranas sean más vulnerables a las fuerzas de cizallamiento y contribuir a la RPM; de igual manera, una profundidad del cono ≥ 10 mm hasta el canal cervical parece ser un factor de riesgo independiente para el parto pretérmino y RPM (11).

Investigación que se justifica al ser necesario establecer una relación entre citologías cervicales con lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix tratadas con conización LEEP respecto a una futura gestación y, cómo ésta se desarrolla hasta el momento del parto, por cuanto se ha convertido en el determinante

esencial para la terapéutica conservadora de esta clase de lesiones. Su abordaje no debe desestimarse debido a que su manejo activo implica una preocupación en las pacientes sobre el posterior riesgo obstétrico frente a un PAP test anormal.

Finalmente la investigación propuesta está realizada con fines netamente académicos, y se la presenta como requisito previo para la obtención del título de Médico.

MATERIALES Y MÉTODOS

El diseño de investigación que se aplicó fue de observación descriptivo, serie de casos. El estudio se realizó en el departamento de oncología ginecológica de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer – SOLCA.

La población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix que recibieron tratamiento con conización LEEP, a partir de enero 2005 a enero 2015, y que presentaron una gestación posterior al procedimiento. A partir de una base de datos se procedió a extraer información personal, ginecológica y diagnóstico citológico. Se trabajó con un total de 91 pacientes. En el cual se incluyó a mujeres con una edad comprendida entre 20 y 45 años, quedando excluidas aquellas con un embarazo en curso así como con limitación para la obtención de antecedentes.

Entre las variables recolectadas se detalla edad de la paciente, residencia habitual, nivel de instrucción, número de gestas, tiempo transcurrido entre LEEP-gestación, edad gestacional, diagnóstico citológico cervical, presencia de complicaciones obstétricas (insuficiencia cervical, aborto, ruptura prematura de membranas, parto pretérmino) y vía de parto, con el fin de describir las condiciones clínicas de la gestación, para lo cual se diseñó una base de datos.

Para el levantamiento de la información, se solicitó el respectivo consentimiento firmado al instituto de cáncer, con el fin de acceder a las historias clínicas y tomarlas como muestra de la presente investigación; acogiéndose al Artículo 7 de la Ley Orgánica de la Salud, de la constitución política de la República del Ecuador año 2014. Todos los datos de filiación permanecieron en anonimato.

La información fue ingresada en el programa SPSS donde se procesó para obtener resultados y en Microsoft Excel para la elaboración de tablas de datos. En la representación de variables cuantitativas (edad, gestas, tiempo LEEP-gestación) se utilizó medidas de tendencia central y en las variables cualitativas (residencia habitual, nivel de instrucción, citología cervical, edad gestacional, complicaciones obstétricas, vía de parto) se hizo uso de frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS

De las 853 pacientes con diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales de cérvix tratadas con conización LEEP desde enero 2005 a enero 2015, 93 casos presentaron una gestación posterior al procedimiento; sin embargo, 2 mujeres se excluyeron por limitación para entrevistarlas, por no contar con un expediente médico completo, quedando con una población de estudio conformada por 91 pacientes. A continuación se presentan los siguientes resultados.

TABLA 1. Características generales del grupo de estudio

Variable	Frecuencia (n=91)	Porcentaje
Nivel de instrucción		
Primaria incompleta	5	5,5
Primaria	18	19,8
Secundaria incompleta	13	14,2
Secundaria	34	37,4
Superior incompleta	7	7,7
Superior	14	15,4
Residencia habitual		
Costa	14	15,4
Sierra	69	75,8
Oriente	8	8,8
Número de Gesta		
1	7	7,7
2 - 4	75	82,4
> 4	9	9,9

Fuente: Departamento de Ginecología SOLCA Cuenca
Elaboración: Autora

La mayoría de la población estudio (60.5%) posee un nivel de instrucción secundaria a superior. El lugar de residencia más habitual (75.8%) para las pacientes que se sometieron al LEEP estuvo ocupado por la región Sierra, sobresaliendo en orden de frecuencia las provincias de Azuay, Cañar y Chimborazo con 61, 7 y 1 casos respectivamente; seguido por la región Costa (15.4%), destacando El Oro con 11 féminas y Guayas con 3; finalmente la región Oriente (8.8%) representada por la provincia de Morona Santiago. Ocupando el área urbana el 74.7%, la zona rural el 24.2% y los espacios populares el 1.1%.

En cuanto al número de gestaciones previas se encontró más frecuente (92.3%) el procedimiento en las multíparas, con una media de 3 gestas; siendo apenas del 7.7% las pacientes nulíparas que presentaban su primera gestación luego de la conización.

TABLA 2. Condiciones clínicas y edad gestacional

Variable	Edad gestacional								Total	
	Aborto n=20	%	Pretérmino n=10	%	A término n=59	%	Postérmino n=2	%	n=91	%
Grupo etario										
20 - 30	10	11,0	5	5,5	36	39,6	-	-	51	56,0
31 - 40	6	6,6	5	5,5	22	24,2	2	2,2	35	38,5
41 - 45	4	4,4	-	-	1	1,1	-	-	5	5,5
Diagnóstico citológico										
L-LIE	5	5,5	2	2,2	7	7,7	1	1,1	15	16,5
H-LIE	15	16,5	8	8,8	52	57,1	1	1,1	76	83,5
Tiempo LEEP-Gestación										
< 3 meses	2	2,2	1	1,1	8	8,8	-	-	11	12,0
3 -12 meses	6	6,6	3	3,3	25	27,5	1	1,1	35	38,5
13 - 48 meses	11	12,1	5	5,5	23	25,3	1	1,1	40	44,0
> 48 meses	1	1,1	1	1,1	3	3,3	-	-	5	5,5

Fuente: Departamento de Ginecología SOLCA Cuenca

Elaboración: Autora

De la población estudio, 20 mujeres presentaron un aborto, 59 llevaron una gestación a término (promedio 39 SEG), 10 pretérmino (promedio 34.5 SEG) y 2 postérmino.

El promedio de edad al momento del procedimiento con conización LEEP se ubicó en 29.7 años. El rango de edad más habitual para aborto y gestación a término estuvo comprendido entre los 20 y 30 años (11% y 39.6% respectivamente), para la gestación pretérmino no mostró diferencia entre los 20 y 40 años, la gestación postérmino entre 31 y 40 años (2.2%). El rango de menor frecuencia se colocó entre los 41 y 45 años.

La variante citológica más frecuente recayó en H-LIE, observándose en 76 (83.5%) de los 91 casos analizados, con una edad promedio de 29.6 años. En contraparte, 15 citologías (16.5%) se informaron con diagnóstico de L-LIE, constituyéndose en el grupo con menor frecuencia terapéutica, con una edad promedio de 30.3 años.

En relación al intervalo de tiempo transcurrido entre LEEP y gestación, la mayor tasa de abortos y gestación pretérmino se reportó en aquellas pacientes que concibieron entre los 13 y 48 meses tras el procedimiento (12.1% y 5.5% respectivamente), frente a las que presentaron una subsecuente gestación a término luego de 3 y 12 meses posteriores (27.5%). La mediana de intervalo global entre conización - gestación se situó en 12 meses, con una media de 23.8, 20.8 y 16.6 meses para aborto, gestación pretérmino y postérmino respectivamente; por último una mediana de 10 meses en las gestaciones a término.

TABLA 3. Complicaciones obstétricas post-conización LEEP y vía de parto

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Complicaciones obstétricas		
Aborto		
Incompleto	7	21,2
Completo	6	18,2
Diferido (anembrionado)	3	9,1
Habitual (SAP)	1	3,0
Óbito fetal	3	9,1
RPM		
Pretérmino	2	6,1
A término	1	3,0
Parto pretérmino		
Insuficiencia cervical	1	3,0
Polihidramnios	1	3,0
Preeclampsia	1	3,0
RPM	2	6,1
Infección vaginal	1	3,0
LEEP-Gestacion <3 meses	1	3,0
LEEP-Gestacion 3 -12 meses	3	9,1
Vía de parto		
Vaginal		
Pretérmino	3	4,2
A término	28	39,4
Total	31	43,7
Cesárea		
Pretérmino	7	9,9
A término	31	43,7
Postérmino	2	2,8
Total	40	56,3

Fuente: Departamento de Ginecología SOLCA Cuenca
Elaboración: Autora

De las complicaciones obstétricas, el aborto ocupó el primer lugar, destacándose el de tipo incompleto; seguido por los partos pretérmino, donde se incluye la insuficiencia cervical como una de sus causas y el intervalo transcurrido entre LEEP-gestación, recalcando que 8 de los veinte abortos y 4 de los diez partos pretérmino fueron concebidos antes de los 12 meses tras el procedimiento; y la RPM más frecuente en las gestaciones pretérmino a las 35 y 36.6 SEG.

Respecto a la vía de parto predominó la cesárea (56.3%) frente al parto vaginal (43.7%). De las 59 gestaciones a término, 31 de ellas terminaron por cesárea y 28 por vía vaginal; de igual manera, en 7 de las diez gestaciones pretérmino se realizó una cesárea y en 3 se llevó a cabo un parto vaginal.

DISCUSIÓN

Un número considerable de mujeres en edad reproductiva son sometidas a un tratamiento por NIC, gran parte de ellas con planes de una futura gestación. Una variedad de procedimientos se han descrito para tratar estas lesiones, incluyendo conización con bisturí frío, ablación con láser y LEEP (14). La primera técnica ablativa tradicionalmente utilizada hasta 1980 fue la electrocoagulación diatérmica, reemplazada por la ablación con láser, debido a una menor profundidad de tejido cervical removido, y actualmente introducidos los tratamientos escisionales (14). En esta revisión clínica el estudio se llevó a cabo en torno al procedimiento LEEP y su efecto en el resultado de la gestación.

La mayoría de estudios publicados se destacan a nivel de Europa y Norteamérica, siendo contadas las investigaciones a nivel de Latinoamérica. Un estudio realizado en Finlandia (15), describe una población similar a la nuestra, en donde la mayoría (71.1%) de pacientes practicadas un LEEP residen en centros urbanos, seguido por la zona popular (16.8%) y rural (12%). Al ser SOLCA-Cuenca un centro de referencia para la zona 6, las provincias con mayor demanda esperada corresponden a Azuay, Cañar y Morona Santiago; sin embargo, por la cercanía geográfica sobresale también la provincia de El Oro a pesar de pertenecer a la coordinación zonal 7 y tener que ser referidas a SOLCA-Loja.

Conner et al. 2013 en Norteamérica, Heinonen et al. 2013 en Europa y Sangkarat et al. 2014 en Asia, informaron de una mayor tendencia del procedimiento en multíparas, 55.2% (16), 56.1% (15) y 85.9% (17) respectivamente; no obstante, Heinonen et al. a diferencia de la realidad local, reporta una media de gestas igual a 1, lo que se puede explicar por el bajo índice de fecundidad (1.75 en 2013) y tasa de natalidad (10.7% en 2013) que cada vez más van en declive en esta región norte de Europa (18). Por otra parte, Mi-Young et al. 2010 y Frey et al. 2013, difieren de estos resultados al destacar la conización (52% y 50.3% respectivamente) en nulíparas, en el primer caso en pacientes que se sometieron

a cerclaje profiláctico para prevenir un parto pretérmino (19), y en este último por sus criterios de inclusión de la muestra (20).

Respecto a la edad materna al momento del procedimiento se presenta discrepancia en algunas publicaciones. Heinonen et al. 2013 destacó (52.9%) el rango comprendido entre los 30 y 39 años (15), por su parte Sangkarat et al. 2014 reporta una mediana de 38 años (17); contextos que se justifican al describir una edad promedio en el primer embarazo de 27.9 años en Finlandia y 23 años en Tailandia (21). Mientras que Conner et al. 2013 relaciona la edad con el tiempo transcurrido entre el procedimiento y la gestación con un corte de 12 meses, en donde la media por debajo de éste fue de 26.6 años y sobre este intervalo de 28.3 años (16). De igual manera, un estudio realizado en Costa Rica, describe una media de 24 años (22), y otro publicado en EE.UU. 2013, refiere una media de 28 años (20), cifras que se acercan a las arrojadas por esta investigación, tomando en cuenta que la edad promedio al momento del primer embarazo en Ecuador según datos del INEC se sitúa entre los 15 y 19 años (23).

Ciavattini et al. 2015, publicó un estudio sobre el riesgo de aborto luego de LEEP y encontró una relación con la edad entre los 30 y 40 años, con una media de 35 años (24), resultados que difieren de los encontrados en el estudio actual, donde países como Italia y España tienen el mayor porcentaje de madres primerizas con más de 40 años en la Unión Europea, con una edad promedio en Italia para la primera gestación de 30.7 años (25).

Mi-Young et al. 2010, detalla una edad promedio de 32 años para pacientes con riesgo de parto pretérmino que mantuvieron una conducta expectante y de 30 años para aquellas que demandaron cerclaje profiláctico (19). Carbone et al. 2012, refiere una gestación postérmino en una población con edad fértil al extremo superior (26). Escenarios que no se alejan de lo obtenido en el presente estudio.

Los resultados citológicos antes del procedimiento se inclinaron hacia una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (83.5%), coincidiendo con reportes publicados por Sangkarat et al. 2014, con un porcentaje para H-LIE del 69.5% seguido por el de carcinoma de células escamosas (16.5%) y L-LIE (8.9%) (17). Datos similares informa Heinonen et al. 2013, en donde los resultados citológicos lo encabeza H-LIE (61.3%), seguido por L-LIE (31%) y carcinoma in situ (7.7%) (15). Por su parte, Kalliala et al. 2014, al analizar 3530 mujeres en Finlandia sometidas a LEEP con una cohorte de referencia de 17451 y sus efectos en la gestación, concluyó que no se observaron diferencias significativas entre los grados de NIC, aunque la incidencia de un aborto por razones médicas, fue estadísticamente significativo y mayor después del procedimiento (27).

La mediana de intervalo global entre conización y gestación se halló en 12 meses, en contraposición con la reportada por Mora-Hidalgo et al. 2014, de 3.2 años en la población de Costa Rica (22), Norman y Conner et al. 2013, de 30.8 meses (28) (16), este último con un intervalo LEEP-gestación de 12 meses o más en el 90.6% de una muestra de 596 mujeres norteamericanas (16) y del 77.8% de 640 mujeres italianas (24), datos que difieren a los expuestos en la presente investigación, donde la tasa de gestaciones antes y después de los 12 meses fue prácticamente equiparable (50.5% y 49.5% respectivamente). Se encontró una mediana para aborto de 20.3 meses, para gestaciones pretérmino de 29.7 meses, y a término de 32.5 meses (16); frente a los expuestos en el presente estudio con una media de 23.8 y 20.8 meses para aborto y gestación pretérmino respectivamente; y una mediana de 10 meses para las gestaciones a término.

Maroto et al. 2014, en su artículo de implicaciones obstétricas de tratamiento local en lesiones de cérvix, respecto al tiempo transcurrido entre LEEP-gestación, nombra el estudio de Conner et al. 2013, quienes realizaron un análisis del riesgo de aborto y parto pretérmino en gestantes antes de los 12 meses tras la conización, describiendo un riesgo significativamente mayor de aborto espontáneo, pero no de parto pretérmino (29), lo que se puede explicar

por una cicatrización incompleta del epitelio cervical. No se describen diferencias significativas en la tasa de aborto en mujeres con un intervalo LEEP-gestación mayor a 12 meses (24). Datos que se correlacionan con la información obtenida, con un porcentaje de abortos del 8.8% frente a la tasa de partos pretérmino del 4.4% previo a los 12 meses. Ubaldi et al. 2014, destaca la utilización de la ecografía transvaginal tridimensional y la resonancia magnética, como métodos para evaluar el estado cervical y los riesgos de aborto después de seis meses del procedimiento, en aquellas pacientes que no desean esperar más de doce meses para concebir (30).

En un análisis secundario, Ciavattini et al. 2015, hace referencia a un mayor riesgo de aborto espontáneo en un intervalo LEEP-gestación de 6 – 11 meses (24). Este tiempo transcurrido entre el procedimiento y la gestación juega un papel determinante respecto al riesgo de aborto, tomando en cuenta que el LEEP puede eliminar gradualmente la infección por HPV (según evidencia experimental en modelos murinos podría afectar la supervivencia o apoptosis de los embriones) con una tasa de persistencia del 44.6% y 2.1% después de 3 y 12 meses respectivamente (24).

Kyrgiou et al. 2014, en su revisión sistemática y meta-análisis sobre los resultados en la fertilidad y gestación luego del tratamiento para NIC, concluye que las tasas de aborto en el primer trimestre y el embarazo molar no muestran diferencias significativas en comparación con la población no tratada. No ocurre lo mismo con el embarazo ectópico y el riesgo de aborto involuntario en el segundo trimestre que aumentan significativamente, este último como resultado de la incompetencia cervical luego de grandes escisiones (31). Maroto et al. 2014, afirma que el riesgo de parto antes de las 24 SEG es de 1.5% en las mujeres con conización frente al 0.4% de las que tienen un NIC y no han recibido tratamiento; sin embargo, son datos limitados, debido a que las pérdidas gestacionales en este trimestre a más de ser infrecuentes no cuentan con un registro para abortos involuntarios a esta edad (29).

No obstante, varios factores deben considerarse para explicar un aborto espontáneo durante el primer trimestre, que aparece en el 12% de las gestaciones y 25% de mujeres; entre ellos, edad materna (>35 años la tasa de aneuploidía embrionaria es del 60%), índice de masa corporal, disfunción tiroidea, hábitos, infecciones vaginales, antecedentes de aborto, trastornos de fertilidad y una deficiente reserva ovárica (30).

En cuanto al riesgo de parto pretérmino, si lo hay, se presenta posterior a las 34 SEG (32), que varía de acuerdo al procedimiento cervical y la cantidad de tejido extirpado. La mejor evidencia procede de una revisión sistemática de Berreta et al. 2013, en donde incluye 20 estudios retrospectivos y 12000 partos, concluyendo que la conización con LEEP no aumenta de forma significativa el riesgo de parto pretérmino y mortalidad perinatal. Sin embargo, algunos factores modifican esta realidad, entre ellos la profundidad de la lesión, cuando la altura del cono es mayor a 10mm el riesgo aumenta un 6% por cada milímetro adicional extirpado desde los 12mm; y el número de procedimientos, pacientes que presentan más de una conización adquieren un aumento en la tasa de parto pretérmino de casi diez veces en comparación con la población general de acuerdo a Maroto et al. 2014 (29) y un riesgo de casi el triple de parto pretérmino según datos de Heinonen et al. 2013 (15). No se recomienda realizar cervicometría de rutina, excepto si el LEEP tiene una profundidad mayor a un centímetro o se haya realizado dos o más procedimientos (29).

Macones et al. 2012, corrobora estos datos en su estudio de cohorte multicéntrico, donde expone que no existe asociación entre LEEP y aborto antes de las 20 semanas o parto pretérmino, incluso después de ajustar por variables de confusión. Por tanto las pacientes no requieren de mayor vigilancia o intervenciones preventivas durante la gestación (33). El beneficio del cerclaje profiláctico para disminuir la incidencia de parto pretérmino sigue siendo cuestionable, Ka Hyun et al. 2010, en su revisión bibliográfica asevera que tiende a inducir contracciones uterinas, y puede convertirse en sí en un factor de riesgo, debido a que las suturas actúan como un cuerpo extraño, conduciendo a

irritabilidad y dinámica uterina. Además la liberación de prostaglandinas por las bacterias de la vagina puede inducir corioamnionitis, RPM, parto pretérmino y sepsis; por lo que su práctica debe ser limitada en el control prenatal (34). Mi-Young et al. 2010, en su estudio retrospectivo de 56 embarazos con antecedentes de LEEP, corrobora que la tasa de parto pretérmino no fue significativamente diferente entre las pacientes que se sometieron a cerclaje de aquellas con manejo expectante (19).

Por el contrario, Jakobsson et al. 2016, cita algunos estudios que han encontrado asociación entre LEEP y parto pretérmino. El mayor de ellos basado en 10000 nacimientos en Noruega entre 1998 y 2014, con un aumento significativo del riesgo de parto <37 SEG en general del 9.7% frente al 5.3% de aquellas que no recibieron tratamiento. Aunque las asociaciones más fuertes se observaron en conización con bisturí frío y laser, también se encontró para LEEP. Otro gran estudio basado en la población danesa con una muestra de 8180 mujeres sometidas a LEEP, informó un aumento significativo del riesgo de parto pretérmino espontáneo en todas las edades gestacionales (32).

El riesgo de ruptura prematura de membranas alcanzó una cifra mayor en mujeres sometidas a LEEP en comparación con la conización láser y los métodos ablativos que no mostraron asociación estadísticamente significativa (29) (35). Por su parte, Jakobsson et al. 2016, hace referencia a un metaanálisis de 27 estudios retrospectivos, en donde el riesgo de RPM se encontró 5% superior en las mujeres previamente sometidas a LEEP en comparación al 2% de aquellas que no recibieron tratamiento (32).

En un metaanálisis donde incluía seis estudios publicado por Conner et al. 2014, reveló un aumento en el riesgo de RPM pretérmino de dos veces más entre las mujeres con antecedentes de LEEP (36). Mora-Hidalgo et al. 2014, en su estudio de cohorte retrospectivo señala que de las 34 pacientes con RPM, 28 se describieron en una gestación a término, 5 casos entre las 34 y 37 SEG y 1 antes de las 34 SEG (22), escenario que se correlaciona con los hallazgos

encontrados, donde la mayor frecuencia se estableció en gestaciones mayores a 34 SEG (en gestaciones pretérmino entre las 35 y 36.6 SEG, y sólo un caso a las 37.1 SEG), periodo donde disminuye de manera considerable la morbimortalidad perinatal.

Stout et al. 2012, asevera que la infección vaginal durante la gestación en una paciente con LEEP no aumenta el riesgo de parto pretérmino respecto a la población general (37); sin embargo, son más propensas a contraer una infección ascendente debido a la disfunción en las defensas inmunitarias y los mecanismos de protección. La insuficiencia cervical va a depender de la técnica y el tamaño del cono; sin embargo, existen limitados estudios al respecto, y su aparición fue casi nula.

Mora-Hidalgo et al. 2014 en su estudio sobre la labor de parto en pacientes expuestas a LEEP, describe un porcentaje bajo de cesárea de 19.1% (22), en contraste al 56.3% del presente estudio. Datos que rebasan los recomendados por la OMS de oscilar entre 10% y 15% (38). Un aumento que se asocia a un problema teórico, donde la posterior cicatrización y estenosis del cérvix podría influir en la dilatación cervical (22). Frey et al. 2013, en su investigación realizada en Washington sobre el riesgo de parto por cesárea luego del LEEP, concluye que el procedimiento no influye en la vía de parto, asimismo no encontró diferencias significativas al comparar el volumen de la muestra de la escisión en el grupo de cesárea versus al de parto vaginal, con una mediana de 1.81cm³ vs 1.70cm³ (20).

En razón a las gestaciones postérmino, Carbone et al. 2012 asevera sobre un aumento casi significativo en las tasas de inducción y de parto por cesárea en mujeres con antecedentes de LEEP; sin embargo, el procedimiento en sí, no está asociado con un mayor riesgo de inducción (26).

La limitación del presente estudio reside en el diseño retrospectivo sin un grupo control así como en el tamaño de la muestra. A pesar de ello, la fortaleza se basó

en la técnica de recolección de datos y la baja tasa de pérdida de casos. Las investigaciones a futuro deben llevarse a cabo como estudios prospectivos controlados aleatorizados para evaluar resultados oncológicos, tasa de persistencia o recurrencia, morbimortalidad perinatal, complicaciones en subsecuentes gestaciones, calidad de vida y análisis de costes.

CONCLUSIONES

En conclusión, cada vez son más frecuentes los procedimientos de extirpación del cuello uterino como método diagnóstico y terapéutico en mujeres en edad reproductiva, por la alta prevalencia del virus papiloma humano.

En nuestro medio, el LEEP se destaca en una población joven menor de 30 años, en mujeres multíparas, residentes en zonas urbanas, con una citología positiva para H-LIE y un nivel de instrucción secundaria en adelante, lo que apoya un tamizaje oportuno de lesiones.

La mayoría de pacientes lleva una gestación a término, optando como vía de parto finalmente la cesárea. Con una mediana de intervalo global entre conización - gestación de 12 meses.

Entre las complicaciones más frecuentes se destaca el aborto y parto pretérmino. Hallazgos que concuerdan con lo reportado en la literatura.

Por todo ello, el procedimiento mediante escisión electroquirúrgica con asa es la técnica más común, eficiente, conservadora y con menor tasa de complicaciones a largo plazo.

AGRADECIMIENTO

A Dios y a mi Virgen Auxiliadora por permitirme soñar y hacer de mi sueño una profesión.

A mis abuelitos por ayudarme a construir con las piedras del camino la diferencia entre una pared o un puente.

A mis padres por enseñarme que lo perfecto no es suficiente, siempre habrá algo mejor por perseguir.

A mis hermanas por ser el motor en la lucha de esta pasión y mis dos grandes orgullos.

Al hombre que un día decidió tomarme de la mano y acompañarme en este vuelo, por impulsarme a pelearlo, a levantarme y a lograrlo.

A mi facultad y en ella a todos quienes la conforman, por darme las herramientas para construir el camino que hoy puedo recorrer.

A mi director por creer en este proyecto cuando sólo eran unas cuantas letras sobre una hoja de papel.

A la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA por la accesibilidad brindada.

Por último, y no así menos importante, a cada uno de esos seres a los que tuve el gusto de llamar pacientes, por consentir poner en práctica este arte llamado Medicina.

Gracias a todos quienes formaron parte de estos 2192 días.

AUTORA

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Cáncer de Cuello Uterino [Internet]. SOLCA - Quito. 2014. Available from: <http://www.solcaquito.org.ec/index.php/en/el-cancer/tipos-de-cancer/cancer-de-cuello-uterino>
2. Sarah Feldman, MD, MPH Christopher P Crum M. Cervical cancer screening tests: Techniques for cervical cytology and human papillomavirus testing [Internet]. UpToDate. 2014. Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-cancer-screening-tests-techniques-for-cervical-cytology-and-human-papillomavirus-testing?source=search_result&search=bethesda+cervix&selectedTitle=1%7E150
3. Crum, Christopher; Huh W. Cervical and vaginal cytology: Interpretation of results [Internet]. UpToDate. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-and-vaginal-cytology-interpretation-of-results?source=search_result&search=clasificacion+bethesda+2001&selectedTitle=1%7E150#H1111511532
4. Jason D Wright M. Cervical intraepithelial neoplasia: Terminology, incidence, pathogenesis, and prevention [Internet]. UpToDate. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention?source=search_result&search=incidencia+de+lesiones+escamosas+intraepiteliales+cervix&selectedTitle=1%7E89
5. Jason D Wright M. Cervical intraepithelial neoplasia: Management of low-grade and high-grade lesions [Internet]. UpToDate. 2016. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-management-of-low-grade-and-high-grade->

- lesions?source=search_result&search=escision+electroquirurgica+con+asa+prevalencia&selectedTitle=4%7E23
6. Alvarado Bolívar, Dayana Coromoto; Mantilla Méndez DL et al. Lesión intraepitelial de bajo grado en endocérvix: conducta [Internet]. Rev Obstet Ginecol Venez. 2009. p. 41–7. Available from: <http://www.scielo.org.ve/pdf/og/v69n1/art07.pdf>
 7. Jason D Wright M. Cervical intraepithelial neoplasia: Treatment and follow-up [Internet]. UpToDate. 2016. Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-treatment-and-follow-up?source=search_result&search=escision+electroquirurgica+con+asa+prevalencia&selectedTitle=3%7E23
 8. Mitchel H, William M. Cervical intraepithelial neoplasia: Procedures for cervical conization [Internet]. UpToDate. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-procedures-for-cervical-conization?source=search_result&search=conizacion+leep&selectedTitle=1%7E70
 9. Stout MJ, Frey HA, Tuuli MG, Cahill AG, Odibo AO, Roehl KA, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of vaginal infections during pregnancy: an observational study. BJOG [Internet]. 2015 Mar;122(4):545–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25515321>
 10. Pavlovic B M, Arancibia M F, Mordojovich Z E, González G JA, Villavicencio F L. PROCEDIMIENTO DE ESCISIÓN ELECTROQUIRÚRGICA POR ASA TÉRMICA Y RIESGO DE PARTO PREMATURO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología; 2009;74(6):339–44. Available from:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262009000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

11. Maija J, Errol N. Cervical intraepithelial neoplasia: Reproductive effects of treatment [Internet]. UpToDate. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-reproductive-effects-of-treatment?source=see_link§ionName=CERVICAL+STENOSIS&anchor=H4#H4
12. Sandoval JI, Barquet SA, Al E. Excisión electroquirúrgica con asa del cérvix y riesgo de parto pretérmino [Internet]. Avances No. 26 Volumen 9. 2010. p. 18–21. Available from: http://www.hsj.com.mx/media/44158/excisi_n_electroquir_rgica_con_asa_del_c_rvix.pdf
13. Ecuador CR del. SUMARIO: Regist Of Órgano del Gob del Ecuador. 2014;279:40.
14. Young NR. The effect of loop electrosurgical excision procedure on the subsequent risk of preterm delivery. Master's Dr Proj [Internet]. 2010;449:46. Available from: <http://utdr.utoledo.edu/graduate-projects>
15. Heinonen A, Gissler M, Riska A, Paavonen J, Tapper A-M, Jakobsson M. Loop Electrosurgical Excision Procedure and the Risk for Preterm Delivery. Obstet Gynecol [Internet]. 2013;121(5):1063–8. Available from: https://www.wesleyobgyn.com/pdf/links/abog/2013_Loop_Electrosurgical_Excision_Procedure.pdf
16. Conner SN, Cahill AG, Tuuli MG, Stamilio DM, Odibo AO, Roehl KA, et al. Interval from loop electrosurgical excision procedure to pregnancy and pregnancy outcomes. Obstet Gynecol [Internet]. 2013;122(6):1154–9. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3908542&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

17. Sangkarat S, Ruengkachorn I, Benjapibal M, Laiwejpithaya S, Wongthiraporn W, Rattanachaiyanont M. Long-term Outcomes of a Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia in a High Incidence Country. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2014 Jan 30;15(2):1035–9. Available from: [http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No2/1035-1039 12.12 Suthi Sangkarat.pdf](http://www.apocpcontrol.org/paper_file/issue_abs/Volume15_No2/1035-1039%2012.12%20Suthi%20Sangkarat.pdf)
18. Datosmacro. Finlandia - Natalidad [Internet]. Expansión. 2015. Available from: <http://www.datosmacro.com/demografia/natalidad/finlandia>
19. Mi-Young S, Eun-Sung S, Suk-Joo C, Soo-Young O, Byoung-Gie K, Duk-Soo B, et al. The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Dec 30;21(4):230–6. Available from: <http://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2010.21.4.230&vmode=FULL>
20. Frey HA, Stout MJ, Odibo AO, Stamilio DM, Cahill AG, Roehl KA, et al. Risk of Cesarean Delivery After Loop Electrosurgical Excision Procedure. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;121(1):39–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3547644&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. CIA. Edad promedio de la madre en el primer nacimiento por país [Internet]. Actualitix. 2014. p. 2. Available from: <http://es.actualitix.com/pais/asia/asia-del-este-edad-promedio-de-la-madre-en-el-primer-nacimiento.php>
22. Mora-Hidalgo J, Leal-Mateos M. Resultados obstétricos de las pacientes sometidas a procedimientos de escisión electroquirúrgica por asa

- [Internet]. Acta méd costarric Vol 56 (4). 2014. p. 163–6. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/434/43433729004.pdf>
23. INEC. Características de las madres en Ecuador [Internet]. INEC. 2013. p. 1. Available from: http://www.inec.gob.ec/inec/index.php?option=com_content&view=article&id=495:mas-de-122-mil-madres-en-el-pais-son-adolescentes&catid=68:boletines&Itemid=51&lang=es
24. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Gentili C, Di Giuseppe J, Barbadoro P, et al. Loop electrosurgical excision procedure and risk of miscarriage. Fertil Steril [Internet]. 2015;103(4):1043–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624192>
25. Eurostat. Natalidad [Internet]. Oficina estadística de la Unión Europea. 2016. Available from: <http://www.elmundo.es/sociedad/2016/03/15/56e7efcae2704ea8758b457b.html>
26. Carbone J, Mcnamara J, Stamilio D, Odibo A, Cahill A, Roehl K, et al. The effect of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) on post-term labor induction. Am J Obstet Gynecol. 2012;206:S162.
27. Kalliala I, Anttila A, Nieminen P, Halttunen M, Dyba T. Pregnancy incidence and outcome before and after cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. Cancer Med [Internet]. 2014;3(6):1512–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4298377&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Norman S, Cahill A, Tuuli M, Stamilio D, Odibo A, Roehl K, et al. Time from LEEP to pregnancy: impact on adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2013;208:S77–8.

29. Maroto-Martín T. Implicaciones obstétricas de los tratatamiento locales de las lesiones premalignas y malignas de cérvix [Internet]. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. 2014. p. 18. Available from: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2014/clase2014_tgi_3.pdf
30. Ubaldi F, Vaiarelli A, Rienzi L. Loop electrosurgical excision procedure a risk for spontaneous abortion. *Fertil Steril*. 2015;103(4):904–5.
31. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, Stasinou SM, Martin-Hirsch P, Bennett P, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Jan 28;349(oct28_1):g6192. Available from: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6192>
32. Jakobsson MMP, Norwitz EMPM. Cervical intraepithelial neoplasia: Reproductive effects of treatment [Internet]. UpToDate. 2016. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-reproductive-effects-of-treatment?source=search_result&search=Cervical intraepithelial neoplasia: Reproductive effects of treatment&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-reproductive-effects-of-treatment?source=search_result&search=Cervical+intraepithelial+neoplasia:Reproductive+effects+of+treatment&selectedTitle=3~150)
33. Macones G, Cahill A, Stamilio D, Roehl K, Odibo A. Pregnancy after LEEP: results of a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:S3–4.
34. Ka Hyun N, Ja Young K, Young-Han K, Yong-Won P. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 Dec 30;21(4):225–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3026300&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

35. Jin G, LanLan Z, Li C, Dan Z. Pregnancy outcome following loop electrosurgical excision procedure (LEEP) a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;289(1):85–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843155>
36. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;123(4):752–61. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4113318&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Stout M, Tuuli M, Cahill A, Odibo A, Stamilio D, Macones G. Do women with a history of LEEP and active vaginal infections during pregnancy have an increased risk for preterm birth? *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206:S157.
38. Organización Mundial de la Salud. Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea. *Hum Reprod Program*. 2015;1–8.