

Prevención Del Cáncer Cervicouterino **1** Análisis Exhaustivo de Temas

Eficacia, Seguridad y Aceptabilidad de la **Crioterapia**

Revisión bibliográfica sistemática

Eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia: Revisión bibliográfica sistemática

**Prevención del cáncer cervicouterino:
análisis exhaustivo de temas**

Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP)

Octubre de 2003

Datos acerca de esta publicación

Autores: Wendy Castro, M.H.S., PATH
Julia Gage, M.P.H., OPS
Lynne Gaffikin, Dr.P.H., JHPIEGO
Catterina Ferreccio, M.D., M.P.H., OPS
John Sellors, M.D., PATH
Jacqueline Sherris, Ph.D., PATH
Paul Blumenthal, M.D., M.P.H., JHPIEGO

Diseño gráfico: Barbara Stout, PATH
Elizabeth Sanders, Elizabeth Sanders Design

Si desea obtener más ejemplares de esta publicación, sírvase contactar a:
The Alliance for Cervical Cancer Prevention c/o PATH
1455 NW Leary Way
Seattle, Washington 98107
Estados Unidos de América
Tel: (206)285-3500
Correo electrónico: accp@path.org
url: www.alliance-cxca.org

Información sobre ACCP

La Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino se compone por cinco organizaciones internacionales de salud - EngenderHealth, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC), JHPIEGO, Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Programa para una Tecnología Apropiable en Salud (PATH) - con la meta común de prevenir el cáncer cervicouterino en los países en desarrollo. La Alianza trabaja para identificar, promover, e implementar estrategias de prevención del cáncer cervicouterino en países de bajos recursos con la mayor prevalencia y mortalidad por cáncer cervicouterino. Para más información sobre el trabajo y las publicaciones de la Alianza, vea www.alliance-cxca.org.

Agradecimientos

La Fundación Bill y Melinda Gates proporcionó apoyo para la elaboración de este documento mediante la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP).

Agradecemos a las siguientes personas sus sugerencias atinadas y contribuciones editoriales: Martha Jacob, F.R.C.O.G., M.P.H., EngenderHealth; Rengaswamy Sankaranarayanan, M.D., CIIC; Irene Agurto, Ph.D., OPS; José Jerónimo, M.D., OPS; Silvana Luciani, M.H.Sc., OPS; Sylvia Robles, M.D., M.Sc., OPS; Michele Burns, M.A., PATH

Primera edición, publicado en inglés: Enero de 2003.

Traducido al castellano por la Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, OPS/OMS - 2003.

Copyright © 2003, EngenderHealth, CIIC, JHPIEGO, OPS/OMS, PATH. Derechos reservados. El material de este documento puede usarse libremente para finalidades educativas o no comerciales, siempre y cuando vaya acompañado del correspondiente agradecimiento.

Índice

I. Resumen	8
II. Metodología	9
A. Fuentes de los datos.	9
B. Criterios de selección inicial	9
C. Criterios de selección final.	9
D. Selección de los artículos.	11
III. Eficacia: tasas de curación	13
A. Descripción de los estudios seleccionados	13
B. Tasas de curación por grado de NIC	18
C. Características del estudio que influyen en la eficacia de la crioterapia	24
D. Otras consideraciones	35
E. Metanálisis y otros estudios prominentes.	35
F. Conclusiones de los datos de eficacia	37
IV. Seguridad: complicaciones	38
A. Hemorragia grave después del tratamiento	39
B. Enfermedad pelviana inflamatoria	43
C. Infecciones cervicouterinas	44
D. Otras complicaciones (a menudo manifestadas con dolor intenso después del tratamiento)	45
E. Infección por el VIH y complicaciones de la crioterapia	46
F. Secuelas a largo plazo de la crioterapia	47
G. Otras consideraciones relativas a la seguridad.	48

V. Aceptabilidad: efectos colaterales	52
A. Flujo	53
B. Dolor y cólicos leves durante y después del tratamiento	54
C. Desmayo y sofoco	57
D. Hemorragia leve y manchado	58
VI. Discusión	60
A. Eficacia	60
B. Seguridad	61
C. Aceptabilidad	61
D. El VIH y la crioterapia	62
Referencias	65

Eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia: revisión bibliográfica sistemática

Resumen ejecutivo

La Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP) llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía sobre el uso de la crioterapia como una opción terapéutica ambulatoria para las mujeres con neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC), precursora del cáncer cervicouterino. El objetivo principal de la revisión era examinar los datos disponibles sobre la eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia, y comunicar la base de pruebas a los profesionales de salud y a los formuladores de políticas en los países en desarrollo. Estos últimos son los que sobrellevan la carga abrumadora de morbilidad del cáncer cervicouterino; es allí donde ocurre el 80% de los casos incidentes. No obstante, este tipo de cáncer es prevenible, si las mujeres tienen acceso al tamizaje y al tratamiento adecuado de las lesiones precancerosas.

La crioterapia constituye un tratamiento sencillo para muchas mujeres con lesiones cervicouterinas precancerosas. Las pruebas presentadas en esta revisión son pertinentes no solo para dichos directores de programas o formuladores de políticas de salud que deciden cuáles son los métodos de tratamiento apropiados, sino también para los programas que ya usan la crioterapia. Cuando los programas de tamizaje de cáncer cervicouterino se ejecutan o se amplían en entornos de recursos escasos, debe disponerse de un tratamiento apropiado para las lesiones precancerosas, y el personal sanitario, los directores de programas y los formuladores de políticas deben estar informados acerca de la eficacia, seguridad y aceptabilidad del tratamiento y confiar en ellas. safety, and acceptability.

Resultados

Eficacia. En los 32 estudios examinados respecto a la eficacia, la crioterapia produjo una tasa de curación general de 89,5% (dato estadístico resumido). Los datos indican que, en términos generales, la crioterapia es tan eficaz como otros métodos de tratamiento ambulatorio. En general, la crioterapia produjo tasas de curación mayores respecto a las lesiones menos graves (NIC 1 y NIC 2). Las lesiones más graves (NIC 3), especialmente las lesiones más grandes que se extendían en el conducto endocervical, tienen tasas de curación inferiores con crioterapia. Para el tratamiento de lesiones extensas (que cubren el 75% o más del cuello uterino) o lesiones complicadas por la afección del conducto endocervical, es posible que otro método sea más apropiado. Queda por

determinarse si la duración de la congelación o el tipo de refrigerante usado influyen en la eficacia del tratamiento. Asimismo, los datos que evalúan la repercusión de la edad y la paridad de las mujeres en las tasas de curación no son concluyentes.

Seguridad. La crioterapia ofrece a las mujeres una opción segura de tratamiento para lesiones cervicouterinas precancerosas en un entorno ambulatorio. En los 38 artículos examinados respecto a la seguridad, costa que rara vez ocurrieron complicaciones severas como hemorragia grave, enfermedad pelviana inflamatoria (EPI) o problemas de otro tipo después de la crioterapia. Proporcionar orientación eficaz a las mujeres acerca de los signos de alerta de las complicaciones ayudará a informarles acerca de cuándo deben solicitar atención médica adicional si surgen problemas después del tratamiento.

Infección por el VIH y complicaciones de la crioterapia. La epidemia de la infección por el VIH tiene repercusiones especiales para el tamizaje y el tratamiento de las lesiones cervicouterinas precancerosas. En general, la investigación no documenta un riesgo mayor global de complicaciones en las mujeres seropositivas frente al VIH, a menos que ya estén muy enfermas y tengan un recuento de linfocitos CD4 reducido. Se ha planteado inquietud acerca de si el sitio de tratamiento hace que la mujer sea más vulnerable durante cierto tiempo a la infección por el VIH o si, en caso de que ya esté infectada por dicho virus, el riesgo de transmitirlo aumenta después del tratamiento. Actualmente no se dispone de datos para abordar adecuadamente estas cuestiones.

Secuelas a largo plazo. Según los estudios examinados, la crioterapia no parece ser un factor importante que contribuya a la aparición de estenosis cervicouterina después del tratamiento. En la bibliografía tampoco se documentan otras secuelas a largo plazo, como efectos negativos en la fecundidad futura ni en los resultados del embarazo.

Aceptabilidad. La crioterapia está asociada con varios efectos colaterales. En los 45 artículos examinados respecto a la aceptabilidad, el flujo vaginal (que duró entre 2 y 4 semanas, aproximadamente, después del procedimiento) fue el efecto colateral que se notificó con más frecuencia. Otros efectos colaterales incluían sofoco, debilidad durante el tratamiento o inmediatamente después de este, malestar (dolor o cólico) durante el tratamiento o inmediatamente después de este y manchado o hemorragia leve después del procedimiento. Se requieren más investigaciones en cuanto a la aceptabilidad de estos efectos colaterales y a la aceptabilidad del procedimiento general.

Consideraciones

Los estudios incluidos en este examen a menudo provenían de estudios realizados por especialistas médicos adiestrados en colposcopia y crioterapia que trabajaban en países con sistemas de salud sumamente desarrollados y recursos y suministros apropiados. Esta bibliografía aporta una rica base de pruebas en cuanto a la eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia en estos países, pero las conclusiones deben validarse en entornos menos desarrollados. Se están llevando a cabo varios ensayos amplios en la India, Kenya, Perú, Sudáfrica, Tailandia y otros países en desarrollo que producirán datos adicionales para dar a los gerentes de salud y a los formuladores de políticas en los

países en desarrollo bases en cuanto al desempeño que podrá tener la crioterapia en sus entornos. La eficacia, seguridad y aceptabilidad pueden verse influidas por la habilidad, la familiaridad y el dominio que tenga el personal sanitario respecto al procedimiento. Si este personal en los países en desarrollo recibe capacitación apropiada, la crioterapia podrá tener tasas de curación equivalentes a las registradas en los estudios de esta revisión, y las mujeres experimentarán pocas complicaciones y tendrán dificultades mínimas con los efectos colaterales.

Recomendaciones

- La crioterapia es un procedimiento ambulatorio relativamente sencillo que es fácil de aprender y no requiere electricidad para efectuarse. Esta facilidad de uso, sumada a su alta eficacia, seguridad y aceptabilidad, hace de la crioterapia una tecnología de tratamiento factible apropiada en entornos de escasos recursos.
- El personal sanitario debe informar a las mujeres claramente acerca de la seguridad relativa de la crioterapia y acerca de cuándo regresar para recibir atención médica adicional si se presentan síntomas como fiebre o dolor intenso, con o sin flujo maloliente.
- La orientación antes del tratamiento puede ayudar a aliviar la ansiedad en cuanto a dolor y malestar durante y después del tratamiento, y prepara a las mujeres para los efectos colaterales previstos.
- El personal sanitario debe dar consejos que aborden los interrogantes de las mujeres respecto a las secuelas a largo plazo asociadas con la crioterapia y disipar los temores acerca del daño de la fecundidad o problemas obstétricos.
- Se requieren más investigaciones para responder a las preguntas relativas a la eficacia de una sola congelación comparada con una congelación doble. Los protocolos actuales de tratamiento usan una congelación doble y los programas deben seguir haciéndolo así.
- Se requieren más investigaciones para determinar la interacción entre la crioterapia y la transmisión y la aparición de la infección por el VIH.
- Se requieren más investigaciones para evaluar las ideas que tienen las mujeres acerca del procedimiento y sus experiencias con los efectos colaterales.

I. Resumen

Se ha notificado que la crioterapia, que emplea temperaturas sumamente bajas para congelar y destruir el tejido anormal, se usó por primera vez para destruir la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en 1967 (Crisp, 1967). La crioterapia fue objeto de mayor acogida por ser una opción terapéutica de bajo costo y fácil de realizar en muchos países en los años setenta y ochenta, aunque su uso ha disminuido en cierta medida por la introducción de tecnologías más nuevas como el procedimiento de escisión electroquirúrgica por asa (LEEP) y la ablación con láser. Sin embargo, la crioterapia, comparada con el LEEP y el tratamiento con láser, tiene varias ventajas que la convierten en una opción terapéutica aceptable y apropiada, en particular en entornos de escasos recursos. La crioterapia es un procedimiento relativamente sencillo, fácil de aprender, de bajo costo en comparación con métodos como la biopsia de cono y la histerectomía, y no requiere electricidad; todas estas pueden ser consideraciones importantes en regiones de recursos escasos, donde el personal, los suministros y la infraestructura suelen estar gravemente limitados. Además, estudios y pruebas anecdóticas han demostrado sistemáticamente una eficacia satisfactoria con pocas complicaciones o efectos colaterales graves.

En años recientes, ha aumentado la concientización mundial acerca de la repercusión del cáncer cervicouterino en la salud y la esperanza de vida de la mujer en los países en desarrollo; cada año las mujeres de esos países representan el 80% de los casos de cáncer cervicouterino y aproximadamente 200.000 muertes en todo el mundo (Ferlay et al., 2001). La labor de prevención en los países menos desarrollados se está centrando en la ejecución de programas de tamizaje para detectar la NIC, y los programas están buscando métodos eficaces de tratamiento de bajo costo, apropiados para uso en entornos de recursos escasos. Los proveedores y planificadores de programas necesitan información exacta, basada en pruebas científicas, sobre la eficacia, los riesgos y los efectos colaterales previstos a partir de los tratamientos. Las tasas de curación adecuadas y las complicaciones mínimas son cruciales en los países donde el seguimiento de las pacientes puede ser difícil.

Para satisfacer la demanda de una exposición clara y completa de estos temas en relación con la crioterapia, la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP) ha realizado una revisión bibliográfica sistemática en cuanto a la eficacia (tasas de curación), seguridad (complicaciones) y aceptabilidad (efectos colaterales) de la crioterapia como tratamiento de lesiones precancerosas del cuello uterino. La meta de la revisión es proporcionar una síntesis comprensible de los datos publicados, en los cuales los formuladores de políticas, profesionales de salud pública y médicos, así como grupos de promoción de la causa de la mujer, que trabajan en entornos de escasos recursos, pueden basar sus recomendaciones y decisiones.

II. Metodología

A. Fuentes de los datos

Se hallaron estudios que analizan la crioterapia para el tratamiento de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) o de lesiones precancerosas del cuello uterino, publicados entre 1955 y junio de 2001, buscando en la base de datos MEDLINE de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, examinando las listas de referencia de los artículos recuperados y contactando a los investigadores de ese campo.

Se usó el software OVID versión 4.1.0 de búsqueda y recuperación para tener acceso a MEDLINE. Inicialmente, la búsqueda halló todos los estudios que tenían por lo menos uno de los siguientes títulos de temas de medicina (MeSH, por sus siglas en inglés) (tanto ampliados como limitados a un tema principal de MeSH): displasia cervicouterina [cervix dysplasia], neoplasia intraepitelial cervicouterina [cervical intraepithelial neoplasia], neoplasias cervicouterinas [cervix neoplasms], cuello uterino [cervix uteri] y cervicitis [cervicitis].

La búsqueda se redujo a las publicaciones que también incluían las palabras clave “crioterapia” y “criocirugía” en el título, el resumen, la palabra de número de registro o el título de tema de MeSH. Los autores también buscaron mediante las listas de referencia de los artículos recuperados y contactaron a otros investigadores de ese campo.

B. Criterios de selección inicial

En la figura A (página 12) se ilustra el proceso de selección de artículos. Los autores examinaron los títulos, los resúmenes y, cuando fue necesario, el texto de los artículos hallados. Los que satisficieron los siguientes tres criterios se examinaron más detalladamente:

- Artículos que presentaban datos sobre la eficacia, seguridad o aceptabilidad.
- Artículos que informaban acerca de la crioterapia utilizada para tratar la NIC o la infección cervicouterina por el VPH.
- Artículos escritos en inglés o español.

Los autores examinaron estos artículos y resumieron los datos sobre las siguientes características del estudio: diseño, tamaño de la muestra, población de muestra, duración del período de seguimiento, porcentaje de pacientes perdidas durante el período de seguimiento, técnica usada para diagnosticar la lesión inicial, el éxito y el fracaso después del tratamiento, y descripción de la técnica de crioterapia (punta de sonda, refrigerante, tiempo de congelación, extensión de la bola de hielo).

C. Criterios de selección final

En el análisis de la eficacia de la crioterapia, los autores incluyeron ensayos controlados aleatorizados y estudios de observación y seguimiento que habían empleado métodos clínicamente aceptables para determinar cuándo estaba indicado el tratamiento, protocolos de seguimiento clínicamente aceptables para determinar su éxito o fracaso, y que tenían tasas bajas de pérdida de pacientes

en el seguimiento. Los autores determinaron necesario establecer criterios de selección diferentes para artículos que evaluaban la eficacia del tratamiento, comparados con otros que proporcionaban datos sobre la seguridad y la aceptabilidad del tratamiento. A continuación aparece una lista de los criterios de selección especiales para artículos que evaluaban la eficacia del tratamiento, seguida de una exposición de los criterios relativos a artículos sobre la seguridad y los efectos colaterales del tratamiento. Los artículos aptos podían satisfacer criterios de selección y ser incluidos para análisis en más de una sección.

1. Criterios para la inclusión de artículos sobre la eficacia

La inclusión de los artículos se limitaba a informes sobre estudios que proporcionaban información acerca de la eficacia del tratamiento y satisfacían los siguientes criterios:

- El artículo describía claramente la cohorte de mujeres que habían sido objeto de seguimiento y proporcionaba información sobre el resultado (éxito, fracaso y pérdida de las pacientes en el seguimiento) de todos los sujetos. Si la interrupción del seguimiento no se mencionaba explícitamente, se daba la información que permitía su cálculo.
- La indicación del tratamiento se determinaba mediante estudio citológico persistentemente anormal (dos resultados positivos consecutivos), colposcopia o diagnóstico de NIC establecido por examen histológico.
- El protocolo de seguimiento utilizado para determinar el fracaso del tratamiento consistía en estudio citológico persistentemente anormal (dos resultados anormales consecutivos), colposcopia o diagnóstico de NIC establecido por examen histológico.
- El protocolo de seguimiento utilizado para determinar la curación lograda con el tratamiento consistía en por lo menos dos resultados negativos consecutivos de estudio citológico, o colposcopia normal, con o sin estudio histológico normal.
- Los resultados eran claros y estaban adecuadamente presentados: las tasas de curación y el porcentaje de pacientes con seguimiento interrumpido se notificaban por separado en relación a cada grupo de tratamiento.
- El artículo notificaba la duración del seguimiento (intervalo, media o recorrido).
- La proporción de pacientes con seguimiento interrumpido era de 20% o menos.
- El artículo no era simplemente un informe de los fracasos.
- El artículo se había publicado en 1967 o después de este año.

Los estudios de observación y seguimiento de un grupo de mujeres que acudían o habían sido remitidas a consultorios de ginecología o de colposcopia por haber tenido resultados anormales de la prueba de Papanicolaou fueron más comunes que los ensayos controlados aleatorizados. La asignación aleatoria a grupos de tratamiento aumenta la probabilidad de que esos grupos sean iguales en cuanto a factores de selección que podrían influir en el resultado del estudio. Este informe se refiere a las pruebas de ensayos aleatorizados antes de analizar las pruebas de estudios de seguimiento.

2. Criterios para la inclusión de artículos sobre la seguridad y aceptabilidad

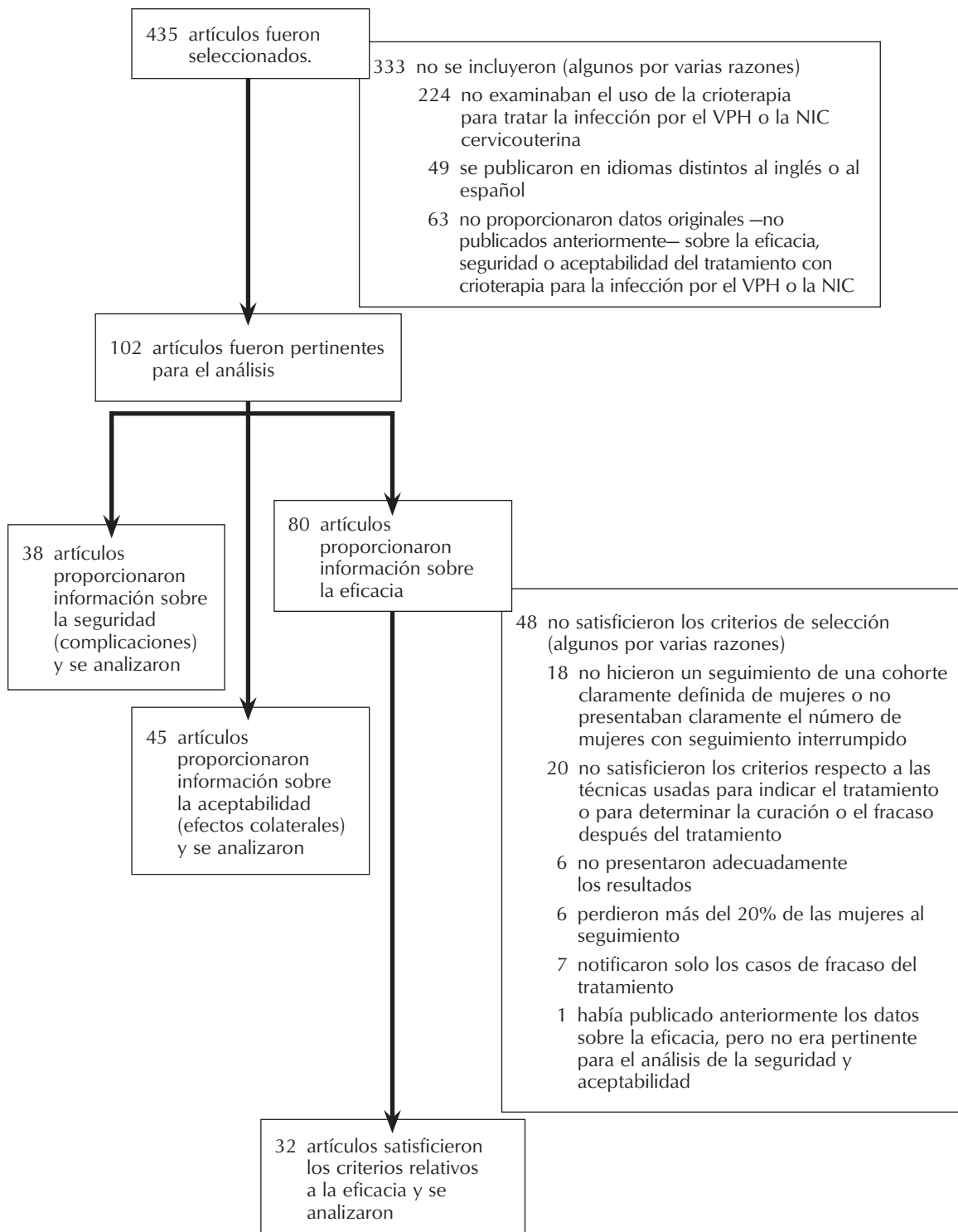
Dado que las complicaciones parecían ser relativamente raras y pocos artículos notificaron complicaciones o efectos colaterales como resultado principal del estudio, y dado que los autores deseaban captar todos los datos de seguridad pertinentes, los criterios de selección relativos a los artículos sobre la seguridad y aceptabilidad fueron menos estrictos que respecto a la eficacia. Se incluyeron en el análisis los ensayos controlados aleatorizados y los estudios de observación y seguimiento pertinentes que notificaron una complicación o describían una experiencia con efectos colaterales.

Los artículos sobre complicaciones y efectos colaterales se estratificaron basándose en si se había realizado seguimiento de las pacientes de manera activa o pasiva. Para los efectos de esta revisión, **el seguimiento activo** se definió como una decisión *a priori* para realizar el seguimiento de las mujeres que habían recibido tratamiento, mediante una serie predefinida de preguntas (efectuadas mediante visitas a las mujeres en su hogar, entrevistas por teléfono o visitas de control en la unidad de salud). Las tasas de complicación de los artículos que notificaban un seguimiento activo se calcularon usando como denominador el número de mujeres que recibieron tratamiento, y se consideraron como la tasa de punto de comparación para las complicaciones experimentadas. El seguimiento pasivo consistió en la recopilación de datos según se iban recibiendo, que dependía del cumplimiento de la paciente o de visitas de retorno no previstas al consultorio o a la sala de urgencias. **El seguimiento pasivo** puede subestimar las tasas y los tipos de complicaciones o efectos colaterales ocurridos. Para esta revisión, los autores asignaron prioridad a los estudios que recopilaban pruebas usando mecanismos de seguimiento activo.

D. Selección de los artículos

La figura A presenta los resultados del proceso de selección. La búsqueda en MEDLINE encontró 414 artículos. Se hallaron otras 21 publicaciones al buscar las listas de referencia y mediante contactos con investigadores del campo, con lo cual se obtuvo un total de 435 artículos. La búsqueda no halló ningún estudio inédito. Basándose en los criterios iniciales, se eligieron 102 artículos pertinentes al tema de la revisión. De estos, se seleccionaron 32 sobre la eficacia. También se incluyeron dos metanálisis y varios estudios adicionales realizados en países menos desarrollados. Las razones principales por las que se excluyeron artículos fueron que estos no presentaban claramente la interrupción del seguimiento o que no se describían adecuadamente los métodos utilizados para indicar el tratamiento y determinar la curación y el fracaso. Los autores incluyeron 38 artículos que describían la detección de complicaciones, de los cuales solo 19 notificaron la aparición real de una complicación. Estos estudios se analizan en la sección relativa a la seguridad. Cuarenta y cinco artículos que describían efectos colaterales se seleccionaron para el análisis de la aceptabilidad. De estos, sólo 13 utilizaron un método de seguimiento activo. La discusión pone de relieve los artículos que utilizaron métodos activos para el seguimiento de las mujeres después del tratamiento.

Figura A. Proceso de selección de artículos



III. Eficacia: tasas de curación

Resumen de la eficacia

- Las tasas de curación después de un tratamiento generalmente se sitúan entre 86 y 95%.
- Las tasas de curación son típicamente inferiores en pacientes que tienen lesiones más graves (NIC 3 o lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto [HSIL]) o lesiones que cubren el 75% o más del cuello uterino.
- La crioterapia, en general, es menos eficaz en las lesiones que se extienden en el conducto endocervical.
- Los estudios revelan una diferencia mínima entre las tasas de curación cuando se usan congelaciones únicas o dobles.
- En general, la crioterapia tiene tasas de curación equivalentes a las de otros tratamientos; no obstante, para tratar la NIC 3 o lesiones que cubren 75% o más del cuello uterino, esta generalmente es menos eficaz que la ablación con láser.
- La mayoría de los fracasos del tratamiento se pueden detectar un año más tarde.

En esta sección se resumen los resultados de los 32 estudios seleccionados que examinan la eficacia, los cuales incluyeron 7 ensayos controlados aleatorizados y 25 estudios de seguimiento. Al final de esta sección, también se presentan los datos sobre otros factores importantes que pueden influir en las tasas de curación, como el tamaño de la lesión, la afección del conducto endocervical, el número de ciclos de congelación-descongelación (congelación única frente a congelación doble), tipo de refrigerante, edad de la paciente y paridad.

A. Descripción de los estudios seleccionados

1. Duración del seguimiento e interrupción del seguimiento

Los cuadros 1 y 2 resumen la información básica de los estudios de eficacia, relativa al tamaño de la muestra, la duración del seguimiento y el porcentaje de las mujeres con seguimiento interrumpido. Aproximadamente, la mitad de los estudios presentaron tasas de curación calculadas bajo uno o varios criterios de valoración particulares (por ejemplo, 12 meses, 24 meses). Los estudios restantes no presentaron tasas de curación bajo un criterio de valoración dado, pero proporcionaron una media o un recorrido del número de meses del seguimiento de las pacientes.

Ocho de 13 estudios que siguieron a las pacientes durante más de 12 meses revelaron que entre el 50 y 80% de los fracasos se detectaron en el primer año; entre el 75 y 95% de los fracasos se detectaron en los dos primeros años. Comparamos las tasas de curación a los 12 meses de seguimiento, cuando se disponía de ellas, para mantener la uniformidad y la claridad en esta

Cuadro 1. Tamaño de la muestra, duración del estudio e interrupción del seguimiento: ensayos aleatorizados que compararon los tratamientos

Estudio	Número de mujeres tratadas		Cálculo del período de curación (en meses) [†]		Número de pacientes con seguimiento interrumpido (%) [‡]	
	Crioterapia	Láser u otras técnicas	Crioterapia	Láser u otras técnicas	Crioterapia	Láser u otras técnicas
Berget et al., 1991	101	103	Media: 50 Recorrido: 12-75	Media: 50 Recorrido: 12-80	2 (2,0)	5 (4,9)
Ferenczy, 1985	155	155	Criterio de valoración: 12	Criterio de valoración: 12	8 (5,2)	8 (5,2)
Guijon et al., 1993	276	160	Recorrido: 12-48	Recorrido: 12-48	0	0
Kwikkel et al., 1985	52	53	Criterio de valoración: 18	Criterio de valoración: 18	2 (3,9)	2 (3,8)
Singh et al., 1988	68	92*	Recorrido: 3-48 [†]	Recorrido: 3-48 [†]	1 (1,5)	2 (2,2)*
Townsend y Richart, 1983	100	100	Recorrido: 12 o más	Recorrido: 12 o más	0	0
Yliskoski et al., 1989	38	54	Media: 14,8 DE: 5,8	Media: 13,8 DE: 5,8	1 (2,4)	1 (1,8)

* Criocoagulación.

† 81% de las mujeres fueron objeto de seguimiento durante 12 meses o más.

Cuadro 2. Tamaño de la muestra, duración del estudio e interrupción del seguimiento: Estudios de observación y seguimiento

Estudio	Número de mujeres tratadas	Cálculo del período de curación (en meses, a menos que se especifique de otro modo) [†]		Número de pacientes con seguimiento interrumpido (%) [‡]
		Crioterapia	Láser u otras técnicas	
Andersen y Huth, 1992	315	Media: 84 Recorrido: 60 o más		54(17,1) a 60 meses
Andersen et al., 1988	197	Criterio de valoración: 12		0 a 12 meses
Benedet et al., 1992	962	Criterio de valoración: 12		56 (5,8) a 12 meses
Benedet et al., 1987	1675	Criterio de valoración: 12 y 60		81 (4,8) a 12 meses 118 (14,0) a 60 meses

	Número de mujeres tratadas	Cálculo del período de curación (en meses, a menos que se especifique de otro modo)¹	Número de pacientes con seguimiento interrumpido (%)²
Bloch y Davies, 1980	111	Recorrido: 1,5-2	0 a 1,5 hasta 2 meses
Coney et al., 1983	251	Media: 30 Recorrido: 3-130	11 (4,6) a 3 meses
Creasman et al., 1973	75	Recorrido: 1,5-3	0 a 1,5 hasta 3 meses
Draeby-Kristiansen et al., 1991	96	Criterios de valoración: 1, 2, 3, 4, 7 y 10 años	2 (2,1) a 1 año 3 (3,1) a 2 años 4 (4,2) a 4 años 9 (9,4) a 7 años 12 (12,5) a 10 años
Einerth, 1988	117	Criterios de valoración: 2, 4, 8 años	0 hasta 4 años 1 (1,0) a 8 años 0
Fray y Sims, 1982	154	Recorrido: 12 o más*	0
Gondos y Ostergard, 1973	16	Criterio de valoración: 11	0
Hellberg y Nilsson, 1990	104	Media: 124, ED 3,9 Recorrido: 6-240	0
Hemmingsson et al., 1981	181	No se notificó (5+ años)	11 (6,1) a 60 meses
Hemmingsson y Stenson, 1983	105	Recorrido: 3-5 años	0
Javaheri et al., 1981	315	Recorrido: 12-60	43 (13,7)
Kaufman y Irwin, 1978	433	Recorrido: 2-96 [†]	43 (9,9)
Loizzi et al., 1992	153	Recorrido: 12-60	22 (16,8)
Nielsen y Stakemann, 1973	11	Media: 6,5 semanas Recorrido: 4-10 semanas	0
Olatunbosun et al., 1992	73	Criterio de valoración: 12, 24, 36	3 (4,1) a 12 meses 8 (11,0) a 24 meses 12 (16,4) a 36 meses
Rojas et al., 1993	60	Criterio de valoración: 3	0

Cuadro 2 (continuación)

	Número de mujeres tratadas	Cálculo del período de curación (en meses, a menos que se especifique de otro modo) ¹	Número de pacientes con seguimiento interrumpido (%) ²
Schantz y Thormann, 1984	142	Media: 27 Recorrido: 24-42	0
Sedlis et al., 1981	221	Recorrido: 60 o más	43 (19,5)
Tangtrakul et al., 1983	35	Recorrido: 12-24	5 (14,3)
Tredway et al., 1972	118	Media: 6	0
Walton et al., 1980	152	Media: 23,5 Recorrido: 2-110	14 (9,2)
TOTAL	6072	6,5 semanas-124 meses (6 semanas-20 años)	388-425 (0,0-19,5)

* 36% de las mujeres fueron objeto de seguimiento durante 12 meses; 44%, 13-18 meses; 20%, 19+ meses

† 28% de las mujeres fueron objeto de seguimiento durante 2-6 meses; 16%, 7-12 meses; 20%, 13-24 meses; 22%, 25-48 meses; 14%, 48 mesesstudy duration.

1 Los números de la columna "Número de pacientes con seguimiento interrumpido" corresponden al momento en que se calcularon las tasas de curación; en algunos casos, abarcan toda la duración del estudio.

2 La columna de "Cálculo del período de curación" corresponde a los criterios de valoración en los que los autores calcularon las tasas de curación. Cuando no se daba un criterio de valoración particular, se presentaron la media, la desviación estándar o el r recorrido de seguimiento.

revisión. Dado que los estudios eran diferentes en cuanto a los criterios de valoración (“puntos terminales”) que se habían seleccionado, hay cierta variación en el momento en que los estudios calcularon las tasas de curación; las registradas en períodos más cortos o más largos se indican en los cuadros y el texto.

Los siete ensayos aleatorizados notificaron entre 0 y 5% de pacientes con seguimiento interrumpido. Los 25 estudios de seguimiento, algunos de los cuales estudiaron la interrupción del seguimiento durante un período de 5 a 10 años, tendían a tener tasas superiores de interrupción del seguimiento que variaron entre 0 y 19,5% (cuadro 1).

2. Indicación para el tratamiento y protocolos de seguimiento

La mayoría de los estudios de esta revisión usaron las normas de diagnóstico más altas para indicar el tratamiento y determinar la curación y el fracaso. La mayoría de los estudios determinaron visualmente (usando colposcopia) o histológicamente si la lesión había afectado al conducto endocervical; sin embargo, ocho estudios no informaron si se había evaluado dicha afección. Todos, salvo tres, utilizaron estudio histológico para comprobar el fracaso del tratamiento; los tres que no notificaron haber usado estudio histológico (Draeby-Kristiansen et al., 1991; Javaheri et al., 1981; Kwikkel et al., 1985) se basaron en dos estudios citológicos anormales consecutivos o un estudio citológico anormal combinado con colposcopia para determinar el fracaso del tratamiento. Por lo general, el seguimiento de las pacientes se hizo con estudio citológico convencional o colposcopia tres meses después del tratamiento, y luego a intervalos de tres a seis meses. El estudio histológico se utilizó generalmente cuando estaba indicado por un estudio citológico anormal o el examen colposcópico. La mayoría de los estudios continuaron el seguimiento de las mujeres mediante por lo menos cuatro o cinco exámenes después del tratamiento. Cuatro estudios (Bloch y Davies, 1980; Creasman et al., 1973; Nielsen y Stakemann, 1973; Rojas et al., 1993) realizaron histerectomía o conización en el transcurso de los tres meses posteriores al tratamiento. Unos cuantos estudios también realizaron sistemáticamente legrado endocervical en las mujeres como parte del examen de seguimiento después del tratamiento.

3. Tipo de refrigerante

De los 28 estudios que proporcionaron información sobre el tipo de refrigerante usado para el procedimiento de crioterapia, 18 utilizaron óxido nitroso, 2 (Sedlis et al., 1981; Bloch y Davies, 1980) dióxido de carbono, 3 dióxido de carbono o un refrigerante diferente como freón, nitrógeno líquido u otro refrigerante y 5 freón, nitrógeno líquido u otros refrigerantes.

B. Tasas de curación por grado de NIC

Terminología común de estudio citológico usada para clasificar las lesiones precancerosas cervicouterinas

Existen dos sistemas de clasificación formal usados para la identificación citológica de las afecciones precancerosas cervicouterinas. En el sistema de neoplasia intraepitelial cervicouterina (NIC), la displasia cervicouterina leve se denomina NIC 1, la displasia moderada NIC 2 y la displasia grave NIC 3. El carcinoma *in situ* (CIS) generalmente se incluye en la categoría de NIC 3; los estudios iniciales a menudo clasificaban el CIS por separado. El Sistema de Clasificación de Bethesda incluye células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASCUS); las lesiones intraepiteliales escamosas de grado bajo (LSIL), que incluyen la NIC 1; y las lesiones intraepiteliales escamosas de grado alto (HSIL), que incluyen la NIC 2 y la NIC 3 (Herdman y Sherris, 2000).

1. Ensayos controlados aleatorizados

El cuadro 3 presenta las tasas de curación 12 meses después de un tratamiento con crioterapia o el recorrido de tiempo más cercano. Para calcular una medida estadística de síntesis, el número de mujeres curadas y el número de mujeres tratadas de todos los estudios se combinaron para determinar el numerador y el denominador del promedio general.³ Aunque las estadísticas resumidas ayudan a simplificar y resumir los datos, los lectores deben ser conscientes de que los estudios pueden ser considerablemente heterogéneos y, por consiguiente, el recorrido de resultados de los estudios seleccionados puede ser más informativo que la medida estadística de síntesis.

Los resultados de los siete ensayos controlados aleatorizados (ECA) indican que las tasas de curación después de una aplicación de crioterapia son de aproximadamente 90%. Las tasas de curación disminuyen en general con grados mayores de NIC. Los ECA ofrecen comparaciones entre la crioterapia y la ablación con láser. La eficacia de la crioterapia parece equivalente al tratamiento con ablación con láser, excepto cuando se tratan las lesiones más graves.

Según se comprobó, las tasas de curación de la crioterapia por grado de NIC fueron relativamente uniformes en los siete ECA, y oscilaron entre 86,0 y 94,6% respecto a todos los grados, entre 90,9 y 100,0% respecto a las lesiones NIC de grado 1, entre 75,0 y 95,9% respecto a las lesiones NIC de grado 2 y entre 71,0 y 91,7% respecto a las lesiones NIC de grado 3.

³ Se usó la aproximación normal a la distribución binomial para calcular las desviaciones estándar y los intervalos de confianza de 95%. Esto supone que los datos están normalmente distribuidos, pero puede que esto no sea así. Además, las técnicas usadas en un metanálisis incluyen una prueba estadística respecto a la homogeneidad y luego una ponderación de los datos de los estudios homogéneos según sus variantes. Como no se adoptaron estas medidas, el lector debe tener cuidado al sacar conclusiones basadas en este tipo de medida estadística de síntesis.

En cuanto a la NIC 1, la medida estadística de síntesis de las tasas de curación fue de $87,5\% \pm 5,1$ respecto a la crioterapia y $84,7\% \pm 5,9$ respecto al tratamiento mediante ablación con láser. En cuanto a la NIC 2, la medida estadística de síntesis fue de $87,9 \pm 4,5$ respecto a la crioterapia y $87,9 \pm 4,8$ respecto a la ablación con láser. En cuanto a la NIC 3, la medida estadística de síntesis fue de $84,1 \pm 6,1$ respecto a la crioterapia y $88,6 \pm 5,6$ respecto a la ablación con láser. El tratamiento mediante ablación con láser parece tener tasas de curación levemente mejores en las lesiones graves.

Las excepciones a las tasas de curación fueron dos artículos por Singh et al. (1988) e Yliskoski et al. (1989). En Singh et al., la tasa de curación después de la crioterapia fue de 79,1% en todas las lesiones; 86,7% en las lesiones NIC 1; 64,7% en las lesiones NIC 2 y 80,0% en las lesiones NIC 3. En Yliskoski et al., la tasa de curación después de la crioterapia fue de 56,8% en todas las lesiones; 53,6% en la NIC 1 y 66,7% en la NIC 2. El número reducido de mujeres tratadas en estos dos ensayos —el estudio de Yliskoski et al. tuvo un tamaño de muestra total para tratamiento con crioterapia de 37 mujeres— puede haber tenido algo que ver con estos resultados. No obstante, puede que existan otros factores, ya que varios ensayos aleatorizados con tamaños de muestra muy reducidos obtuvieron resultados más favorables. Uno de dichos factores puede ser el uso de una definición muy estricta de curación en el estudio: cualquier indicio de infección por el VPH en la prueba de Papanicolaou, la colposcopia o la biopsia en sacabocados después del tratamiento de la lesión constituía un fracaso de tratamiento.

2. Estudios de observación y seguimiento

De los 25 estudios de seguimiento seleccionados para esta revisión, 9 presentaron tasas de curación en un momento determinado (cuadro 4). Todos salvo dos de estos 9 estudios presentaron resultados a los 12 meses de seguimiento.⁴ Se notificó que las tasas generales de curación se situaron entre el 71,7% y 95,2%. Como se vio respecto a los ensayos aleatorizados, los datos de los estudios de seguimiento indican que la eficacia de la crioterapia disminuye con el aumento del grado de la NIC.

Dieciséis de los veinticinco estudios de seguimiento no presentaron las tasas de curación, particularmente según el criterio de valoración, sino que notificaron las tasas de curación que se calcularon durante un recorrido de meses de seguimiento (cuadro 5). Doce de los dieciséis estudios notificaron que habían hecho un seguimiento de las mujeres durante un recorrido que incluía 12 meses. En estos estudios, las tasas de curación parecen compatibles con las de otros estudios incluidos en esta revisión. Tres estudios de seguimiento (Creasman et al., 1973; Bloch y Davies, 1980; Nielsen y Stakemann, 1973), hicieron un seguimiento de las mujeres durante tres meses o menos y notificaron tasas de curación sumamente variables.

Dado que los estudios variaron en cuanto a los métodos usados para llevar a cabo la evaluación de seguimiento, se observó cierta variación de la definición de curación y fracaso, y ello puede explicar la variación de las tasas de curación. En cuatro de los estudios de seguimiento (Nielsen y Stakemann,

⁴ Gondos y Ostergard (1973) presentaron resultados acerca de 16 mujeres a los 11 meses de seguimiento, y la tasa general de curación fue de 93,8%. Este resultado parece equivalente al de los estudios con 12 meses de seguimiento. Rojas et al. (1993) notificaron resultados acerca de 60 mujeres con NIC 3 que se sometieron a conización 3 meses después de la crioterapia. La tasa de curación general fue 71,7%.

Cuadro 3. Tasas de curación iniciales: ensayos aleatorizados que compararon los tratamientos

Estudio	Meses de seguimiento cuando se calculó la tasa de curación	Tasas de curación de la crioterapia por grado de NIC (%)			Tasas de curación de otras técnicas por grado de NIC (%)					
		Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Técnica	Todas	NC 1	NIC 2	NIC 3
Ferenczy, 1985	12	91,2 n=147	97,0 n=67	95,9 n=49	71,0* n=31	Láser	95,9 n=147	97,0 n=67	95,9 n=49	93,6* n=31
Kwikkel et al., 1985	18	86,0 n=50	100,0 n=14	75,0 n=24	91,7 n=12	Láser	70,6 n=51	60,0 n=15	70,0 n=20	81,3 n=16
Berget et al., 1991	Media: 50 Recorrido: 12-80	90,0 n=99	90,9 n=11	90,9 n=66	86,4 n=22	Láser	87,8 n=98	88,9 n=9	86,4 n=66	91,3 n=23
Guijon et al., 1993	12-48	94,6 n=276	No se notificó	No se notificó	No se notificó	Láser	91,9 n=160	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Singh et al., 1988	3-48	79,1 n=67	86,7 n=30	64,7 n=17	80,0 n=20	Criocoagulación	84,4 n=90	88,4 n=43	84,2 n=19	78,6 n=28
Townsend y Richart, 1983	12+	93,0 n=100	100,0 n=10	94,6 n=37	90,6 n=53	Láser	89,0 n=100	90,0 n=10	91,9 n=37	86,8 n=53
Yliskoski et al., 1989	Media: 14-15	56,8 n=37	53,6 n=28	66,7 n=6		Láser	71,7 n=53	72,1 n=43	77,8 n=9	
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total†		89,5 (87,3-91,7) n=776	87,5 (82,4-92,6) n=160	87,9 (83,4-92,4) n=199	84,1 (78,0-90,2) n=138	Láser	88,2 (85,6-90,8) n=609	84,7 (78,8-90,6) n=144	87,9 (83,1-92,7) n=181	88,6 (83,0-94,2) n=123

* Las pacientes que tenían NIC 3 respondieron relativamente mejor al tratamiento con láser que con crioterapia, pero esta observación tuvo como factor de confusión el tamaño de la lesión (15% de las lesiones NIC 1-2 y 84% de las lesiones NIC 3 midieron más de 30 mm).

† Véase la página 17, donde se explica cómo se calcularon la medida estadística de síntesis y los IC de 95%.

Cuadro 4. Tasas de curación iniciales: estudios de observación y seguimiento que calculan la tasa de curación bajo un criterio de valoración particular en el tiempo

Estudio	Punto en el tiempo en el que se calculó (mes)	Tasas de curación por grado de lesión (%)				
		Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS
Rojas et al., 1993	3	71,7 n=60			71,7 n=60	
Gondos y Ostergard, 1973	11	93,8 n=16			88,9 n=9	100,0 n=7
Andersen et al., 1988	12	86,8 n=197		92,7 n=123	77,0 n=74	
Benedet et al., 1992	12	88,4 n=906	92,9 n=156	88,0 n=275	88,8 n=303	84,3 n=172
Benedet et al., 1987	12	95,2 n=1594	95,1 n=143	95,7 n=448	94,5 n=529	92,4 n=474
	60	89,4 n=725	88,2 n=51	89,8 n=177	91,0 n=211	88,1 n=286
Draeby-Kristiansen et al., 1991	12	93,6 n=94			93,6* n=94	
	24	93,6 n=93			93,6 n=93	
	36	92,4 n=92			92,4 n=92	
	48	92,2 n=90			92,2 n=90	
	84	90,8 n=87			90,8 n=87	
	120	90,5 n=84			90,5 n=84	
Einert, 1988	12	93,2 n=117	100,0 n=38	95,0 n=20	88,1 n=59	
	24	93,2 n=117	100,0 n=38	95,0 n=20	88,1 n=59	
	48	92,2 n=116	No se notificó	No se notificó	No se notificó	No se notificó
	96	90,1 n=101	No se notificó	No se notificó	No se notificó	No se notificó

Cuadro 4 (continuación)

Estudio	Punto en el tiempo en el que se calculó (mes)	Tasas de curación por grado de lesión (%)				
		Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS
Javaheri et al., 1981	12	92,3 n=272†	95,9 n=73	93,3 n=149	83,8 n=37	84,6 n=13
Olatunbosun et al., 1992	12	88,6 n=70	83,3 n=12	96,9 n=32	80,8 n=26	
	24	84,6 n=65	No se notificó	No se notificó	No se notificó	
	36	82,0 n=61	No se notificó	No se notificó	No se notificó	
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total a los 12 meses		91,9 (91,0-92,8) n=3326	94,5 (92,3-96,7) n=422	93,0 (91,5-94,5) n=1047	89,4 (87,6-91,2) n=1050	90,2 (87,9-92,5) n=666

* Las partes sombreadas indican casos en los que no había datos para cada columna. Los autores originales proporcionaron datos que combinaban varias categorías; el sombreado indica categorías cubiertas por datos combinados.

† Se supone que las 43 pacientes con seguimiento interrumpido se perdieron en el transcurso de 12 meses.

Cuadro 5. Tasas de curación iniciales: estudios de observación y seguimiento que calculan la tasa de curación durante un recorrido de tiempo

Estudio	Media o recorrido de tiempo cuando se calculó	Tasas de curación por grado de lesión (%)				
		Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS
Nielsen y Stakemann, 1973	Recorrido: 4-10 semanas	18,2 n=11				18,2 n=11
Bloch y Davies, 1980	Recorrido: 6-8 semanas	2,7† n=111			0,0† n=42	4,4† n=69
Creasman et al., 1973	Recorrido: 6 semanas-3 meses	74,7 n=75				74,7* n=75
Tredway et al., 1972	Media: 6 meses	81,4 n=118	86,7 n=30	92,3 n=39		69,4* n=49

Estudio	Media o recorrido de tiempo cuando se calculó	Tasas de curación por grado de lesión (%)				
		Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS
Kaufman e Irwin, 1978	Recorrido: 2-96 meses n=390	87,4	No se notificó	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Fray y Sims, 1982	Recorrido: 12+ meses n=154	78,6	87,5* n=112	54,8 n=42		
Tangtrakul et al., 1983	Recorrido: 12-24 meses n=30	83,3	88,9 n=9	85,7 n=7	83,3 n=12	50,0 n=2
Loizzi et al., 1992	Recorrido: 12-60 meses n=131	90,1	No se notificó	No se notificó	No se notificó	
Walton et al., 1980	Media: 23,5 meses Recorrido: 2-110 meses n=138	92,0		96,8 n=62	87,8 n=76	
Schantz y Thormann, 1984	Media: 27 Recorrido: 24-42 meses n=142	89,4	96,6 n=58	84,5 n=84		
Coney et al., 1983	Media: 30 Recorrido: 3-130 meses n=240	89,2	89,2 n=240			
Hemmingsson y Stenson, 1983	Recorrido: 36-60 meses n=105	87,6		90,7* n=43		85,5 n=62
Hemmingsson et al., 1981	Recorrido: 60+ meses n=170	83,5		90,0* n=40		81,5 n=130
Sedlis et al., 1981	Recorrido: 60+ meses n=178	89,9		89,9* n=178		
Andersen y Husth, 1992	Media: 84 meses Recorrido: 60+ meses n=261	83,5	94,4 n=18	87,5 n=152	74,7† n=91	
Hellberg y Nilsson, 1990	Media: 124 meses Recorrido: 6-240 meses n=104	86,5	No se notificó n=2	No se notificó n=15	No se notificó n=87	
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y el total		82,8 (81,4-84,2) n=2690	91,4 (88,7-94,1) n=428	90,3 (87,7-92,9) n=493	67,2 (62,4-72,0) n=360	61,3 (55,7-66,9) n=287

* Las partes sombreadas indican los casos en los que no había datos para cada columna. Los autores originales proporcionaron datos que combinaban varias categorías; el sombreado indica categorías cubiertas por datos combinados.

† Este cuadro no incluye el 24% de las pacientes que tenían NIC 3 que mejoraron a NIC 1 y el 30% de las pacientes que tenían CIS y que mejoraron a NIC 1 o NIC 2

‡ Nivel inferior al NIC 1 o al NIC 2 estadísticamente significativo.

1973; Bloch y Davies, 1980; Creasman et al., 1973; y Rojas et al., 1993), las tasas de curación se evaluaron con estudio histológico de una muestra cervicouterina obtenida mediante conización o histerectomía en los tres meses siguientes al tratamiento con crioterapia.

- Nielsen y Stakemann notificaron una tasa general de curación de 18,2% en 11 mujeres con CIS que fueron tratadas con crioterapia y evaluadas entre 4 y 10 semanas después.
- En el estudio de Bloch y Davies de 1980, a 111 mujeres, todas las cuales tenían NIC 3 o CIS, se les tomó una muestra histológica entre 6 y 8 semanas después. Se observó mejora en el 29%, pero solo 2,7% no presentaron ninguna enfermedad residual.
- El estudio de Creasman et al. de 75 mujeres que tenían NIC 3/CIS notificó una tasa general de curación de 74,7%; estas fueron evaluadas entre 6 semanas y 3 meses después del tratamiento.
- En Rojas et al., lograron una tasa de curación de 71,7%, a los 3 meses, 60 mujeres tratadas con crioterapia para la NIC 3.

No está muy claro lo que esto significa en cuanto a la validez de estos estudios y su comparabilidad con otros que evaluaron la curación un año más tarde, puesto que la capacidad de evaluar la curación con exactitud bien puede depender de la fisiología del cuello uterino en proceso de curación.

C. Características del estudio que influyen en la eficacia de la crioterapia

La bibliografía indica que muchos factores aparte del grado de la lesión pueden influir en la eficacia de la crioterapia. Se ha señalado que las lesiones más grandes y las que se extienden en el conducto endocervical son más difíciles de tratar con éxito mediante la crioterapia. De igual manera, algunos estudios han examinado las variaciones de las técnicas de tratamiento que se cree producen tasas de curación mayores. Las características de las pacientes como la edad o la paridad pueden hacer que una mujer sea mejor candidata para que la crioterapia tenga éxito.

En términos generales, pocos estudios incluidos en esta revisión se proponen examinar todo lo que puede influir en el tratamiento. Como resultado de ello, es difícil determinar si las características de la lesión o de la paciente se asocian independientemente con las tasas de curación. En la siguiente sección, se resume la información acerca de estas variables de los estudios pertinentes.

1. Características de la lesión

Tamaño de la lesión

Aunque se observaron sistemáticamente diferencias de las tasas de curación por grado de la lesión, algunos investigadores han argumentado que el éxito del tratamiento se relaciona más directamente con el tamaño que con el grado de la lesión. Tres ensayos aleatorizados incluidos en esta revisión analizaron el efecto del tamaño de la lesión en las tasas de curación y notificaron tasas inferiores en las lesiones más amplias (cuadro 6). Los ensayos realizados por Townsend y Richart (1983) y Kwikkel et al. (1985) clasificaron las lesiones en tres tamaños: lesiones que cubrían menos del 25% de la superficie del ectocérvix, lesiones que cubrían entre 25 y 75%, y lesiones que cubrían más del 75% del ectocérvix. El tamaño de la lesión se determinó con colposcopia antes del tratamiento

Cuadro 6. Tasas de curación iniciales por tamaño de la lesión: ensayos aleatorizados con tratamientos comparados

Estudio	Crioterapia		Otras técnicas					
	La lesión cubre < 25% de la superficie del ectocérvix	La lesión cubre 25-75% de la superficie del ectocérvix	La lesión cubre < 25% de la superficie del ectocérvix	La lesión cubre > 75% de la superficie del ectocérvix	Técnica	La lesión cubre < 25% de la superficie del ectocérvix	La lesión cubre 25-75% de la superficie del ectocérvix	La lesión cubre > 75% de la superficie del ectocérvix
Ferenczy, 1985	95,0* n=121	Ninguna n=26	95,9* n=121	61,5† n=26	Láser	Ninguna	92,3† n=26	
Kwikkel et al., 1985	96,8§ n=31	75,0 n=16	93,1§ n=29	33,3 n=3	Láser	58,3 n=12	20,0 n=10	
Townsend y Richart, 1983	95,1 n=41	92,9 n=42	91,5 n=47	11,8 n=17	Láser	89,7 n=39	78,6 n=14	
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y número total tratado	95,3 (92,3-98,3) n=193	88,0 (79,6-96,4) n=58	94,4 (91,2-97,6) n=197	41,3 (27,1-55,5) n=46		82,3 (71,8-92,8) n=51	74,0 (61,8-86,2) n=50	

* La lesión mide menos de 30 mm.

† La lesión mide más de 30 mm.

‡ Diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de curación de la crioterapia y el tratamiento con láser de lesiones que median más de 30 mm.

§ Diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de curación de lesiones pequeñas frente a otras lesiones (P < 0,01).

(Townsend y Richart) o se determinó retrospectivamente mediante colpofotografías y colpodibujos (Kwikkel et al.). Respecto a estas tres categorías (del tamaño más pequeño de la lesión al más grande), Townsend y Richard notificaron tasas de curación con la crioterapia de 95,1% (41 mujeres), 92,9% (42 mujeres) y 11,8% (17 mujeres). Kwikkel et al. notificaron tasas de curación con la crioterapia (del tamaño más pequeño de la lesión al más grande) de 96,8% (31 mujeres), 75% (16 mujeres) y 33,3% (3 mujeres).

El ensayo realizado por Ferenczy (1985) usó un sistema de clasificación diferente, estratificando a las pacientes antes de la asignación aleatoria del tratamiento en un grupo de 121 mujeres que tenían lesiones pequeñas (menos de 30 mm) y 26 mujeres que tenían lesiones grandes (más de 30 mm). Los resultados de la crioterapia a los 12 meses del tratamiento presentaron una diferencia estadísticamente significativa de las tasas de curación notificadas por tamaño de la lesión. La tasa de curación del grupo con lesiones más pequeñas fue de 95%, comparada con una tasa de curación de 61,5% de las lesiones grandes.

Estos tres estudios permiten comparar la eficacia del tratamiento con crioterapia frente a la ablación con láser para las lesiones grandes y pequeñas. Ferenczy (1985) notificó una tasa de curación después de la ablación con láser de 92,3% respecto a las lesiones grandes, comparada con la tasa de curación de 61,5% lograda con la crioterapia respecto a las lesiones igualmente grandes. Townsend y Richart (1983) notificaron una tasa de curación mediante ablación con láser de 78,6% respecto a las lesiones grandes, comparada con la tasa de curación de 11,8% con crioterapia. En cambio, Kwikkel et al. (1985) observaron que el tratamiento con ablación con láser tenía tasas bajas de curación de las lesiones grandes, aunque los autores notaron que las pacientes que recibieron tratamiento con láser también tendían a presentar lesiones más grandes comparadas con el tamaño de las lesiones de las pacientes que recibieron crioterapia. En este estudio, la tasa de curación relativa a la categoría más pequeña de la lesión (que cubría menos del 25% del ectocérvix) fue de 93,1% (n=29) respecto a la ablación con láser y 96,8% (n=31) respecto a la crioterapia; en las lesiones más grandes (que cubrían entre 25 y 75% del ectocérvix) la tasa de curación fue de 58,3% (n=12) respecto a la ablación con láser y 75,0% (n=16) respecto a la crioterapia; en las lesiones que cubrían 75% o más del ectocérvix la tasa de curación fue de 20,0% (n=10) respecto a la ablación con láser y 33,3% (n=3) respecto a la crioterapia.

En resumen, los datos de estos tres estudios indican que tanto la crioterapia como la ablación con láser son menos eficaces en la curación de las lesiones grandes en comparación con las lesiones más pequeñas. Además, en las lesiones más grandes, las tasas de curación después de la crioterapia son mucho menores que las tasas de curación después de la ablación con láser. Ninguno de los 25 estudios de seguimiento incluidos en esta revisión notificaron las tasas de curación por tamaño diferente de la lesión, aunque Benedet et al. (1992) comentaron la tendencia de la tasa de éxito a disminuir levemente a medida que las lesiones aumentaban de tamaño.

Afección del conducto endocervical

Los médicos han propuesto la hipótesis de que la crioterapia puede ser una opción terapéutica inapropiada para las mujeres con lesiones que se extienden en el conducto endocervical. Esta revisión buscó pruebas relativas a la relación entre la afección del conducto endocervical y el

éxito de la crioterapia (cuadros 7 y 8). No obstante, la mayoría de los estudios seleccionados excluían a las mujeres con lesiones que se extendían en el conducto (visualizadas con colposcopia o determinadas histológicamente mediante legrado endocervical [LEC]). Ocho estudios no proporcionaron ningún dato sobre la afección del conducto endocervical. Dos de los ensayos aleatorizados (Ferenczy, 1985; Kwikkel et al., 1985) permitieron que las mujeres con afección positiva o negativa del conducto endocervical recibieran tratamiento con crioterapia. En el estudio de Ferenczy de 1985, los resultados revelaron que las pacientes que tenían un LEC positivo registraron una tasa de curación inferior con la crioterapia que las que tenían un LEC negativo. Además, las mujeres con un LEC positivo que recibieron ablación con láser registraron tasas de curación mayores comparadas con las pacientes con un LEC positivo que recibieron crioterapia. El estudio realizado por Kwikkel et al. (1985) observó que las pacientes con un LEC positivo registraron tasas de curación mayores que las pacientes con un LEC negativo, pero los autores señalaron que el legrado endocervical positivo con colposcopia normal a menudo indicaba que se habían introducido involuntariamente fragmentos ectocervicales durante el legrado. Dos estudios de seguimiento realizados por Andersen y Husth (1992) y Andersen et al. (1988) informaron que las mujeres con NIC 2 o NIC 3 y resultados de LEC positivo registraban tasas de curación inferiores estadísticamente significativas, comparadas con las de las mujeres con resultados de LEC negativo.

En pocas palabras, las estadísticas resumidas presentadas en los cuadros 7 y 8 indican que cuando las pacientes tienen un LEC negativo, la tasa de curación es similar respecto a la crioterapia y a otras técnicas, pero en las mujeres con un LEC positivo, la tasa de curación es inferior respecto a la crioterapia en comparación con otras técnicas.

2. Técnica de la crioterapia

La diferencia en la forma en que el procedimiento de la crioterapia se llevó a cabo también puede tener algo que ver en las diferencias de las tasas de curación de todos los estudios. Los estudios incluidos en esta revisión no proporcionaron suficientes pruebas para sacar conclusiones válidas en cuanto al efecto que tienen en el resultado del tratamiento características como la duración de la congelación (congelación única frente a congelación doble), el tipo de refrigerante usado y el tipo de sonda. No obstante, la información recopilada se presenta a continuación.

Técnica de congelación única o doble

Según se indica en el cuadro 9, las estadísticas resumidas de la curación de ensayos aleatorizados de congelación única frente a congelación doble fueron de $91,9 \pm 3,4\%$ y $88,3 \pm 2,7\%$. La diferencia de las estadísticas resumidas no es significativa ($p < 0,05$). Además, la diferencia absoluta es relativamente pequeña. Las estadísticas resumidas de los estudios de seguimiento no indicaron significación estadística entre las tasas de curación con congelación única y congelación doble ($88,0 \pm 1,2\%$ frente a $87,3 \pm 1,5\%$) (cuadro 10). Entre los estudios de seguimiento examinados, dos (Rojas et al., 1993; Schantz y Thormann, 1984) aleatorizaron a las mujeres para que recibieran tratamiento con congelación única o congelación doble. Ambos estudios revelaron que la congelación doble producía tasas de curación mayores que la congelación única.

- Rojas et al. trataron a 26 mujeres que tenían NIC 3 mediante una congelación única de tres minutos y a 34 mujeres que tenían NIC 3 mediante una congelación doble de tres minutos cada

Cuadro 7. Tasas de curación iniciales por afección del conducto endocervical: ensayos aleatorizados con tratamientos comparados

Estudio	Crioterapia (%)		Otras técnicas (%)		LEC positivo*	LEC negativo*
	LEC negativo*	LEC positivo*	Técnica	Técnica		
Berget et al., 1991	89,9 n=99	Ninguno	Láser	Láser	Ninguno	88,7 n=97
Ferenczy, 1985	82,2† n=129	50,0‡ n=18	Láser	Láser	88,9‡ n=18	90,7† n=129
Gujjon et al., 1993	94,6† n=276	Ninguno	Láser	Láser	Ninguno	91,9 n=160
Kwikkel et al., 1985	83,9 n=31	89,5 n=19	Láser	Láser	71,4 n=14	70,3 n=37
Singh et al., 1988	79,1 n=67	Ninguno	Criocoagulación	Criocoagulación	Ninguno	84,4 n=90
Townsend y Richart, 1983	86,0 n=100	Ninguno	Láser	Láser	Ninguno	89,0 n=100
Yliskoski et al., 1989	56,8† n=37	Ninguno	Láser	Láser	Ninguno	71,7† n=53
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total número tratado	86,9 (84,5-89,3) n=739	70,3 (55,6-85,0) n=37	Láser	Láser	81,2 (67,7-94,7) n=32	87,3 (84,6-90,0) n=576

* Basado en legrado antes del tratamiento.

† Basado en diagnóstico colposcópico o histológico.

‡ Basado en diagnóstico colposcópico < 5 mm en el conducto endocervical.

Cuadro 8. Tasas de curación iniciales por afección del conducto endocervical: estudios de observación y seguimiento

Estudio	LEC negativo						LEC positivo						Cómo se determinó
	Total	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS	Total	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Total	NIC 1	NIC 2	
Andersen y Husth, 1992	86,3* n=197	92,9 n=14	91,0* n=111	77,8* n=72		75,0* n=64	100,0 n=4	78,0* n=41	63,2* n=19				Legrado
Andersen et al., 1988	89,6* n=135		94,9* n=78	82,5* n=57		80,7* n=62		88,9* n=45	58,8* n=17				Legrado
Benedet et al., 1987	95,2 n=1594	95,1 n=143	95,7 n=448	94,5 n=529	92,4 n=474	Ninguno							Colposcopia
Coney et al., 1983	88,8 n=231	88,8 n=231				100,0 n=9							Colposcopia o legrado
Dræby-Kristiansen et al., 1991	93,6 n=94			93,6† n=94		Ninguno							Colposcopia y legrado
Einerth, 1988	93,2 n=117	100,0 n=38	95,0 n=20	88,1 n=59		Ninguno							Colposcopia†
Gondos y Ostergard, 1973	93,8 n=16			88,9 n=9	100,0 n=7	Ninguno							Colposcopia y legrado
Hellberg y Nilsson, 1990	86,5 n=104	No se notificó n=2	No se notificó n=15	No se notificó n=87		Ninguno							Legrado
Javaheri et al., 1981	92,3 n=272	95,9 n=73	93,3 n=149	83,8 n=37	84,6 n=13	Ninguno							Legrado o colposcopia
Kaufman e Irwin, 1978	94,1 n=238					79,2 n=48							Legrado
Loizzi et al., 1992	90,1 n=131					Ninguno							Colposcopia y legrado
Olatunbosun et al., 1992	88,6 n=70	83,3 n=12	96,9 n=32	80,8 n=26		Ninguno							Legrado
Rojas et al., 1993	91,9 n=37					Ninguno							Legrado
Schantz y Thormann, 1984	89,4 n=142	96,6 n=58	84,5 n=84			Ninguno							No se notificó

Cuadro 8 (continuación)

Estudio	LEC negativo				LEC positivo				Cómo se determinó	
	Total	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS	Total	NIC 1	NIC 2		NIC 3
Sedlis et al., 1981	89,9 n=178	89,9† n=178				Ninguno				Legrado
Tredway et al., 1972	81,4 n=118	86,7 n=30	92,3 n=39	69,4† n=49		Ninguno				Legrado
Walton et al., 1980	92,0 n=138	96,8 n=62	87,8 n=76			Ninguno				Colposcopia o legrado
Medida estadística de síntesis (IC de 95% y total)	92,2 (91,3- 93,1) n=3812	92,5 (90,4- 94,6) n=599	93,8 (92,3- 95,3) n=1023	90,4 (88,4- 92,4) n=865	92,3 (89,9- 94,7) n=494	79,3 (73,4- 85,2) n=183	100,0 n=4	83,7 (75,9- 91,5) n=86	61,1 (45,2- 77,0) n=36	

* Estadísticamente significativo.

† Las partes sombreadas indican casos en los que no había datos para cada columna. Los autores originales proporcionaron datos que combinaban varias categorías; el sombreado indica categorías cubiertas por datos combinados.

‡ Dos de los ocho fracasos fueron LEC positivos mal diagnosticados.

Cuadro 9. Tasas de curación iniciales por congelación única y doble: ensayos aleatorizados con tratamientos comparados

Estudio	Congelación única			Congelación doble			
	Todas	NIC 1	NIC 2	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3
Berget et al., 1991				90,0 n=99	90,9 n=11	90,9 n=66	86,4 n=22
Ferenczy, 1985	91,2 n=147	97,0 n=67	95,9 n=49				
Guijon et al., 1993				94,6 n=276	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Kwikkel et al., 1985				86,0 n=50	100,0 n=14	75,0 n=24	91,7 n=12
Singh et al., 1988				79,1 n=67	86,7 n=30	64,7 n=17	80,0 n=20

Estudio	Congelación única			Congelación doble				
	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3
Townsend y Richart, 1983	93,0 n=100	100,0 n=10	94,6 n=37	90,6 n=53				
Yliskoski et al., 1989					56,8 n=37	53,6 n=28	66,7 n=6	
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total	91,9 (88,5-95,3) n=247	97,4 (93,8-100) n=77	95,3 (90,8-99,8) n=86	83,4 (75,4-91,4) n=84	88,3 (85,6-91,0) n=529	78,3 (69,4-87,2) n=83	82,3 (75,3-89,3) n=113	85,2 (75,7-94,7) n=54

Cuadro 10. Tasas de curación iniciales por congelación única y doble: estudios de observación y seguimiento*

Estudio	Congelación única			Congelación doble					
	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS
Andersen y Husth, 1992					83,5 n=261	94,4 n=18	87,5 n=152	74,7 n=91	
Andersen et al., 1988					86,8 n=197		92,7 n=123	77,0 n=74	
Benedet et al., 1992	88,4 n=906	92,9 n=156	88,0 n=275	88,8 n=303					84,3 n=172
Benedet et al., 1987	95,2 n=1594	95,1 n=143	95,7 n=448	94,5 n=529					92,4 n=474
Bloch y Davies, 1980	2,7 n=111		0,0 [†] n=42						4,4 [†] n=69
Creasman et al., 1973	51,9 n=27				81,3 n=48				
Draeby-Kristiansen et al., 1991					93,6 n=94				
Einerth, 1988					93,2 n=117	100,0 n=38	95,0 n=20	88,1 n=59	
Fray y Sims, 1982					78,6 n=154		87,5 [†] n=112	54,8 n=42	
Hellberg y Nilsson, 1990					86,5 n=104	No se notificó n=2	No se notificó n=15	No se notificó n=87	

Cuadro 10 (continuación)

Estudio	Congelación única					Congelación doble				
	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	CIS
Hemmingsson et al., 1981						83,5 n=170		90,0 [†] n=40		81,5 n=130
Hemmingsson y Stenson, 1983						87,6 n=105		90,7 [†] n=43		85,5 n=62
Javaheri et al., 1981						92,3 n=272	95,9 n=73	93,3 n=149	83,8 n=37	84,6 n=13
Loizzi et al., 1992	90,1 n=131	No se notificó	No se notificó	No se notificó						
Nielsen y Stakemann, 1973	18,2 n=11				18,2 n=11					
Olatunbosun et al., 1992						88,6 n=70	83,3 n=12	96,9 n=32	80,8 n=26	
Rojas et al., 1993	61,5 n=26 [§]			61,5 n=26 [§]		79,4 n=34 [§]			79,4 n=34 [§]	
Schantz y Thormann, 1984	83,6 n=61 [§]	95,7 n=23 [§]	76,3 n=38 [§]			93,8 n=81 [§]	97,1 n=35 [§]	91,3 n=46 [§]		
Sedlis et al., 1981						89,9 n=178	89,9 [†] n=178			
Tangtrakul et al., 1983						83,3 n=30	88,9 n=9	85,7 n=7	83,3 n=12	50,0 n=2
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total	88,0 (86,8-89,2) n=2867	94,1 (91,5-96,7) n=322	92,0 (90,1-93,9) n=761	87,2 (85,0-89,4) n=900	81,0 (78,1-83,9) n=726	87,3 (85,8-88,8) n=1915	95,7 (92,8-98,6) n=185	91,5 (89,1-93,9) n=529	77,1 (72,8-81,4) n=375	82,6 (77,4-87,8) n=207

* Cuando las tasas de curación se calcularon en varios momentos, se utilizó la tasa calculada más cercana a 12 meses. Cuando el estudio usó varios refrigerantes y los resultados correspondían a ambos métodos combinados, los resultados se excluyeron de este estudio.

† El cuadro no incluye al 24% de las pacientes que tenían NIC 3 y mejoraron a NIC 1, ni al 30% de las pacientes que tenían CIS y mejoraron a NIC 1 o NIC 2.

‡ Las partes sombreadas indican casos en los que no había datos para cada columna. Los autores originales proporcionaron datos que combinaban varias categorías; el sombreado indica categorías cubiertas por datos combinados.

§ Las pacientes se asignaron aleatoriamente a la congelación única o doble.

una y una descongelación de tres minutos en una y otra. Tres meses después del tratamiento, cuando se efectuó una conización en todas las mujeres, se notificó que la tasa de curación de la crioterapia con congelación única fue de 61,5% comparada con una curación de 79,4% mediante la congelación doble.

- Schantz y Thormann usaron congelación única de uno a tres minutos para tratar a 23 mujeres con NIC 1 y a 38 mujeres con NIC 2. Usaron una congelación doble de uno a tres minutos cada una separadas por una descongelación de cuatro minutos para tratar a 35 mujeres con NIC 1 y 46 con NIC 2. Después de un promedio de 27 meses de seguimiento, la tasa de curación de la NIC 1 fue de 95,7% y de 97,1% en la congelación única frente a la congelación doble, respectivamente. La tasa de curación de la NIC 2 fue de 76,3% y de 91,3% en la congelación única frente a la congelación doble, respectivamente (véase el cuadro 10).

En la mayoría de los estudios de observación y seguimiento no se aleatorizaron las mujeres para que recibieran congelación única o doble. Con todo, al comparar los estudios de observación y seguimiento que usaron una congelación única con los otros que usaron una congelación doble, no queda claro si hay una diferencia significativa (ni su magnitud) entre los dos métodos; sería beneficioso mancomunar los datos y realizar un metanálisis.

Refrigerante

Pocos estudios incluidos en esta revisión usaron un refrigerante que no fuese el óxido nitroso. Varios estudios utilizaron refrigerantes que no se usan comúnmente en la crioterapia actual, como el freón o el nitrógeno líquido. Como resultado de ello, no pueden compararse las tasas de curación en el número reducido de estudios que usan óxido nitroso, dióxido de carbono, freón o nitrógeno líquido.

3. Características de la población

Ciertas características de la población de pacientes seleccionadas para la crioterapia también pueden influir en la eficacia del tratamiento. Como se señaló anteriormente, no hubo datos suficientes en los estudios seleccionados para determinar si las características de las pacientes, como edad y paridad, influyeron en el resultado del tratamiento. Sin embargo, a continuación se presentan los datos limitados examinados.

Edad

Cuatro estudios presentaron resultados estratificados por grupo de edad. Un ensayo aleatorizado y dos estudios de seguimiento (Kwikkel et al., 1985; Andersen y Husth, 1992; Hemmingsson et al., 1981) compararon las tasas de curación registradas por las mujeres, que se habían dividido en categorías de aproximadamente 30 años de edad y menores o mayores de 30 años de edad. No obstante, es difícil inferir de estos estudios el efecto de la edad en el resultado del tratamiento. Estos estudios notificaron una tendencia hacia tasas de curación algo inferiores en las mujeres mayores de 30 años de edad. En cambio, los resultados de Guijon et al. (1993) indicaron que la terapia tenía menos probabilidades de fracasar en las mujeres mayores, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La media de la edad de las mujeres del estudio de Guijon et al. en las que no dio resultado el tratamiento con crioterapia o ablación con láser combinada fue de 24,1 años (de 17 a 33), mientras que la media de la edad de la cohorte en la que el tratamiento tuvo éxito fue de 25,7 (de 14 a 55) ($p=0,074$).

Cuadro 11. Tasas de curación después del retratamiento de los fracasos: ensayos aleatorizados con tratamientos comparados

Estudio	Tasas de curación de fracasos tratados de nuevo con crioterapia por grado de NIC (%)			Tasas de curación de fracasos tratados de nuevo con láser por grado de NIC (%)					
	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3	Técnica	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3
Berget et al., 1991	75,0 n=4	0,0 n=1	100,0 n=1	100,0 n=2	Láser	62,5 n=8	100,0 n=1	60,0 n=5	50,0 n=2
Singh et al., 1988	66,7 n=12	75,0 n=4	100,0 n=5	0,0 n=3	Criocoagulación	69,2 n=13	60,0 n=5	100,0 n=3	60,0 n=5
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total	68,8 (46,1-91,5) n=16	60,0 (17,1-100) n=5	100,0 n=6	40,0 (0,0-82,9) n=5					

Cuadro 12. Tasas de curación después del tratamiento repetido de los fracasos: estudios de observación y seguimiento

Estudio	Tasas de curación de los fracasos tratados de nuevo con crioterapia por grado de NIC (%)			
	Todas	NIC 1	NIC 2	NIC 3
Andersen y Huth, 1992	100,0 (n=3)	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Coney et al., 1983	89,5 (n=19)	89,5 (n=19)		
Draeby-Kristiansen et al., 1991	66,7 (n=9)		66,7* (n=9)	
Fray y Sims, 1982	85,7 (n=14 [†])	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Hemmingsson et al., 1981	41,7 (n=12)	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Hemmingsson y Stenson, 1983	75,0 (n=4)	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Kaufman e Irwin, 1978	72,7 (n=11)	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Olatunbosun et al., 1992	100,0 (n=4)	100,0 (n=2)	100,0 (n=1)	100,0 (n=1)
Schantz y Thormann, 1984	75,0 (n=8)	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Sedlis et al., 1981	76,9 (n=13 [‡])	No se notificó	No se notificó	No se notificó
Medida estadística de síntesis (IC de 95%) y total	76,3 (67,8-84,8) n=97	90,5 (78,0-100) n=21	72,8* (46,5-99,1) n=11	

* Las partes sombreadas indican casos en los que no había datos para cada columna. Los autores originales proporcionaron datos que combinaban varias categorías; el sombreado indica categorías cubiertas por datos combinados.

† Las dos pacientes en las que no dio resultado el segundo tratamiento se curaron después del tercero.

‡ Una paciente en la que no dio resultado el segundo tratamiento se curó después del tercero.

Paridad y número de gestaciones

Hubo muy pocos datos en los estudios seleccionados para ayudar a determinar si características como la paridad o el número de gestaciones influyen en el éxito de la crioterapia. Guijon et al. (1993) observaron que ni el número de embarazos ($p=0,07$) ni el número de nacidos vivos ($p=0,49$) se asociaban significativamente con fracasos del tratamiento con crioterapia o ablación con láser combinada. Kwikkel et al. (1985) notificaron una tasa de curación algo mayor en 11 mujeres nulíparas (tasa de curación: 91%) frente a 39 mujeres múltiparas (tasa de curación: 85%).

D. Otras consideraciones

1. Tasas de curación después del tratamiento repetido

Varios estudios presentaron resultados relativos a mujeres en quienes falló el primer tratamiento con crioterapia para la NIC y que recibieron un segundo tratamiento con crioterapia. Los resultados de las 113 pacientes que se trataron de nuevo se presentan en los cuadros 11 y 12. Las tasas de curación después del segundo tratamiento oscilaron entre 41,7% (Hemmingsson et al., 1981) y 100% (Anderson y Husth, 1992; Olatunbosun et al., 1992). La tasa de curación inferior observada por Hemmingsson et al. (1981) observaron se debió posiblemente al tipo de mujeres seleccionadas para el tratamiento (todas las mujeres se remitieron inicialmente por pruebas de Papanicolaou anormales persistentes o no habían dado resultado otros métodos de tratamiento).

2. Infección por el VIH y consideraciones de tratamiento

Las mujeres infectadas por el VIH tienden a registrar una prevalencia mayor de NIC que las mujeres negativas al VIH (Abercrombie y Korn, 1998). Además, las mujeres infectadas por el VIH tienden a presentar lesiones más grandes, displasia más avanzada y más lesiones vulvovaginales que las mujeres negativas al VIH (Abercrombie y Korn, 1998; Tate y Anderson, 2002). Las displasias pueden ser persistentes, progresivas, recurrentes y difíciles de tratar en las mujeres con infección por el VIH. Dado que aparentemente la NIC reaparece con mayor frecuencia en las mujeres seropositivas al VIH, las tasas de curación a los 12 meses pueden ser inferiores que en las mujeres no infectadas por el VIH (Abercrombie y Korn, 1998; Tate y Anderson, 2002).

E. Metanálisis y otros estudios prominentes

1. Metanálisis

Se han publicado dos metanálisis (Nuovo et al., 2000; Martin-Hirsch et al., 2001) de ensayos aleatorizados que comparan la crioterapia con otros tipos de tratamiento. El criterio principal de inclusión en los metanálisis fue que el ensayo asignara aleatoriamente la modalidad de tratamiento. Dado que esta revisión utilizó diferentes criterios de selección que los metanálisis respecto a los artículos que evaluaban la eficacia del tratamiento, hubo dos ensayos aleatorizados (Mitchell et al., 1998; Jobson y Homesley, 1984) que se incluyeron en los metanálisis de Nuovo et al. y de Martin-Hirsch et al. pero no en esta revisión. Sin embargo, las conclusiones de ambos metanálisis son compatibles con las conclusiones sacadas aquí. Nuovo et al. concluyeron que no había ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de curación en una mediana de 12 meses (persistencia o resolución) entre los tipos de tratamiento (crioterapia, ablación con láser, LEEP, biopsia

de cono). El metanálisis de Martin-Hirsch et al. también concluyó que no había ninguna diferencia estadísticamente significativa en la eficacia de la crioterapia frente a la ablación con láser. Martin-Hirsch et al. notificaron una tendencia hacia tasas de curación mayores en las lesiones NIC 3 tratadas mediante ablación con láser (diferencia que no era estadísticamente significativa).

Uno de los dos ensayos aleatorizados excluidos de nuestro resumen (Mitchell et al., 1998) notificó tasas de curación equivalentes entre la crioterapia, la ablación con láser y el LEEP, pero usó un protocolo de seguimiento para determinar el fracaso del tratamiento que no satisfizo los criterios de selección para esta revisión. Fueron asignadas aleatoriamente 390 mujeres con NIC al tratamiento con crioterapia, ablación con láser o LEEP y fueron objeto de seguimiento entre 6 y 37 meses. Hubo una pérdida del 16% en el seguimiento. Seis meses después del tratamiento, se registró una curación en 95% de las pacientes que recibieron crioterapia, 95% de las que recibieron tratamiento con láser y 97% de las que recibieron LEEP. Después de seis meses, las tasas de curación descendieron a 81%, 87% y 87%, respectivamente (diferencia que no fue estadísticamente significativa).

El otro ensayo aleatorizado (Jobson y Homesley, 1984) dio resultados compatibles con las tasas de curación notificadas en esta revisión; sin embargo, el ensayo se excluyó de nuestro análisis sobre la eficacia del tratamiento porque el 35% de las pacientes interrumpieron el seguimiento en el primer año. Jobson y Homesley asignaron aleatoriamente a 125 mujeres que tenían NIC para que recibieran la ablación con láser o crioterapia. Un año después del tratamiento, solo un 64,8% de las mujeres estaban disponibles para la evaluación de seguimiento. Las tasas de curación de ambas técnicas fueron equivalentes: 89,7% de las mujeres que recibieron crioterapia y 90,5% de las mujeres que recibieron ablación con láser se curaron en el transcurso de cuatro meses. Las tasas de curación siguieron siendo constantes un año más tarde.

2. Estudios realizados en países menos desarrollados

Pocos de los estudios seleccionados para esta revisión se realizaron en entornos de países en desarrollo. Cuatro de los ocho estudios efectuados en estos países, incluidos Chile, México, Nigeria, Sudáfrica y Tailandia, reunieron nuestros criterios de selección (Rojas et al., 1993; Olatunbosun et al., 1992; Tangtrakul et al., 1983; Bloch y Davies, 1980)⁵.

En los estudios de países en desarrollo no incluidos en esta revisión, las tasas de curación variaron considerablemente de 30 a 95%. Los autores de algunos de estos estudios formularon la hipótesis de que las tasas de curación bajas podían deberse a la afección glandular o a la falta de evaluación del conducto endocervical. De los estudios llevados a cabo en países menos desarrollados, todos realizaron la crioterapia en un hospital, consultorio de colposcopia o policlínico y todos salvo uno usaron guía colposcópica. Dado que la gran mayoría de los casos de cáncer cervicouterino ocurren en países de recursos escasos donde no siempre se puede practicar la colposcopia, se necesitan más estudios de países en desarrollo.

F. Conclusiones de los datos de eficacia

Los resultados de esta revisión refuerzan los informes basados en la experiencia clínica que señalan que la crioterapia es un tratamiento eficaz para las lesiones precancerosas del cuello uterino. Los datos apoyan la suposición de que los profesionales deben reconocer las limitaciones de la crioterapia cuando administran tratamiento de lesiones amplias que cubren el 75% o más del cuello uterino o lesiones con afección del conducto endocervical, y puede que necesiten remitir a las mujeres que presentan dichas lesiones para que reciban un tipo de tratamiento diferente. La crioterapia a menudo se cita como menos eficaz para curar las lesiones de NIC 3, pero esto se debe posiblemente a factores de confusión entre el tamaño de la lesión y la afección del conducto endocervical. La bibliografía también destaca el valor del seguimiento cuidadoso siempre que sea posible, incluso cuando se tratan lesiones menos graves (NIC 1 y NIC 2) con crioterapia; las tasas de curación indican que aproximadamente el 10% de las mujeres tratadas presentarán una lesión persistente en los exámenes de seguimiento en el primer año.

⁵ Bloch y Davies (1980) incluyeron un estudio adicional en su artículo. Solo los datos del estudio adicional se incluyeron en esta revisión.

IV. Seguridad: complicaciones

Resumen de la seguridad

- La crioterapia es un método seguro de tratamiento que no plantea riesgos de morbilidad o mortalidad significativos.
- Es muy rara la hemorragia grave (durante o después de la crioterapia) que requiere atención médica adicional o transfusión de sangre.
- La aparición de enfermedad pelviana inflamatoria (EPI) es rara en las mujeres mayores; los profesionales deben informar apropiadamente a las mujeres acerca de los síntomas de alerta.
- Las infecciones cervicouterinas locales relacionadas con el uso de la crioterapia no se han documentado bien en la bibliografía y parecen ser poco comunes.
- Las mujeres presentan con poca frecuencia dolor o cólicos intensos relacionados con el tratamiento con crioterapia (en el transcurso de un mes desde la fecha de su inicio) que las haga buscar servicios médicos.
- Las secuelas a largo plazo, como la estenosis y efectos negativos en la fecundidad y en los resultados obstétricos, no son evidentes en la bibliografía.

La crioterapia es un procedimiento ambulatorio relativamente rápido y sencillo, y parece que causa relativamente pocas complicaciones. No obstante, en las regiones donde el transporte y la distancia pueden limitar o retrasar el acceso de una mujer a la atención médica, cualquier complicación podría tornarse grave. En esta sección se analizan las pruebas sobre la seguridad de la crioterapia centrándose en estudios que proporcionan seguimiento de las pacientes después del tratamiento. Los datos de dichos estudios proporcionan cálculos de las tasas de complicaciones. Las pruebas de los estudios de observación que no usaron procedimientos de seguimiento activo también se proporcionan para que la información sea exhaustiva, aunque los resultados pueden estar sesgados debido a la notificación probablemente incompleta.

En esta sección se analizan los informes de las siguientes complicaciones:

- Hemorragia grave durante o después del tratamiento que requiere tratamiento adicional o transfusión.
- EPI.
- Infecciones cervicouterinas locales.
- Otras complicaciones que se manifiestan por dolor intenso después del tratamiento.
- Cirugía mayor no intencional.¹

¹ Aunque no hubo informes de operaciones quirúrgicas mayores no intencionales en los artículos seleccionados, un informe de casos describía a una mujer que sufrió una amputación cervicouterina porque se sobresaltó y se apartó bruscamente del aparato de crioterapia (Levin, 1975).

Para fines de este examen, se supuso que las notificaciones de estos trastornos, ocurridos durante el mes siguiente de la fecha inicial del tratamiento, eran una complicación de la crioterapia. Cuando se notificó que los trastornos habían sucedido después del primer mes del tratamiento, era menos probable que estos fueran atribuibles a la crioterapia o a un tratamiento de otro tipo. En esta revisión, hemos señalado los casos en que el momento en que ha ocurrido el trastorno es ambiguo.

De los 102 artículos sobre la crioterapia aptos para esta revisión, 38 determinaron si había habido o no complicaciones. Diecinueve artículos registraron complicaciones que los proveedores atribuyeron al tratamiento con crioterapia (véase el cuadro 13). Los 19 artículos restantes no notificaron ninguna complicación. Dos de los 19 estudios que notificaron las complicaciones usaron métodos de seguimiento activo de las pacientes, y los 17 estudios restantes que notificaron complicaciones usaron un seguimiento pasivo (es decir, las complicaciones se registraron solo cuando las mujeres volvieron al establecimiento de estudio para recibir atención médica posterior). Uno de los 17 estudios que usaron seguimiento pasivo comparó una población infectada por el VIH con una que no lo estaba. Los resultados de este estudio se analizan por separado (véase la página 40, en la que se presenta un análisis de Cuthill et al., 1995). De los 19 estudios en los que no se notificaron complicaciones, a veces se presentaron datos de comparación respecto a otros métodos de tratamiento. Estos datos se añaden a la base de pruebas que apoya la crioterapia como una opción segura de tratamiento para las mujeres, y también se presentan en el cuadro 13.

En las siguientes secciones se analizan las complicaciones por tipo, haciendo hincapié en los resultados de los dos estudios que utilizaron métodos de seguimiento activo. Luego aparecen secciones separadas que analizan datos de un artículo donde se comparan particularmente las tasas de complicaciones de las mujeres seropositivas al VIH con las de las mujeres seronegativas al VIH, datos sobre las secuelas a largo plazo de la crioterapia y otras consideraciones sobre la seguridad.

A. Hemorragia grave después del tratamiento

En entornos de escasos recursos, la hemorragia grave después del tratamiento puede entrañar un riesgo considerable para la salud de una mujer, ya que posiblemente esta no pueda tener acceso rápidamente a la atención médica ni se disponga de transfusiones. Esta revisión revela que la hemorragia grave que requiere intervención médica es un problema poco probable después de la crioterapia y que esta ocurre menos a menudo que después del tratamiento con ablación con láser o LEEP.

1. Seguimiento activo

De los dos artículos (Berget et al., 1987; Mitchell et al., 1998) que notificaron seguimiento activo de las pacientes para evaluar las complicaciones, ninguno notificó hemorragia con demanda de suturas, cauterización ni transfusión de sangre después de la crioterapia para la NIC. Sin embargo, en los datos de comparación de estos estudios, entre el 1% y 5,4% de las mujeres tratadas con ablación con láser o LEEP presentaron hemorragia grave. En cada estudio, una mujer presentó hemorragia grave durante las primeras 24 horas posteriores al tratamiento. En el estudio de Mitchell et al., 9 mujeres más presentaron hemorragia grave más de 24 horas después del tratamiento. Se utilizó solución de subsulfato férrico (Mitchell et al., 1998) o suturas (Berget et al., 1987) para controlar la hemorragia. Estos datos se presentan en el cuadro 13.

Cuadro 13. Frecuencia de complicaciones, con seguimiento activo y pasivo de las pacientes, como se notificaron en los estudios

Estudio	Número de mujeres tratadas	Seguimiento activo					Comentarios
		Total (%) con comp.	Número (%) con hemorragia grave	Número (%) con EPI	Número (%) con infección	Número (%) con otras comp.	
Berget et al., 1987	Criot. (n=101)	2 (2,0)	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)*	Las complicaciones durante el tratamiento se "registraron inmediatamente"; las complicaciones después del tratamiento se anotaron en las visitas de seguimiento de 3 meses (0% pérdida)
	Láser (n=103)	2 (1,9)	1 (1)	1 (1)	0	0	
Mitchell et al., 1998	Criot. (n=139)	1 (0,7)	0	1 (0,7)	0	0	Se preguntó a las pacientes acerca de las complicaciones, en la visita de seguimiento
	Láser (n=121)	4 (3,3)	3 (2,5)	1 (0,8)	0	0	
	LEEP (n=130)	9 (6,9)	7 (5,4)†	1 (0,8)	1 (0,8)‡	1 (0,8)‡	
Seguimiento pasivo							
Ferenczy, 1985	Criot. (n=147)	1 (0,6)	0	1 (0,6)	1 (1,5)	1 (0,6)	No se describió la manera en que se evaluaron las complicaciones
	Láser (n=147)	11 (7,4)	8 (5,4)§	3 (2,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	
Singh et al., 1988	Criot. (n=65)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	Se indicó a las pacientes que regresarán si ocurría fiebre o hemorragia con dolor pélvico o abdominal
	Coag. fría, (n=89)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (1,1)	
Benedet et al., 1987	(n=1,675)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 caso de hemorragia vaginal por infección
Creasman et al., 1973	(n=75)	4 (5,3)		4 (5,3)			Dolor en la parte baja del abdomen con infección, píometra (1); absceso tuboovárico (1)
Hemmingson et al., 1981	(n=170)	12 (7,0)	2 (1,2)	10 (5,9)			1 EPI confirmada, 9 EPI presuntas; 2 hemorragias leves que no requirieron tratamiento
Hemmingsson y Stenson, 1983	(n=105)	1 (1,0)		1 (1,0)			Salpingitis presunta a las 3 semanas

Estudio	Número de mujeres tratadas	Total (%) con comp.	Número (%) con hemorragia grave	Número (%) con EPI	Número (%) con infección	Número (%) con otras comp.	Comentarios
Hillard et al., 1991	(n=59)	7 (11,9)	6 (10,2)	1 (1,7)			Población adolescente: 1 absceso tuboovárico; 2 pacientes con EPI también tuvieron hematometra
Lickrish y Fortier, 1977	(n=164)	5 (3,0)	1 (0,6)	4 (2,4)			Endometritis y parametritis (infecciones de la parte alta) en un mes
Monaghan et al., 1982	(n=159)	2 (1,2)		1 (0,6)			Infección urinaria grave (1); sangrado menstrual profuso (1)
Olatunbosun et al., 1992	(n=70)	4 (5,7)	4 (5,7)				4 pacientes tratadas con antibióticos para salpingitis presunta
Popkin et al., 1978	(n=208)	1 (0,5)	1 (0,5)				Salpingitis bilateral aguda
Schantz y Thormann, 1984	(n=142)	7 (4,9)	1 (0,7)			6 (4,2)*	6 con dolor intenso por tejido necrótico que obstruía el cuello uterino; 1 con absceso tuboovárico
Teaff et al., 1990	(n=6)	5 (83)				5 (83)	Curación vaginal lenta o flujo prolongado en mujeres posmenopáusicas
Tronstad and Kirschner, 1980	(n=93)	1 (1,1)			1 (1,1)		Infección baja del aparato genital (EPI excluida con laparoscopia). La paciente presentó cervicitis clínica en el momento del tratamiento
Van Lent et al., 1983	(n=102)	4 (3,9)	1 (1,0)	3 (2,9)			4 con cólicos tratados con antibióticos (1 tuvo fiebre y 1 tuvo síntomas de EPI)
Walton et al., 1980	(n=138)	2 (1,4)				2 (1,4)	Necrosis cervicouterina aguda con curación demorada (1); dismenorrea grave con el primer ciclo menstrual (1)

Cuadro 13 (continuación)

Seguimiento pasivo (continuación)

Datos comparativos de estudios que no encontraron complicaciones entre pacientes con crioterapia

Estudio	Número de mujeres tratadas	Total (%) con comp.	Número (%) con hemorragia grave	Número (%) con EPI	Número (%) con infección	Número (%) con otras comp.	Comentarios
Adewole et al., 1998	Crioterapia (n=23)	0	0				No se notificó el método de evaluación; se supuso seguimiento pasivo
	Conización (n=11)	5 (5,4)	5 (5,4)				
Benedet et al., 1992	Crioterapia (n=962)	0	0				No se notificó el método de evaluación; se supuso seguimiento pasivo
	Láser (n=1811)	87 (4,8)	87 (4,8)				
Javaheri et al., 1981	Crioterapia (n=272)	0	0				No se notificó el método de evaluación; se supuso seguimiento pasivo
	Conización (n=127)	14 (11)	14 (11)				
Jobson and Homesley, 1984	Crioterapia (n=39)	0	0	0	0	0	Ensayo aleatorizado. Se examinó e interrogó a las pacientes a los 7-14 días después del tratamiento
	Láser (n=42)	0	0	0	0	0	
Kirwan et al., 1985	Crioterapia (n=35)	0	0				Ensayo aleatorizado. No se notificó el método de evaluación; se supuso seguimiento pasivo
	Láser (n=71)	3 (4,2)	3 (4,2)				
Kwikkel et al., 1985	Crioterapia (n=50)	0	0				Ensayo aleatorizado. Se pidió a las pacientes que respondieran un cuestionario
	Láser (n=51)	3 (5,9)	3 (5,9)				
Loizzi et al., 1992	Crioterapia (n=131)	0	0				No se notificó el método de evaluación; se supuso seguimiento pasivo
	Cono abierto (n=83)	9 (10,8)	9 (10,8)				
	Cono suturado (n=332)	2 (0,6)	2 (0,6)				
Townsend y Richart, 1983	Crioterapia (n=100)	0	0				Pseudoaleatorización. Se hizo un "seguimiento cuidadoso" de las pacientes; todas se examinaron a las 6 semanas
	Láser (n=100)	1 (1)	1 (1)				
Wright y Davies, 1981	Crioterapia (n=152)	0	0	0	0		No se notificó el método de evaluación; se supuso seguimiento pasivo
	Láser (n=131)	3 (2,3)	3 (2,3)	0	0		

* Tapón necrótico

† 1 < 24 h después del tratamiento, 6 > 24 h después del tratamiento.

‡ Dolor intenso que requirió medicación.

2. Seguimiento pasivo

De los 16 estudios que usaron seguimiento pasivo, en dos las pacientes que recibieron crioterapia presentaron hemorragia profusa que requirió atención por un médico, y en un estudio se notificó hemorragia moderada que no requirió más atención. En un estudio de 1.675 mujeres, una de ellas (0,0006%) requirió tratamiento por hemorragia vaginal grave asociada con una infección seis días después del tratamiento (Benedet et al., 1987). En el estudio de Lickrish y Fortier (1977), de 164 mujeres tratadas con crioterapia, una mujer (0,6%) presentó hemorragia profusa que requirió tratamiento adicional 10 días después de la crioterapia. En el estudio de Hemmingsson et al. de 1981, dos (1,2%) de 170 mujeres presentaron hemorragia moderada después de la crioterapia, pero los autores señalaron que no se requirió ningún procedimiento para controlarla.

B. Enfermedad pelviana inflamatoria

La enfermedad pelviana inflamatoria (EPI), si no se trata, puede causar dolor crónico, esterilidad e incluso la muerte. Se ha planteado la inquietud de que existe un mayor riesgo de EPI después de la crioterapia, probablemente como resultado de una infección cervicouterina presente en el momento del tratamiento que asciende a la parte alta del aparato genital. En lugares donde a las mujeres se les puede dificultar el regreso para el seguimiento después de la crioterapia, la resolución de cuestiones relativas al riesgo de EPI es vital. Sin embargo, las diferencias de los criterios clínicos usados para el diagnóstico de EPI limitan la capacidad de los investigadores de sacar conclusiones acerca de tales riesgos. Aunque el diagnóstico definitivo de EPI requiere un examen laparoscópico (Sellors et al., 1991), varios estudios de esta revisión diagnosticaron dicha enfermedad basándose en los síntomas de las pacientes o en indicadores como sensibilidad anormal y otros criterios establecidos.

En esta revisión, la EPI confirmada que ocurrió en el mes siguiente al tratamiento se consideró como una complicación probablemente asociada con la crioterapia. El análisis de las pruebas obtenidas indica que la EPI ocurre con relativamente poca frecuencia después de la crioterapia, aunque es más común que la hemorragia grave. Menos del 1% de las mujeres contraen EPI relacionada con el tratamiento con crioterapia (en el transcurso de un mes desde el tratamiento).

1. Seguimiento activo

Los dos estudios que utilizaron seguimiento activo notificaron EPI como una complicación rara de la crioterapia. En realidad, la EPI se diagnosticó con una frecuencia equivalente (1% o menos) en las pacientes tratadas con crioterapia, ablación con láser y LEEP.

- En Mitchell et al. (1998), un ensayo controlado aleatorizado que comparaba los resultados de la crioterapia con los de ablación con láser de CO₂ y los de LEEP, 1 de 139 mujeres (0,7%) que fueron tratadas con crioterapia contrajo una infección que se supuso que era EPI. De igual manera, a 1 (0,8%) de 130 mujeres del grupo de LEEP y 1 (0,8%) de 121 mujeres del grupo de tratamiento con láser también se le diagnosticó EPI, basándose en los síntomas clínicos (Mitchell et al., 1998).
- Berget et al., en su ensayo controlado aleatorizado de 1987 que comparaba la crioterapia y la ablación con láser, notificaron resultados similares con 1 (1%) de 101 mujeres tratadas con crioterapia y 1 (1%) de 103 mujeres tratadas mediante ablación con láser que contrajeron EPI. No

obstante, por la metodología utilizada, los investigadores no detectaron las complicaciones antes de que las mujeres regresaran para una visita de seguimiento a los tres meses; por lo tanto, es posible que los casos de EPI no hayan sido resultado de la crioterapia (Berget et al., 1987).

2. Seguimiento pasivo

De los 16 artículos que realizaron seguimiento pasivo, 10 estudios notificaron casos comprobados o presuntos de EPI. Es difícil sacar conclusiones de estos estudios dada la variabilidad de los métodos y de la exactitud del diagnóstico de EPI. Además, solo cuatro de estos 10 estudios (Hemmingsson y Stenson, 1983; Hillard et al., 1991; Schantz y Thormann, 1984; Lickrish y Fortier, 1977) notificaron especialmente que habían diagnosticado EPI en el mes siguiente a la crioterapia. Lickrish y Fortier, en su estudio de 1977, notificaron que en el mes siguiente al tratamiento, 4 de 164 (2,4%) mujeres contrajeron endometritis y parametritis (infecciones de la parte alta del aparato genital) que se asociaron con infecciones locales después del tratamiento y fueron tratadas con antibióticos.

Es importante señalar que el estudio que registró el porcentaje más alto de pacientes que contrajeron EPI se realizó con una población adolescente (Hillard et al., 1991). Los resultados de este estudio, que notificó que 7 (12%) de 59 pacientes contrajeron infecciones, incluida EPI, pueden ser difíciles de generalizar al incluir a una población de mujeres de más edad, quienes son objeto de la mayoría de los programas de prevención de cáncer cervicouterino en los países en desarrollo. Es posible que las adolescentes sean más susceptibles a las infecciones ascendentes del aparato genital, como resultado de la anatomía y las tendencias de comportamiento sexual que las exponen más a contraer infecciones de transmisión sexual que producen EPI. En la práctica clínica posterior de Hillard, que consistió en administrar antibióticos después del tratamiento a un grupo de adolescentes de alto riesgo, se redujo considerablemente la incidencia de EPI confirmada después de la crioterapia (Hillard, comunicación personal).

C. Infecciones cervicouterinas

La frecuencia con la que se citan en la bibliografía las infecciones del cuello uterino relacionadas con la crioterapia es relativamente baja. Cabe señalar que es metodológicamente difícil atribuir a la crioterapia las infecciones cervicouterinas ocurridas después del tratamiento.

1. Seguimiento activo

De los dos estudios que utilizaron medidas de seguimiento activo, ninguno notificó infecciones cervicouterinas o vaginales ocurridas durante el mes siguiente de la crioterapia.

2. Seguimiento pasivo

En seis de los 16 estudios con seguimiento pasivo que notificaron otras infecciones, el porcentaje de mujeres que sufrieron infecciones era de 2,9% o menos. Tronstad y Kirschner (1980), quienes trataron a 93 mujeres con crioterapia, informaron que solo 1 (1,1%) contrajo una infección en la parte baja del aparato genital. La EPI se descartó con laparoscopia y la paciente fue tratada en el hospital con antibióticos. Sin embargo, después de examinar el expediente de la paciente, los autores se dieron cuenta de que ya padecía una infección en el momento del tratamiento y debió

haberse excluido del grupo. Singh et al. (1988), en un ensayo controlado aleatorizado que compara la crioterapia con la criocoagulación, describen la aparición de una infección cervicouterina local en 1 (1,5%) de las 65 pacientes que habían recibido crioterapia y en 1 (1,1%) de las 89 pacientes tratadas con criocoagulación. Ambas respondieron bien a una limpieza antiséptica del cuello uterino y a la autoaplicación de crema vaginal de sulfonamida triple más antibióticos orales. Benedet et al., en su estudio de 1987, en el que participaron 1.675 mujeres, notificaron que 1 mujer (0,0006%) fue hospitalizada por una infección cervicouterina que apareció seis días después del tratamiento y causó hemorragia vaginal.

D. Otras complicaciones (a menudo manifestadas con dolor intenso después del tratamiento)

El dolor y los cólicos leves son efectos colaterales comunes del tratamiento con crioterapia (véase la página 47, donde se analiza el dolor y los cólicos leves). Sin embargo, el dolor y los cólicos intensos o debilitantes pueden indicar la presencia de un problema más grave, como una infección o EPI. En esta sección se analizan los estudios en los que las mujeres buscaron atención médica adicional para el dolor y los cólicos intensos en el mes siguiente a la crioterapia. La bibliografía indica que el dolor y los cólicos intensos constituyen una complicación poco frecuente después de la crioterapia. La consecuencia de esta complicación para la práctica clínica es que las mujeres que presentan dolor y cólicos intensos durante varios días deben regresar para ser evaluadas, ya que estos efectos podrían ser signos de infección u obstrucción del cuello uterino.

1. Seguimiento activo

De los dos estudios que utilizaron métodos de seguimiento activo de las pacientes, uno de ellos (Berget et al., 1987) notificó que 1 (1%) de 101 mujeres había sufrido dolor y cólicos intensos después de la crioterapia, lo cual es compatible con lo que se describe en la bibliografía como “tapón necrótico”.

2. Seguimiento pasivo

Tres de los cuatro estudios que notificaron otras complicaciones, describieron casos de mujeres que solicitaron atención médica para el dolor abdominal inferior y cólicos intensos en los primeros días después de la crioterapia. En un estudio (Schantz y Thormann, 1984), 6 (4,2%) de 142 mujeres tenían el cuello uterino obstruido por un tapón necrótico. El dolor y los cólicos desaparecieron inmediatamente después de extraerse el tejido necrótico que obstruía el cuello uterino. En los otros dos estudios (Creasman et al., 1973; Hillard et al., 1991), 3 mujeres presentaron dolor intenso después del tratamiento por una obstrucción que coexistió con una infección y la presencia de piómetra o hematómetra (acumulación de pus o sangre, respectivamente, en el útero). Las mujeres se curaron con antibióticos y dilatación para liberar el líquido acumulado.

E. Infección por el VIH y complicaciones de la crioterapia

En los años noventa, el cáncer cervicouterino se convirtió en una enfermedad que define el SIDA (CDC, 1992). En las mujeres infectadas por el VIH, la NIC tiene una mayor prevalencia, es más persistente y tiene más probabilidades de reaparecer. Las cuestiones relativas a la transmisión del VIH plantean consideraciones únicas con respecto a la seguridad y la eficacia de tratar la NIC con crioterapia. Entre los interrogantes planteados, está el sobre la seguridad del tratamiento de la NIC en las mujeres infectadas por el VIH, dado que al estar inmunocomprometidas pueden correr un riesgo mayor de sufrir complicaciones después del tratamiento.

Un estudio incluido en esta revisión abordó especialmente el tema del uso de la crioterapia para tratar la NIC en mujeres infectadas por el VIH. Cuthill et al., en su estudio de 1995, compararon las complicaciones del tratamiento en las mujeres negativas frente al VIH y las mujeres infectadas por dicho virus que recibían crioterapia, tratamiento con láser o tratamiento con biopsia de cono. Los resultados no demostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa de las tasas de complicación entre las 20 mujeres seropositivas al VIH y las 44 mujeres negativas frente al VIH que recibían la crioterapia. De las 20 mujeres seropositivas al VIH tratadas con crioterapia, 1 (5%) presentó hemorragia grave 3 días después del tratamiento y fue hospitalizada y tratada con cauterización. Otra mujer seropositiva al VIH notificó cólicos intensos después de la crioterapia. De las mujeres negativas frente al VIH, 1 (2%) también presentó cólicos graves después del tratamiento y 4 (9%) sufrieron candidiasis, vaginitis o infecciones de las vías urinarias. En términos generales, la tasa de complicaciones después de la crioterapia fue de 10% en las mujeres infectadas por el VIH y 11% en las mujeres negativas al VIH (diferencia no significativa estadísticamente). Aunque la tasa general de complicaciones en las mujeres negativas al VIH parece mayor que la notificada en otros estudios, los autores advierten que fueron sumamente meticulosos al calcular las tasas de complicación e incluyeron toda infección cervicouterina asintomática y hemorragia cervicouterina leve que posiblemente ni las mujeres mismas habrían podido notar. Esto permitió hacer comparaciones válidas entre las mujeres seropositivas y seronegativas al VIH en el estudio, pero se pueden sobreestimar las tasas generales de complicación comparadas con las de otros estudios.

Cabe señalar que 10 (67%) de la 15 mujeres positivas frente el VIH, tratadas con láser o biopsia de cono, presentaron una complicación. En el grupo que recibió tratamiento con láser o biopsia de cono se registró una diferencia estadísticamente significativa de las tasas de complicaciones entre las mujeres seropositivas y las negativas al VIH; las seropositivas al VIH experimentaron tasas mayores de complicaciones generales, hemorragia e infecciones graves. Comparadas con 1 (2%) mujer negativa al VIH ($p < 0,05$), 3 (20%) de las mujeres infectadas por el VIH presentaron hemorragia grave que las hizo regresar para una visita no programada al consultorio. Además, en el grupo de tratamiento con láser o biopsia de cono hubo una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de infecciones después del tratamiento: 8 (53%) de las mujeres infectadas por el VIH y 8 (18%) de las mujeres negativas al VIH tenían una infección ($p=0,02$). (El diagnóstico de las infecciones se basó en observaciones de médicos en exámenes pelvianos y en informes de las pacientes.)

F. Secuelas a largo plazo de la crioterapia

También es importante considerar las posibles secuelas a largo plazo de la crioterapia. En regiones donde los recursos son escasos y los profesionales sanitarios solo pueden ver a las mujeres una vez en el momento del tratamiento y el seguimiento puede ser difícil de realizar, es importante cerciorarse de que el tratamiento no se asocie con secuelas que podrían presentarse años después. Unos cuantos artículos centrados en esta temática abordaron particularmente las secuelas a largo plazo. Las inquietudes relativas al desarrollo de estenosis cervicouterina (estrechamiento del conducto cervical) y la repercusión potencial de la crioterapia en la fecundidad y los resultados del embarazo se tratan en esta sección.

1. Estenosis

En términos generales, los artículos de esta revisión se refieren con poca frecuencia a la estenosis cervicouterina, y los que sí lo hacen destacan las incongruencias entre la definición y el diagnóstico de una afección estenótica. La aparición de estenosis cervicouterina después de la crioterapia probablemente daría lugar a informes parejos de esterilidad, dismenorrea o dificultades de parto. Ninguno de estos efectos se observaron comúnmente en esta revisión. En dos artículos (Berget et al., 1987; Mitchell et al., 1998), los autores definieron claramente lo que consideraron como estenosis (definición no siempre compatible con la de estenosis anatómica, que es la reducción u obstrucción física del conducto cervicouterino). Mitchell et al., en su artículo de 1998, definieron la estenosis como la observada en casos en que el cuello uterino había requerido dilatación por un médico, pero su informe no describe por qué la dilatación se consideró indispensable, ni el grado de dilatación, ni el esfuerzo necesario para realizarla. Las mujeres se evaluaron un mes después del tratamiento, y a intervalos cuatrimestrales posteriormente. De las 139 mujeres que recibieron crioterapia, 2 (1,4%) satisficieron la definición de estenosis que requería dilatación. Una (0,8%) de 130 pacientes que recibieron LEEP y 1 (0,8%) de 121 pacientes tratadas con láser requirieron dilatación para la estenosis.

Berget et al., en su estudio de 1987, definieron la estenosis como la incapacidad de insertar un hisopo en el orificio externo del conducto cervicouterino. Tres meses después del tratamiento, los autores notificaron casos de estenosis en 3 (3%) de 101 pacientes que recibieron crioterapia frente a 6 (6%) de 103 pacientes sometidas a tratamiento con láser. Los autores señalaron que ninguna de ellas tenía síntomas de estenosis y que no había indicio fisiológico de estenosis. Además, señalaron que el método de diagnóstico con hisopo usado se ha puesto en tela de juicio en otras publicaciones de la bibliografía.

Tres estudios adicionales (DiSaia et al., 1974; Kirwan et al., 1985; Walton et al., 1980) notifican haber registrado 12 casos de estenosis en 339 mujeres, pero no describen la forma en que se determinó la estenosis ni lo que se consideró como estenosis cervicouterina. DiSaia et al. (1974) observaron una estenosis "relativa" del conducto cervicouterino en 6 (3,6%) de 166 mujeres. Los autores atribuyeron la estenosis al diseño de la sonda; sin embargo, no se da mayor información acerca de los tipos de sonda. Kirwan et al. (1985) concluyeron que 2 (5,7%) de 35 pacientes que recibieron crioterapia tuvieron estenosis cervicouterina, y Walton et al. (1980) notificaron 4 casos (2,8%) de estenosis cervicouterina en 138 pacientes, pero ningún estudio da una definición adicional ni describe la

afección. Otros 13 artículos de esta revisión no declararon explícitamente que estaban evaluando la estenosis, pero comentaron que no observaron ningún indicio de estenosis en las visitas de seguimiento. Basándose en las pruebas recabadas, parece que la estenosis anatómica no constituye una secuela a largo plazo grave ni los casos de estenosis son más frecuentes en las pacientes que reciben crioterapia que en las que reciben otros métodos de tratamiento para la NIC.

2. Fecundidad y resultados obstétricos

Muy pocos artículos evaluaron la fecundidad y los resultados obstétricos como resultados principales del estudio. En general, no parecía que la crioterapia estuviese asociada con disminución de la fecundidad o resultados obstétricos anormales. En realidad, tres artículos (Laubstein y Petrie, 1974; DiSaia et al., 1974; Elmfors y Stormby, 1979) notificaron que hubo embarazos después de la crioterapia en mujeres con esterilidad primaria o secundaria anteriores. Del mismo modo, los datos disponibles indican que la crioterapia no tiene ningún efecto adverso en el resultado del embarazo en las mujeres que conciben después del tratamiento (Benrubi et al., 1984; Crisp, 1969; Crisp et al., 1970; Crisp, 1972; Einerth, 1978; Einerth, 1988; Elmfors y Stormby, 1979; Hemmingsson, 1982; Henriksen, 1979; Laubstein y Petrie, 1974; Lickrish y Fortier, 1977; Loizzi et al., 1992; Monaghan et al., 1982; Olatunbosun et al., 1992; Popkin et al., 1978; Tangtrakul et al., 1983; Weed et al., 1978).

En el estudio de casos y testigos de Benrubi et al. (1984), 53 mujeres tratadas con crioterapia y que posteriormente dieron a luz se parearon con 53 testigos que dieron a luz y que no tenían antecedentes de crioterapia. Los autores observaron una tendencia hacia más casos con trabajo de parto más corto que los testigos. Hemmingsson (1982), en un estudio que comparó los resultados de 115 embarazos posteriores a la crioterapia con los resultados de 65 embarazos anteriores en el mismo grupo de mujeres, observó un aumento de seis veces de la tasa de cesáreas en el grupo poscrioterapia. Sin embargo, ninguna de las cesáreas fueron resultado de la crioterapia, y el aumento fue resultado del incremento general del uso de la operación cesárea en Suecia durante ese período. En términos generales, los estudios examinados indican que la crioterapia no influye considerablemente en la fecundidad ni en las complicaciones obstétricas del embarazo después del tratamiento.

G. Otras consideraciones relativas a la seguridad

1. Resultados del embarazo en las mujeres tratadas durante el período de gestación

Aunque la crioterapia no se recomienda en general durante el embarazo, hay poca información acerca de esto en la bibliografía relativa al uso de la crioterapia para la NIC. En un estudio de Olatunbosun et al. (1992), una paciente recibió tratamiento a las 12 semanas de gestación y otra a las 16 semanas de gestación. Se notificó que los embarazos no habían presentado incidentes, que no se habían registrado efectos adversos en el trabajo de parto, en el parto ni en el feto. Crisp et al. (1967) trataron a una mujer a las 34 semanas de gestación y no se registraron trastornos en el embarazo, en las membranas ni en el feto.

Se presentaron datos adicionales sobre los resultados obstétricos de las mujeres tratadas durante el embarazo en dos estudios de pólipos y condiloma cervicouterinos (masas parecidas a verrugas asociadas con la infección por el VPH). En estos casos, se recomendó la crioterapia para las mujeres durante el embarazo con la finalidad de reducir el riesgo de complicaciones obstétricas a causa del condiloma o de infección del lactante durante el parto por vía natural (Matanyi, 1989; Bergman et al., 1987). En ningún estudio se observó que la crioterapia tuviera un efecto perjudicial en el embarazo ni en el parto. Bergman et al. (1987) trataron a 28 mujeres que padecían condiloma acuminado cervicouterino durante el segundo o tercer trimestre de embarazo. La tasa de partos prematuros (10,7%) y cesáreas (7,1%) de las mujeres tratadas durante el embarazo no fue diferente de las tasas generales hospitalarias, ni tampoco se consideró que ninguno de los partos de pretérmino o las cesáreas estuviesen asociados con la crioterapia. El cuello uterino se dilató adecuadamente en todas las pacientes y no se observó ningún efecto adverso para el feto en ninguna de las medidas de crecimiento ni salud fetales. En el segundo estudio (Matanyi, 1989), 44 mujeres recibieron tratamiento durante el embarazo (23 en el primer trimestre, 12 en el segundo trimestre, 9 en el tercer trimestre). El seguimiento hasta la finalización de la gestación se conocía solamente respecto a 29 (66%) de las 44 mujeres. En relación a las 15 mujeres restantes, no pudieron determinarse los resultados del embarazo. De las 29 mujeres que fueron objeto de seguimiento completo, 25 tuvieron embarazos a término, 2 tuvieron parto prematuro en la semana 29 y 34, 1 tuvo un aborto espontáneo seis semanas después de la crioterapia (se creyó que estaba relacionado con influenza) y 1 tuvo un aborto provocado. No se observaron incompetencia ni estenosis del cuello uterino. No se demostró que el trabajo de parto ni el parto hubieran sido significativamente diferentes del grupo testigo en cuanto a la evolución del trabajo de parto y el parto o a los índices de Apgar del lactante a los cinco minutos (Matanyi, 1989).

2. Visibilidad de la zona de transformación después de sanar

En varios casos de la bibliografía se notifica la incapacidad de visualizar plenamente toda la zona de transformación después de la crioterapia. Aunque no se considera como una complicación real de la crioterapia, a veces se aborda la cuestión en cuanto a su incidencia en la menor facilidad de tamizaje mediante seguimiento visual de las pacientes. Esta inquietud proviene de la necesidad de inspeccionar toda la zona de transformación para determinar la presencia de enfermedad residual o nueva (Ferenczy, 1985; Wright y Davies, 1981; Stienstra et al., 1999). La colposcopia se considera inadecuada a menos que lo anterior pueda realizarse. Sin embargo, la ubicación de la unión del tejido estratificado y cilíndrico (el límite superior de la zona de transformación) depende en cierta medida de la edad y la paridad de una mujer. Además, el tamaño y el tipo de punta de la sonda empleada pueden influir en el grado de movimiento de la unión del tejido estratificado y cilíndrico después de la crioterapia. La obtención de datos sobre la edad y la paridad de las mujeres y el tipo de sonda empleado será útil para mediciones futuras de los efectos de la crioterapia en la visibilidad de la zona de transformación.

En esta revisión, nueve estudios proporcionaron información sobre la visibilidad o la ubicación de la zona de transformación después de la crioterapia. Aunque no son uniformes, los resultados parecen indicar una tendencia hacia el desplazamiento de la unión del tejido estratificado y cilíndrico hacia el conducto cervicouterino o más profundamente en el conducto cervicouterino después de la crioterapia.

Cinco ensayos aleatorizados (Berget et al., 1987; Jobson y Homesley, 1984; Kwikkel et al., 1985; Kirwan et al., 1985; Ferenczy, 1985), que compararon la crioterapia y la ablación con láser de CO₂, notificaron una tendencia en la que las pacientes sometidas a crioterapia tenían mayores probabilidades que las sometidas a tratamiento con láser de presentar exámenes inadecuados de colposcopia en la visita de seguimiento a los tres o cuatro meses, debido a que la zona de transformación se encontraba ubicada muy dentro del conducto cervicouterino. En dos de los ensayos aleatorizados (Berget et al., 1987; Jobson y Homesley, 1984), la diferencia de la visibilidad de la unión del tejido estratificado y cilíndrico en las pacientes que recibieron crioterapia y las que recibieron ablación con láser fue estadísticamente significativa.

- En el estudio de Berget et al., 47 (50%) de 94 pacientes que recibieron crioterapia presentaron una unión del tejido estratificado y cilíndrico plenamente visible a la colposcopia de seguimiento comparadas con 77 (79%) de 97 pacientes que recibieron tratamiento con láser ($p < 0,001$).
- Jobson y Homesley notificaron que 20 (51%) de 39 pacientes tratadas con crioterapia tuvieron colposcopia satisfactoria, comparadas con 36 (86%) de 42 pacientes que fueron tratadas con láser ($p < 0,01$).
- Kirwan et al. (1985) y Kwikkel et al. (1985) notificaron que la zona de transformación era plenamente visible en más pacientes que habían recibido tratamiento con láser que en las tratadas con crioterapia, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Los comentarios presentados en el estudio de Ferenczy (1985) indican que solo las 18 pacientes cuyas lesiones se extendían en el conducto endocervical tenían la unión del tejido estratificado y cilíndrico ubicada muy dentro del conducto cervicouterino en la visita de seguimiento de tres meses. Los autores atribuyen esto a la congelación más profunda necesaria en estas pacientes y consideran que posiblemente la crioterapia no sea la opción terapéutica óptima cuando las lesiones se extienden en el conducto endocervical (Ferenczy, 1985). (Véase la página 24, donde se analiza más detalladamente la afección del conducto endocervical y la eficacia del tratamiento.)

Un estudio asignó al azar el tratamiento con una sonda de punta llana o una sonda de punta cónica de poca profundidad. La finalidad de este estudio era examinar la relación entre la forma de la punta de la sonda de crioterapia y el desplazamiento de la unión del tejido estratificado y cilíndrico. El estudio pudo realizar un seguimiento de solo 84 (72%) de 117 mujeres con un examen colposcópico después del tratamiento. En todos los casos, la unión del tejido estratificado y cilíndrico fue completamente visible al seguimiento y no se observó ninguna diferencia entre las puntas llana y cónica (Stienstra et al., 1999).

Tres estudios de seguimiento también analizan la visibilidad de la zona de transformación. En el estudio de Wright y Davies (1981), en el cual se compararon retrospectivamente las pacientes que recibieron crioterapia con un grupo anterior de pacientes tratadas con láser de CO₂ en el mismo consultorio, los resultados muestran que la zona de transformación en general estaba ubicada mayoritariamente dentro del conducto cervicouterino en las mujeres que recibieron crioterapia, comparadas con las que recibieron ablación con láser de CO₂. Saidi et al. (1977) informaron un seguimiento de un promedio de seis meses de un total de 65 a 74 pacientes tratadas con crioterapia

en su consultorio. De estas pacientes, 24 (37%) tuvieron colposcopia inadecuada al seguimiento. En comparación, los porcentajes de colposcopias insatisfactorias en otros grupos de la población del consultorio fueron los siguientes: pacientes embarazadas, 1,8%; mujeres premenopáusicas, 2,8%; mujeres posmenopáusicas, 25,2%; pacientes tratadas con conización, 20,7%; y en el total de la población del consultorio se notificó como 7,2% (Saidi et al., 1977). En cambio, Crapanzano (1978) observó que, en un estudio de 32 pacientes, la unión del tejido estratificado y cilíndrico seguía siendo visible después de la crioterapia “en la mayoría de los casos”.

V. Aceptabilidad: efectos colaterales

Resumen de la aceptabilidad

- Existen datos limitados en cuanto a la experiencia de las mujeres con la crioterapia y sus efectos colaterales.
- El flujo después de la crioterapia puede ser profuso y tener un olor desagradable, lo cual hace que las mujeres se sientan incómodas; el flujo puede durar hasta cuatro semanas.
- El malestar durante y después del tratamiento parece ser breve y la intensidad parece ser generalmente aceptable para las mujeres.
- Aunque el uso de la lidocaína puede ayudar a aliviar el dolor y los cólicos durante el procedimiento, las mujeres consideran que la inyección misma es dolorosa.
- Reacciones como desmayo, náuseas, mareo o sofoco pueden ocurrir después de la crioterapia y las mujeres las perciben como desagradables.
- A veces ocurren hemorragia y manchado leves, pero no son fuertes y ocurren con menor frecuencia que después del tratamiento mediante ablación con láser.

Los efectos colaterales son resultados previstos de un procedimiento médico. Aunque estos efectos pueden variar respecto al grado de malestar y de incomodidad que siente la paciente, no tienen repercusiones negativas duraderas en la salud ni son potencialmente mortales. Sin embargo, según la intensidad de los efectos colaterales y la incomodidad que causan, pueden perjudicar las ideas que tiene la paciente acerca de la recuperación, el seguimiento y los comportamientos de continuación de búsqueda de servicios. La información y la educación apropiadas para la paciente que expliquen los efectos colaterales posibles antes del procedimiento pueden ayudar a aliviar la ansiedad y dar a las mujeres la oportunidad de tomar una decisión fundamentada acerca de su tratamiento.

Los primeros estudios de la crioterapia solían agrupar los efectos colaterales con las complicaciones y presentaban una opinión general de los efectos del tratamiento, por ejemplo, decían: “el tratamiento se toleró bien”. A menudo, los estudios no han tratado de medir la frecuencia o la gravedad de los efectos colaterales, ni hay muchos que hayan tratado de evaluar la aceptabilidad de la crioterapia desde la perspectiva de la mujer. Esta revisión incluye 45 estudios que mencionaron los efectos colaterales. Solo 13 de estos artículos evaluaron activamente el tipo de efectos colaterales presentados por las mujeres que recibían tratamiento. De estos, cinco (Harper et al., 2000a; Harper et al., 2000b; Harper y Cobb, 1998; Harper, 1994; y Townsend y Richart, 1983) cuantificaron el nivel de malestar percibido por las mujeres como una medida de aceptabilidad. Aunque el seguimiento pasivo puede subestimar las tasas de efectos colaterales, el seguimiento activo en algunos casos puede hacer que se sobreestime la frecuencia o la gravedad de algunos de estos efectos.

Es importante señalar que la mayor parte de la información disponible sobre las experiencias de las mujeres con efectos colaterales del tratamiento se ha recopilado en los Estados Unidos y Canadá.

Es esencial considerar los contextos culturales. Por ejemplo, las ideas de las mujeres acerca del flujo pueden analizarse desde la perspectiva de la comodidad y la incomodidad en su vida cotidiana. El flujo profuso puede percibirse como más o menos aceptable en la medida en que perturba el trabajo de la mujer, ya sea en una finca en la zona rural o en una oficina. Otros factores, como la disponibilidad y el uso de productos sanitarios o analgésicos entre otros, pueden influir en las ideas de aceptabilidad.

A. Flujo

El flujo es un efecto colateral común de la crioterapia. Por lo general, la bibliografía describe el flujo con términos como “acuoso”, “mucoide”, “abundante” o “profuso”. En esta revisión, 32 estudios notificaron la presencia de flujo; siete utilizaron seguimiento activo para obtener datos más detallados acerca del flujo. No obstante, pocos estudios han examinado si la cantidad del flujo era aceptable para las mujeres.

Cuadro 14. Experiencia de las mujeres con el flujo según se notificó en los estudios que utilizaron seguimiento activo

Estudio	Porcentaje de mujeres con flujo	Porcentaje de mujeres con flujo maloliente	Duración del flujo profuso/grave	Promedio del total de la duración (días)
Berget et al., 1987	88%	36%	22 días	Total 18; moderado 18
Harper et al., 2000a	—	97,2% 51,4% lo describen como “maloliente” o “muy maloliente”		
Harper et al., 2000b*	—		7 días (8,9 con flujo maloliente)	Avg, 12,4
Jobson y Homesley, 1984	—	—	Mucoide profuso aumentó la primera semana, luego disminuyó	—
Kwikkel et al., 1985	—	—	8 días (0-28). Porcentaje de días profuso: 33%	Mediana: 29 días (7-59)
Nahhas et al., 1981*	—		Sin desbrid.: 23,1 días grave; Con desbrid.: 15,9 días grave	Sin desbrid.: 36,4 Con desbrid.: 33,1
Townsend y Ostergard, 1971	100%	—	—	—

* Se comparó el desbridamiento de la escara cervicouterina con la ausencia de desbridamiento y no se observó ninguna diferencia significativa en el curso de la curación, la duración o la gravedad del flujo.

En términos generales , ocho estudios (cuatro con seguimiento activo, cuatro con seguimiento pasivo) proporcionaron información sobre el flujo experimentado por las pacientes de crioterapia comparadas con las de ablación mediante láser y con las que recibieron conización. Un porcentaje mayor de las mujeres tratadas con crioterapia se quejaron de flujo que las que recibían otros tratamientos. Además, el flujo después de la crioterapia se describió sistemáticamente como más profuso y de mayor duración que el flujo después de la ablación con láser o la conización.

1. Seguimiento activo

Los datos indican que el flujo suele ser más profuso durante la primera semana después del tratamiento y dura, por término medio, de dos a cuatro semanas. En el estudio 2000a de Harper et al., “Experiencias de curación después de la crioterapia cervicouterina”, las mujeres respondieron a un cuestionario detallado para evaluar su experiencia con el flujo. Las mujeres cuya menstruación era normalmente leve, percibían con más frecuencia la cantidad de flujo como profuso. Las mujeres mayores, las multigrávidas y las obesas de este estudio consideraron que el cambio de toallas sanitarias era más molesto que otras mujeres. Además, un porcentaje más elevado y estadísticamente significativo de mujeres informaron que sus actividades se veían más restringidas por el flujo asociado que por su menstruación normal. Varios estudios también informaron que las mujeres se quejaban de que el flujo era maloliente, y uno de dichos estudios observó que el olor era sumamente desagradable para las mujeres más jóvenes, de 15 a 18 años de edad (Harper et al., 2000a). Dos estudios (Harper et al., 2000b y Nahhas et al., 1981) aleatorizaron a las mujeres para someterlas a un proceso de extracción del tejido necrótico varios días después de la crioterapia (desbridamiento de la escara) para determinar si esto ayudaba en el proceso de curación. Ningún estudio reveló diferencias estadísticamente significativas en la cantidad de flujo, duración del flujo ni intensidad del mal olor experimentado. Véase el cuadro 14, donde se presentan los resultados relativos al flujo de los estudios que utilizaron métodos de seguimiento activo.

2. Seguimiento pasivo

En los estudios con seguimiento pasivo, el porcentaje de mujeres que notificaron la presencia de flujo después de la crioterapia varió entre 9 y 100%. La mayoría de estos estudios informó que la duración del flujo había sido de dos a tres semanas aproximadamente.

B. Dolor y cólicos leves durante y después del tratamiento

Las ideas de las pacientes sobre el malestar durante los procedimientos son subjetivas y, por consiguiente, difíciles de evaluar. Hasta la fecha, la bibliografía relativa a la crioterapia informa principalmente acerca de las ideas de los proveedores en cuanto al dolor y a los cólicos que experimenta una mujer. Pocos estudios obtuvieron datos sobre el dolor y los cólicos notificados directamente por la mujer. Aunque los informes directos de las mujeres pueden dar lugar a un sesgo de notificación por no querer decir a los investigadores algo negativo, es importante recopilar tales informes, así como su correlación con las ideas del profesional sanitario, para comprender mejor el grado de malestar asociado con la crioterapia.

Cuadro 15. Puntuaciones medias de dolor y cólicos (escala análoga visual 0–100 [EAV])

Estudio	No. de mujeres tratadas	No. de inyecciones	Puntuación del dolor			Puntuación de los cólicos		Inyecciones		
			1a. congelación	2a. congelación	Total	1a. congelación	2a. congelación	Total	Dolor	Cólicos
Harper y Cobb, 1998	48 con lidocaína	4	12*	12*	28*	13*	18*	21*	36	20
	39 sin lidocaína	0	39	24	44	49	32	51	—	—
Harper, 1997	45 con lidocaína	2	26	19	44	37	18	32	21	7
	40 sin lidocaína	0	37	14	43	50	25	50	—	—
Sammarco et al.†, 1993	19 con lidocaína	2			1,6					
	20 sin lidocaína	0			4,27					

* Estadísticamente significativo

† 0-10 EAV

1. Seguimiento activo

En años recientes, varios estudios han elaborado escalas y medidas de otro tipo para evaluar las ideas de las mujeres (en contraposición con las de los proveedores) del grado de malestar durante el tratamiento. Diez de esos estudios utilizaron métodos activos para evaluar el grado de dolor y cólicos experimentados por las mujeres. Tres de los diez estudios examinaron si el uso de un anestésico local reducía el grado de dolor y cólicos experimentados (véanse el cuadro 15 y el análisis de Harper, 1997; Harper y Cobb, 1998; y Sammarco et al., 1993, más adelante).

En general, los resultados de los estudios con evaluación activa parecen indicar que aunque las mujeres pueden sufrir dolor y cólicos durante el tratamiento, el grado del dolor parece ser menos que el experimentado por las mujeres que reciben tratamiento de ablación con láser. En términos generales, ninguno de los estudios notificaron que una paciente de crioterapia hubiera pedido que el procedimiento se detuviera debido al malestar por dolor o cólicos.

En tres ensayos controlados aleatorizados (Berget et al., 1987; Jobson y Homesley, 1984; Kwikkel et al., 1985), menos mujeres del grupo de crioterapia notificaron que tenían dolor y cólicos durante el tratamiento que las del grupo de ablación con láser.

- Berget et al. notificaron que más pacientes tratadas con láser que pacientes tratadas con crioterapia experimentaron dolor entre moderado e intenso durante el tratamiento (18 [20%] de 92 pacientes tratadas con láser frente a 6 [6%] de 100 pacientes tratadas con crioterapia) ($p=0,05$).
- Kwikkel et al. notificaron que 7 (14%) de las 51 pacientes que recibieron tratamiento con láser habían sufrido dolor durante el tratamiento, comparadas con ninguna de las 50 pacientes

que recibieron crioterapia. De las tratadas con láser, 3 pacientes pidieron que se detuviera el tratamiento antes de terminarlo debido al dolor.

- Jobson y Homesley informaron que ocasionalmente habían tenido que hacer una pausa durante el tratamiento con láser debido a cólicos uterinos, pero notificaron que tanto la ablación con láser como la crioterapia parecían ser bien toleradas por las mujeres.

La mayoría de las pacientes percibieron los cólicos asociados con la crioterapia como comparables a la intensidad de los cólicos menstruales normales. Solo el 5% de las mujeres del estudio de Townsend y Richart de 1983 percibieron los cólicos como más intensos que los de la menstruación normal y más parecidos a los dolores de parto (Townsend y Richart, 1983). Harper (1994) elaboró escalas para evaluar la intensidad del dolor y de los cólicos por separado e informó que más mujeres habían notificado dolor que cólicos a causa del procedimiento de crioterapia. Además, en este estudio Harper comparó diferencias de dolor y cólicos según la duración de la congelación. Los resultados indicaron que con la congelación doble de cinco minutos más mujeres notificaron dolor y cólicos, comparadas con las que fueron tratadas con una congelación más corta (congelación única de tres minutos, congelación doble de tres minutos o congelación única de cinco minutos).

El uso de bloqueos con lidocaína antes del tratamiento: Tres estudios que utilizaron evaluación activa compararon el nivel de cólicos o dolor experimentados durante el tratamiento por las mujeres que recibieron una inyección de lidocaína antes del tratamiento con las que no recibieron dicha inyección (Sammarco et al., 1993; Harper, 1997¹; Harper y Cobb, 1998). Los resultados de los tres estudios indican que una inyección de pretratamiento con lidocaína puede reducir la intensidad del dolor y de los cólicos experimentados durante el tratamiento. Sammarco et al. (1993) administraron a las mujeres una inyección de lidocaína en la submucosa en dos cuadrantes del cuello uterino, mientras que Harper y Cobb (1998) administraron una inyección de lidocaína en la submucosa en cuatro cuadrantes. Luego se pidió a las pacientes de los estudios que evaluaran el nivel del dolor que experimentaron durante el tratamiento mediante una escala análoga visual (EAV) (una escala de 0-10 en el estudio de Sammarco et al., 1993; una escala de 0-100 en el estudio de Harper, 1997, y en el de Harper y Cobb, 1998). Tanto Sammarco et al. como Harper y Cobb observaron que las mujeres que habían recibido la inyección de lidocaína notificaron puntuaciones de dolor inferiores estadísticamente significativas que sus contrapartes sometidas a tratamiento normal sin lidocaína. En el estudio de Harper y Cobb (1998) y Harper (1997) las mujeres que recibieron lidocaína tenían puntuaciones de cólicos inferiores estadísticamente significativas en todas las medidas (primera congelación, segunda congelación, total combinado). Los resultados se presentan en el cuadro 15.

El pretratamiento con inyección de lidocaína tiene algunas desventajas. Harper y Cobb advierten que los clínicos deben prestar atención minuciosa a la cantidad de lidocaína administrada a la paciente y no exceder las dosificaciones recomendadas. Harper y Cobb también advierten que las mujeres sí dicen haber sentido dolor por la inyección misma (Harper y Cobb, 1998). Además, en entornos de recursos escasos, la disponibilidad y los costos adicionales de la administración de lidocaína pueden limitar la factibilidad del uso de bloqueos con este anestésico.

¹ Harper (1997) administró un "bloqueo paracervical" de dos cuadrantes inyectando lidocaína en la unión cervicovaginal para bloquear el nervio.

2. Seguimiento pasivo

Los estudios que utilizaron seguimiento pasivo notifican casos en los que ocurren cólicos leves durante el tratamiento que desaparecen poco después de su aplicación. Se encontraron informes ocasionales de quejas por dolor lumbar leve que duró unos cuantos días después del tratamiento.

C. Desmayo y sofoco

Las reacciones vasomotoras por el procedimiento de crioterapia como mareo, desmayo o sofoco pueden ser desagradables o embarazosas para la mujer; no plantean un peligro grave para la salud y se consideran generalmente como un efecto colateral inconveniente. Cinco artículos de esta revisión mencionaron casos de mujeres que se desmayaron o que se sintieron débiles después del tratamiento, y seis estudios notificaron casos de mujeres que experimentaban una sensación de sofoco. En estos estudios se presentan pocos datos en cuanto a si dichos efectos colaterales hacen que la crioterapia sea una opción terapéutica menos aceptable para las mujeres, o si reacciones como el desmayo estuvieron relacionadas con el dolor experimentado durante la crioterapia.

Cuadro 16. Frecuencia de desmayo y sofoco

Estudio	No. (%) de mujeres tratadas con crioterapia	No. (%) de mujeres que experimentaron reacción de desmayo	No. (%) de mujeres que experimentaron sofoco
Seguimiento activo			
Jobson y Homesley, 1984	39	“varias”	—
Townsend y Ostergard, 1971	95	—	10 (10)
Seguimiento pasivo			
Benedet et al., 1987	1,675	—	«la mayoría»
Ferenczy, 1985	147	—	102 (70) «sofocones de calor»
Matanyi, 1992/93	1,248	—	374-499 (30-40)
Popkin et al., 1978	208	2 (1,0)	—
Schantz y Thormann, 1984	142	—	28 (20)
Townsend y Richart, 1983	100	20 (20)*	—
Tronstad y Kirschner, 1980	93	—	55 (60) durante la descongelación
Van Lent et al., 1983	102	5 (5)	—
Walton et al., 1980	138	1 (0,7)	—

* 20% de las pacientes se sintieron mareadas o débiles después del tratamiento.

1. Seguimiento activo

Los datos de los estudios que utilizaron seguimiento activo no son concluyentes. Jobson y Homesley (1984) informan que “varias” de las 39 mujeres se desmayaron durante o inmediatamente después de la crioterapia. Sin embargo, notificaron que dos mujeres que se habían desmayado habían dicho que no recibirían crioterapia nuevamente si necesitaban repetir el tratamiento, lo cual implica que la experiencia de desmayo puede influir en su elección de tratamiento en el futuro. El estudio de Townsend y Ostergard de 1971 notifica que 10 (10%) de 95 mujeres que recibían crioterapia experimentaron una sensación de sofoco acompañada de cefalea.

2. Seguimiento pasivo

Los datos de los estudios que utilizaron seguimiento pasivo proporcionan poca información adicional. Los artículos notifican que entre 0 y 40% de las mujeres reaccionan al tratamiento con desmayo, mareo o sofoco (véase el cuadro 16). Según el número reducido de datos, parece que el sofoco puede ser más común (de 20 a 60%) que el desmayo.

D. Hemorragia leve y manchado

Como se señaló anteriormente, la hemorragia grave después de la crioterapia es relativamente rara (véase la página 34). Por contraste, la hemorragia o el manchado leves que a veces requieren uso de toallas sanitarias se ha mencionado en la bibliografía como un efecto colateral. De doce artículos que mencionaron el manchado como un efecto colateral posible, tres hicieron un seguimiento activo de las pacientes para evaluar dicho efecto. Los resultados indican que puede haber hemorragia y manchado varios días después de la crioterapia, pero que el manchado no es profuso y ocurre con menor frecuencia que en las mujeres tratadas mediante ablación con láser.

1. Seguimiento activo

Dado que tan pocos estudios con seguimiento activo evaluaron la hemorragia y el manchado, los resultados no presentan una imagen clara de la frecuencia con que las mujeres experimentaron hemorragia leve. (En el cuadro 17 se presentan los datos obtenidos.) En un estudio, ninguna de las 39 mujeres del grupo de tratamiento con crioterapia notificó manchado como efecto colateral (Jobson y Homesley, 1984). En otro estudio, 22 (22%) de 99 mujeres que recibieron crioterapia experimentaron hemorragia, pero esta cifra fue considerablemente menor que las 49 (49%) de las 99 mujeres del grupo tratadas con láser de CO₂ que experimentaron hemorragia ($p < 0,001$) (Berget et al., 1987). El tercer estudio con seguimiento activo informó que el manchado fue “más común” en las pacientes tratadas mediante ablación con láser, pero notificó que las sometidas a crioterapia experimentaron un promedio de tres días de manchado comparado con un promedio de dos días respecto a las pacientes tratadas con láser (datos no presentados en el cuadro) (Kwikkel et al., 1985).

2. Seguimiento pasivo

En los estudios con seguimiento pasivo, los datos son aún más discordantes; los porcentajes varían de 0 a 55% de las mujeres que experimentaron manchado o hemorragia.

Cuadro 17. Frecuencia de manchado o hemorragia notificados después del tratamiento

Estudio	No. de mujeres tratadas	No. de mujeres que tuvieron manchado o hemorragia (%)
Seguimiento activo		
Berget et al., 1987	Criot. (n=99)	22 (22)
	Láser (n=99)	49 (49)
Jobson y Homesley, 1984	Criot. (n=39)	0
	Láser (n=42)	1 (2,3)
Seguimiento pasivo		
Einerth, 1978	Criot. (n=59)	2 (3,4)
Einerth, 1988	Criot. (n=117)	3 (2,6)
Ferenczy, 1985	Criot. (n=147)	0
	Láser (n=147)	29 (20)
Loizzi et al., 1992	Criot. (n=131)	Pequeno %
Olatunbosum et al., 1992	Criot. (n=70)	2 (2,8)
Townsend y Richart, 1983	Criot. (n=100)	0
	Láser (n=100)	31 (31)
Townsend y Ostergard, 1971	Criot. (n=95)	52 (55)
Underwood et al., 1976	Criot. (n=65)	«muchas»
Wright y Davies, 1981	Criot. (n=152)	0
	Láser (n=131)	«algunas»

VI. Discusión

A. Eficacia

Las pruebas presentadas en esta revisión apoyan la conclusión de que, cuando se usa apropiadamente, la crioterapia parece dar resultados tan buenos como otros métodos de tratamiento ambulatorio (como ablación con láser y LEEP) utilizados para tratar la NIC. Las tasas de curación generales de los ensayos aleatorizados varían de 56,8 a 94,6% respecto a la crioterapia (medida estadística de síntesis, 89,5%; intervalo de confianza de 95%, 87,3–91,7) y de 70,6 a 95,9% respecto a la ablación con láser (medida estadística de síntesis, 88,2%; intervalo de confianza de 95%, 85,6–90,8). La crioterapia parece ser menos eficaz cuando se usa en lesiones graves. La medida estadística de síntesis respecto a las lesiones de NIC 3 fue de 84,1% (intervalo de confianza de 95%, 78,0–90,2). El análisis adicional indica que es el tamaño y no la gravedad de la lesión lo que constituye un factor importante en la eficacia de la crioterapia.

Dada la heterogeneidad considerable de los estudios, es difícil determinar qué factores se asociaron independientemente con los fracasos. Las tasas de fracaso pueden haberse asociado con el tratamiento de lesiones que habrían sido controladas mejor con otro método (por ejemplo, lesiones que cubrirían más del 75% del cuello uterino o lesiones con extensión significativa en el conducto endocervical). Dado que las lesiones NIC 3 tienden a estar complicadas por factores como tamaño grande y afección del conducto endocervical, los profesionales deben tener cuidado al evaluar estas lesiones para cerciorarse de que son apropiadas para el tratamiento con crioterapia.

En relación a la crioterapia, también siguen pendientes preguntas en cuanto a si la congelación doble produce una mejor curación que la congelación única. La bibliografía analizada indica que la técnica de congelación doble tal vez no tenga tantas ventajas como se suponía anteriormente, aunque los datos son incongruentes y a veces débiles.

Es importante recordar que la mayoría de los datos analizados en esta revisión se recopilaban de estudios efectuados en países desarrollados y por personal sanitario de alto nivel que realizaba procedimientos de crioterapia con guía colposcópica. Los prestadores de asistencia sanitaria de entornos de recursos escasos deberán considerar no solo la eficacia y la seguridad del tratamiento cuando tomen decisiones acerca de las intervenciones apropiadas de tratamiento, sino también la accesibilidad al equipo y los suministros, la facilidad de capacitación, las aptitudes que debe tener el operario y los costos. En comparación con métodos de tratamiento como la ablación con láser y el LEEP, la crioterapia tiene ventajas significativas en estos aspectos. Dada su sencillez relativa, es posible capacitar a personal de nivel intermedio para que realice el procedimiento. Esto, unido al hecho de que la crioterapia no necesita electricidad, significa que puede ponerse al alcance de las mujeres a nivel local. Una dificultad posible para su uso en entornos de recursos escasos es contar con una fuente fiable de recipientes limpios de dióxido de carbono o de óxido nítrico.

En cambio, es más probable que se proporcione ablación con láser y tratamientos con LEEP solo en un hospital central o regional o en un entorno clínico en los países en desarrollo. Ambas técnicas necesitan equipo más pesado y establecimientos especiales, requieren mucho más capacitación

y conocimientos técnicos, y están asociadas con riesgos mayores de hemorragia grave que la crioterapia. El equipo para la ablación con láser en particular es muy costoso y sumamente técnico, por lo cual no es factible adquirirlo, mantenerlo, repararlo o reemplazarlo en un entorno de recursos escasos. Por su parte, el LEEP tiene la ventaja de permitir al operario eliminar toda la unión del tejido estratificado y cilíndrico, con lo cual se obtiene una muestra para evaluación y confirmación histológica. Debido a esto, es apropiado para tratar las lesiones más grandes o las que se extienden en el conducto endocervical. En condiciones ideales, un programa de tamizaje y de tratamiento en un entorno de recursos escasos podría remitir a las mujeres que tienen dichas lesiones a un lugar central para que reciban tratamiento con LEEP.

B. Seguridad

El tratamiento con crioterapia parece ser muy seguro. La hemorragia grave y la EPI, dos de las complicaciones potenciales más graves, son sumamente raras. Como parte de la atención de buena calidad, el personal sanitario debe proporcionar a las mujeres información y conocimientos claros y exactos acerca de la necesidad de regresar para recibir atención si experimentan dolor o fiebre intensa, solos o con flujo maloliente, ya que estos podrían ser indicio de una infección más grave.

Las secuelas a largo plazo del tratamiento con crioterapia también parecen ser raras. No se obtuvieron pruebas en esta revisión bibliográfica de que la crioterapia esté vinculada a la estenosis cervicouterina ni de que tenga algún efecto a largo plazo en la fecundidad o en los resultados del embarazo. No se apoyaron las hipótesis de que la crioterapia puede causar incompetencia cervicouterina que podría provocar abortos espontáneos o parto prematuro o estenosis cervicouterina, la cual podría dar lugar a esterilidad o dificultades de trabajo de parto (Montz, 1996). Los datos obtenidos en esta revisión, aunque son limitados (la mayoría de los estudios excluyeron del grupo de tratamiento a las mujeres embarazadas), también indican que el tratamiento durante el embarazo no perjudica su curso ni su resultado.

Los datos recabados indican que puede haber algún desplazamiento de la unión del tejido estratificado y cilíndrico en el conducto cervical después de la crioterapia. No obstante, es difícil determinar si la edad, la paridad o el tipo de punta empleada en el tratamiento se asociaron independientemente con dicho desplazamiento. El desplazamiento de dicha unión más adentro del conducto hace que sea más difícil visualizarla, pero todavía hay debate en cuanto a si esto es un problema grave. Los datos del estudio de Tailandia de RCTOG/JHPIEGO, en el que la crioterapia se usó para tratar a mujeres de 35 a 45 años uníparas y multíparas, indican que el desplazamiento es mínimo en este grupo de edad. En años recientes, se han producido puntas de crioterapia más pequeñas y de menor profundidad, las cuales también pueden reducir el grado de desplazamiento de la mencionada unión. Se requieren más estudios para determinar si estas suposiciones son válidas.

C. Aceptabilidad

Los estudios diseñados para abordar la aceptabilidad de la crioterapia son limitados. Los estudios de las ideas del personal sanitario en cuanto a los efectos colaterales experimentados por las mujeres, que sustituyen el análisis de la aceptabilidad del procedimiento de tratamiento, en general

informan que ellas consideran el tratamiento tolerable y que los efectos colaterales asociados son moderadamente incómodos y molestos. Con todo, lo que es aceptable para el personal sanitario puede que no sea aceptable para la paciente. Además, la percepción y los niveles aceptables del dolor varían de una persona a otra y pueden variar según la cultura. La percepción de la aceptabilidad de un efecto colateral como, por ejemplo, el flujo profuso o los cólicos puede relacionarse con la medida en que la experiencia perturba la capacidad de la mujer de llevar a cabo sus funciones y cumplir sus responsabilidades en el hogar y el trabajo.

Aunque esta revisión confirmó que ocurre algún malestar en el tratamiento con crioterapia, los resultados indican que el malestar que experimentan las mujeres está en un nivel aceptable. No obstante, existe una necesidad clara de dar información y atención de apoyo de alta calidad a las mujeres que se someten a este procedimiento, dados el dolor asociado y la posibilidad de mareo, desmayo o sofoco. Estas sensaciones físicas pueden causar temor y ansiedad, pero podrían mitigarse mediante información dada antes del tratamiento y apoyo apropiado brindado durante el tratamiento y el proceso de curación.

La investigación sobre la aceptabilidad de los efectos colaterales también señala la necesidad de dar buena información y educación a las mujeres acerca de lo que deben esperar en el período posterior al tratamiento. Se les debe informar que posiblemente experimenten flujo profuso (que tal vez requiera el uso de varias toallas protectoras por día), que puede ser maloliente y durar varias semanas.

La obtención de más datos de países en desarrollo ayudaría a proporcionar información sobre las experiencias y las opiniones de las mujeres relativas al procedimiento de crioterapia y los efectos colaterales asociados. Existen datos preliminares de estudios realizados después de la crioterapia en Perú, Kenya, Tailandia, Sudáfrica y Ghana. Los datos de los proyectos de la ACCP en Tailandia y Sudáfrica indican que las mujeres se sienten satisfechas respecto a sus experiencias con la crioterapia. Los datos preliminares de Ghana indican actitudes análogas. Será importante en los próximos años hacer todo lo posible para que a las mujeres se les proporcione información adecuada acerca de todos los efectos colaterales posibles de una manera apropiada desde el punto de vista cultural.

D. El VIH y la crioterapia

Cuando una mujer se presenta para tamizaje y tratamiento de lesiones cervicouterinas precancerosas, es poco probable que ella o el personal sanitario conozcan su estado relativo al VIH. No obstante, dicho estado podría influir en la eficacia del tratamiento y en las tasas de complicación. Los estudios han revelado que en todos los métodos de tratamiento, la NIC tiende a ser más prevalente y persistente, y a tener más probabilidades de reaparecer en las mujeres seropositivas al VIH. Por esta razón, se deben abordar temas particulares de orientación antes del tratamiento. Se debe informar a las mujeres que la crioterapia, así como otros métodos de tratamiento ambulatorio, puede ser menos eficaz cuando se tratan lesiones en mujeres seropositivas al VIH. También se debe animar a todas las mujeres, independientemente de su estado relativo al VIH, a que regresen para el tamizaje regular.

Los datos del estudio de Cuthill et al. (1995) indican que, comparado con el tratamiento con láser o biopsia de cono de una mujer infectada por el VIH, el tratamiento con crioterapia no aumentará su riesgo de complicaciones a menos que esté gravemente inmunocomprometida. Los proveedores deben ser conscientes de la variedad de resultados adversos posibles y aconsejar a todas las mujeres apropiadamente a que se abstengan del coito después de la crioterapia y buscar atención médica si es necesario (véase el recuadro de la página 55).

Los investigadores están empezando a explorar si el tratamiento de la NIC en las mujeres infectadas por el VIH aumenta el riesgo de transmisión después del tratamiento. Existen algunas pruebas de que el número de VIH arrojado es considerable, pero ocurre momentáneamente, en el sitio de la crioterapia. Este mayor número de virus arrojado podría aumentar el riesgo de transmisión a un compañero no infectado si no se siguen las instrucciones de abstenerse de relaciones sexuales durante el período de curación (Wright et al., 2001).

Se ha investigado poco si el tejido cervicouterino expuesto por la crioterapia aumenta la susceptibilidad de una mujer a la infección por el VIH. El consejo eficaz en cuanto a la importancia de abstenerse del coito durante el período de curación podría resultar vital para reducir el riesgo de transmisión o adquisición del VIH. Las cuestiones relativas a la interacción entre el VIH y la crioterapia se explorarán más a fondo en un documento futuro.

Nota acerca de las recomendaciones de abstinencia después del tratamiento:

Los protocolos de tratamiento de los países desarrollados y en desarrollo suelen recomendar que las mujeres se abstengan del coito durante la fase curativa inicial (un mes) después de la crioterapia para facilitar la curación inmediata y reducir el riesgo de infección. Ninguno de los artículos de esta revisión ha evaluado la aceptabilidad o el cumplimiento de esta recomendación. En algunos casos, las desigualdades de género y las diferencias de poder en la relación pueden impedir que una mujer negocie la abstinencia con su compañero. Considerando la epidemia de la infección por el VIH en muchos países en desarrollo y la interacción posible entre la crioterapia y la adquisición del VIH, es vital que la investigación futura no solo explore cuestiones relativas al cumplimiento de las instrucciones de abstinencia por parte de las mujeres, sino que también estudie las maneras de cómo aumentar la participación y el apoyo de los compañeros en estas cuestiones. Un proyecto de ACCP en Sudáfrica está explorando posibles maneras de incluir a los hombres en la prevención del cáncer cervicouterino y de animarlos a que apoyen a sus compañeras, incluido el cumplimiento de la recomendación de abstinencia.

En entornos de países en desarrollo, donde el acceso a los establecimientos de salud suele ser difícil, puede ser aconsejable programar el tratamiento en un momento en que se le facilita a la mujer la posibilidad de abstenerse de relaciones sexuales durante la fase de curación, por ejemplo, cuando el compañero de la mujer está lejos del hogar. Los compañeros deben incluirse en las charlas de orientación relativas a la

abstinencia cuando sea apropiado para aumentar su aceptación de las recomendaciones del tratamiento. Por último, se debe proporcionar a las parejas condones y animarlas a usarlos para protegerse contra las infecciones de transmisión sexual si no logran abstenerse de relaciones sexuales durante la fase de curación.

En esta revisión de la bibliografía sobre la crioterapia se procuró usar una metodología rigurosa cuando fue posible, pero se reconoce que puede tener ciertas limitaciones que podrían influir en la validez de nuestras conclusiones. Nuestro método principal para encontrar los estudios consistió en búsquedas en la base de datos MEDLINE y búsquedas a mano en las listas de referencias de los artículos recuperados. Aunque se intentó encontrar estudios inéditos contactando a los investigadores de este campo, nuestra búsqueda no exploró las bases de datos de literatura gris para encontrar tesis doctorales u obras inéditas. Por consiguiente, como ocurre con la mayoría de las revisiones de este tipo, es posible que la nuestra tenga un sesgo de publicación y que en ella se sobreestime el efecto de la crioterapia. Nuestros criterios de selección iniciales excluyeron artículos que no estaban escritos en inglés o en español. Por consiguiente, los datos de los estudios publicados en otros idiomas no se presentan aquí y los resultados de este resumen podrían estar sesgados según la calidad de estos estudios. Un revisor evaluó los estudios recuperados en cuanto a la pertinencia y dos revisores evaluaron los estudios en cuanto a los criterios de selección. Las evaluaciones no se encubrieron para cada uno de los revisores y es posible que los criterios de selección no se hayan aplicado por igual en todos los estudios. Un revisor extrajo los datos de los estudios que se juzgaron pertinentes. Nuestra revisión encontró mucha diversidad en ciertas variables claves (características de la lesión, técnica de crioterapia, duración de seguimiento y método para evaluar el estado de la enfermedad), pero el grado de heterogeneidad queda pendiente para ser examinado en un metanálisis.

Los resultados de esta revisión sistemática de la bibliografía aportan pruebas de que la crioterapia es un procedimiento eficaz, seguro y aceptable para el tratamiento de las lesiones precancerosas. Es evidente que se necesita una investigación continua sobre la eficacia, seguridad y aceptabilidad de la crioterapia cuando la realizan proveedores de nivel intermedio en diversos entornos para proporcionar una información lo más completa posible a los formuladores de políticas y profesionales de salud en lugares de recursos escasos. En 2004 se proporcionará un suplemento a este informe, basado en los datos que se están recopilando de los estudios de países de la ACCP.

Referencias

- Abercrombie PD, Korn AP. Lower genital tract neoplasia in women with HIV infection. *Oncology* 12(12): 1735–1739 (December 1998).
- Adewole IF, Babarinsa IA, Odeniyi GD. Cryotherapy in the management of cervical intraepithelial neoplasia in developing countries. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 60:69–70 (1998).
- Andersen ES, Husth M. Cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia: 10-year follow-up. *Gynecologic Oncology* 45(3):240–242 (June 1992).
- Andersen ES, Thorup K, Larsen G. The results of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology* 30(1):21–25 (May 1988).
- Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology* 79(1):105–110 (January 1992).
- Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, et al. The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five, and ten years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 157(2):268–273 (August 1987).
- Benrubi GI, Young M, Nuss R. Interpartum outcome of term pregnancy after cervical cryotherapy. *The Journal of Reproductive Medicine* 29(4):251–254 (April 1984).
- Berget A, Andreasson B, Bock JE. Laser and cryosurgery for intraepithelial neoplasia: a randomized trial with long-term follow-up. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 70(3):231–235 (1991).
- Berget A, Andreasson B, Bock JE, et al. Outpatient treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the CO₂ laser versus cryotherapy, a randomized trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 66: 531–536 (1987).
- Bergman A, Matsunaga J, Bhatia NN. Cervical cryotherapy for condylomata acuminata during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 69(1):47–50 (January 1987).
- Bloch B, Davies AM. Cryosurgery in cervical intraepithelial neoplasia. *South African Medical Journal* 57(16):670–674 (April 1980).
- Bryson SCP, Lenehan P, Lickrish GM. The treatment of grade 3 cervical intraepithelial neoplasia with cryotherapy: an 11-year experience. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 151:201–206 (1985).
- CDC. MMWR research and recommendations: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 41(RR-17) (December 18, 1992).
- Coney P, Walton LA, Edelman DA, et al. Cryosurgical treatment of early cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology* 62(4):463–466 (October 1983).
- Crapanzano JT. Office diagnosis and management of cervical dysplasia: colposcopy and cryosurgery in 32 patients. *The Journal of Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society* 130(5):101–104 (May 1978).
- Creasman WT, Weed JC, Curry SL, et al. Efficacy of cryosurgical treatment of severe cervical intraepithelial neoplasia. *Obstetrics and Gynecology* 41(4):501–506 (April 1973).

- Crisp WE. Cryosurgical treatment of neoplasia of the uterine cervix. *Obstetrics and Gynecology* 39(4):495-499 (April 1972).
- Crisp WE. The use of cryosurgery in cancer of the uterine cervix. *International Surgery* 52(6):451-454 (December 1969).
- Crisp WE, Asadourian L, Romberger W. Application of cryosurgery to gynecologic malignancy. *Obstetrics and Gynecology* 30(5):668-673 (November 1967).
- Crisp WE, Smith MS, Asadourian L, et al. Cryosurgical treatment of premalignant disease of the uterine cervix. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 107(5):737-742 (July 1970).
- Cuthill S, Maiman M, Fruchter RG, et al. Complications after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *The Journal of Reproductive Medicine* 40(12):823-828 (December 1995).
- DiSaia PJ, Townsend DE, Morrow CP. The rationale for less than radical treatment for gynecologic malignancy in early reproductive years. *Obstetrical and Gynecological Survey* 29(9):581-593 (September 1974).
- Draeby-Kristiansen J, Garsaae M, Bruun M, et al. Ten years after cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 165(1):43-45 (July 1991).
- Einerth Y. Cryosurgical treatment of CIN I-III: a long term study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 67(7):627-630 (1988).
- Einerth Y. Cryosurgical treatment of dysplasia and carcinoma *in situ* of the cervix uteri. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 57(4):361-365 (1978).
- Elmfors B, Stormby N. A study of cryosurgery for dysplasia and carcinoma *in situ* of the uterine cervix. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 86(12):917-921 (December 1979).
- Ferenczy A. Comparison of cryo- and carbon dioxide laser therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 66(6):793-798 (December 1985).
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press (2001).
- Fray RE, Sims CD. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *South African Medical Journal* 62(14):469-470 (September 1982).
- Gondos B, Ostergard DR. Cytologic evaluation following cryosurgical treatment for severe dysplasia and carcinoma-in-situ. *Journal of Reproductive Medicine* 11(2):68-70 (August 1973).
- Guijon F, Paraskevas M, McNicol P. Human papillomavirus infection and the size and grade of cervical intraepithelial neoplastic lesions associated with failure of therapy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 42(2):137-142 (August 1993).
- Harper DM. Pain and cramping associated with cryosurgery. *Journal of Family Practice* 39(6): 551-557 (December 1994).
- Harper DM. Paracervical block diminishes cramping associated with cryosurgery. *The Journal of Family Practice* 44(1):71-75 (January 1997).
- Harper DM, Cobb JL. Cervical mucosal block effectively reduces the pain and cramping from cryosurgery. *Journal of Family Practice* 47(4):285-289 (October 1998).

- Harper DM, Mayeaux EJ Jr, Daaleman TP, et al. Healing experiences after cervical cryosurgery. *Journal of Family Practice* 49(8):701-706 (August 2000). Referred to in text as Harper et al., 2000a.
- Harper DM, Mayeaux EJ Jr, Daaleman TP, et al. The natural history of cervical cryosurgical healing: the minimal effect of debridement of the cervical eschar. *Journal of Family Practice* 49(8):694-700 (August 2000). Referred to in text as Harper et al., 2000b.
- Hellberg D, Nilsson S. 20-year experience of follow-up of the abnormal smear with colposcopy and histology and treatment by conization or cryosurgery. *Gynecologic Oncology* 38(2):166-169 (August 1990).
- Hemmingsson E. Outcome of third trimester pregnancies after cryotherapy of the uterine cervix. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 89(8):675-677 (August 1982).
- Hemmingsson E, Stendahl U, Stenson S. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia with follow-up of five to eight years. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 139(2):144-147 (January 1981).
- Hemmingsson E, Stenson S. The results of cryosurgical treatment in young women with cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 62(1):39-42 (1983).
- Henriksen HM. The cryosurgical treatment of intraepithelial neoplasia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 58(3):271-274 (1979).
- Herdman C, Sherris J. *Planning Appropriate Cervical Cancer Prevention Programs*, 2nd Edition. PATH (2000).
- Hillard PA, Biro FM, Wildey L. Complications of cervical cryotherapy in adolescents. *Journal of Reproductive Medicine* 36(10):711-716 (October 1991).
- Hillard PA. Personal communication.
- Javaheri G, Balin M, Meltzer RM. Role of cryosurgery in the treatment of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. *Obstetrics and Gynecology* 58(1):83-87 (July 1981).
- Jobson VW, Homesley HD. Comparison of cryosurgery and carbon dioxide laser ablation for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery* 1(3):173-180 (January 1984).
- Kaufman RH, Irwin JF. The cryosurgical therapy of cervical intraepithelial neoplasia III: continuing follow-up. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 131(4):381-388 (June 1978).
- Kirwan PH, Smith IR, Naftalin NJ. A study of cryosurgery and the CO₂ laser in treatment of carcinoma *in situ* (CIN III) of the uterine cervix. *Obstetrics and Gynecology* 22(2):195-200 (January 1985).
- Kwikkell HJ, Helmerhorst TJ, Bezemer PD, et al. Laser or cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia: a randomized study to compare efficacy and side effects. *Gynecologic Oncology* 22(1):23-31 (September 1985).
- Laubstein MB, Petrie SJ. Obstetrical experience following cervical cryosurgery. *Minerva Medica* 65(70):3672-3673 (October 1974).
- Levin N. Traumatic cervical amputation: a complication of cervical cryosurgery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 122(6):785-786 (July 1975).

- Lickrish GM, Fortier M. Conservative management of intraepithelial cervical neoplasia. *Canadian Medical Association Journal* 116(6):641–643 (March 1977).
- Loizzi P, Carriero C, Di Gesu A, et al. Rational use of cryosurgery and cold knife conization for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *European Journal of Gynaecological Oncology* 12(6): 507–513 (January 1992).
- Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001.
- Matanyi S. Cryotherapy during pregnancy. *Acta Chirurgica Hungarica* 30(4):325–331 (1989).
- Matanyi S. Side effects and complications of cervical cryotherapy. *Acta Chirurgica Hungarica* 33 (11–2):157–162 (1992/93).
- Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics and Gynecology* 92(5):737–744 (November 1998).
- Monaghan JM, Kirkup W, Davis JA, et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by colposcopically directed cryosurgery and subsequent pregnancy experience. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 89(5):387–392 (May 1982).
- Montz FJ. Impact of therapy for cervical intraepithelial neoplasia on fertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 175(4):1129–1136 (October 1996).
- Nahhas WA, Whitney CW, Rine J. Evaluation of removing devitalized cervical tissue in the reduction of vaginal discharge after cervical cryotherapy: a prospective study. *Journal of Reproductive Medicine* 26(5):263–264 (May 1981).
- Nielsen NC, Stakemann G. Cryosurgery for carcinoma-in-situ of cervix. *Lancet* 2(7829):627 (September 1973).
- Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, et al. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 68:25–33 (2000).
- Nuovo GJ, Pedemonte BM. Human papillomavirus types and recurrent cervical warts. *Journal of the American Medical Association* 263(9):1223–1226 (March, 1990).
- Olatunbosun OA, Okonofua FE, Ayangade SO. Outcome of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia in a developing country. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 38(4): 305–310 (August 1992).
- Popkin DR, Scali V, Ahmed MN. Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 130 (5):551–554 (March 1978).
- Rojas I, Rodriguez T, Pierotic M, et al. Histological evaluation of cryosurgery in high grade intraepithelial neoplasia (CIN III) of the uterine cervix. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecologia* 58(3):200–204 (1993).
- Saidi MH, White AJ, Weinberg PC, et al. The hazard of cryosurgery for treatment of cervical dysplasia. *The Journal of Reproductive Medicine* 19(2):70–74 (August 1977).
- Sammarco MJ, Hartenbach EM, Hunter VJ. Local anesthesia for cryosurgery on the cervix. *Journal of Reproductive Medicine* 38(3):170–172 (March 1993).

- Schantz A, Thormann L. Cryosurgery for dysplasia of the uterine ectocervix: a randomized study of the efficacy of the single- and double-freeze techniques. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 63(5):417-420 (1984).
- Sedlis A, Castadot MJ, Glatt B. Cryotherapy in cervical disease. *New York State Journal of Medicine* 81(12):1757-1760 (November 1981).
- Sellors J, Mahony J, Goldsmith C, et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 164(1):113-120 (January 1991).
- Singh P, Loke K, Hii J, et al. Cold coagulation versus cryotherapy for treatment of cervical intraepithelial neoplasia: results of a prospective randomized trial. *Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery* 4(4):211-221 (January 1988).
- Stienstra KA, Brewer BE, Franklin LA. A comparison of flat and shallow conical tips for cervical cryotherapy. *Journal of the American Board of Family Practice* 12(5):360-366 (October 1999).
- Tangtrakul S, Srisupundit S, Bullangpoti S. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia by cryosurgery. *Journal of the Medical Association of Thailand* 66(1):1-6 (January 1983).
- Tate D, Anderson R. Recrudescence of cervical dysplasia among women who are infected with the human immunodeficiency virus: a case-control analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186(5):880-882 (May 2002).
- Teaff NL, Malone JM Jr, Ginsburg KA, et al. Cervical dysplasia in the postmenopausal female: diagnosis and treatment. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 34(2):145-149 (February 1990).
- Thormann L, Schantz A. A minor complication of cryosurgery—occlusion of the cervical canal. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 59(4):377-379 (1980).
- Townsend DE, Ostergard DR. Cryocauterization for preinvasive cervical neoplasia. *Journal of Reproductive Medicine* 6(4):171-176 (April 1971).
- Townsend DE, Richart RM. Cryotherapy and carbon dioxide laser management of cervical intraepithelial neoplasia: a controlled comparison. *Obstetrics and Gynecology* 61(1):75-78 (January 1983).
- Tredway DR, Townsend DE, Hovland DN, et al. Colposcopy and cryosurgery in cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 114(8):1020-1024 (December 1972).
- Tronstad SE, Kirschner R. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with local excisional biopsy and cryosurgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 59(4):349-353 (1980).
- Underwood PB, Lutz MH, Van Fletcher R. Cryosurgery: its use for the abnormal Pap smear. *Cancer* 38(1):546-552 (1976).
- Van Lent M, Trimpos JB, Heintz AP, et al. Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN III) in 102 patients. *Gynecologic Oncology* 16(2):240-245 (October 1983).
- Walton LA, Edelman DA, Fowler WC Jr, et al. Cryosurgery for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia during the reproductive years. *Obstetrics and Gynecology* 55(3):353-357 (March 1980).

- Weed JC Jr, Curry SL, Duncan ID, et al. Fertility after cryosurgery of the cervix. *Obstetrics and Gynecology* 52(2):245–246 (August 1978).
- Wright VC, Davies EM. The conservative management of cervical intraepithelial neoplasia: the use of cryotherapy and the carbon dioxide laser. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 88(6): 663–668 (June 1981).
- Wright TC Jr, Subbarao S, Ellerbrock TV, et al. Human immunodeficiency virus 1 expression in the female tract in association with cervical inflammation and ulceration. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 184(3):279–285 (February 2001).
- Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, et al. Cryotherapy and CO₂ laser vaporization in the treatment of cervical and vaginal human papillomavirus (HPV) infections. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 68(7):619–625 (1989).

